

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

**ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
AKCİĞER VE KARDİYAK TUTULUMUN TESPİTİ, LABORATUVAR
VERİLERİ İLE KORELASYONU**

Uzmanlık Tezi

Dr.Ahmet Hüsrev TEKELİ

Trabzon - 2015

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

**ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARDA
AKCİĞER VE KARDİYAK TUTULUMUN TESPİTİ, LABORATUVAR
VERİLERİ İLE KORELASYONU**

Uzmanlık Tezi

Dr.Ahmet Hüsrev TEKELİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Refik Ali SARI

Trabzon – 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve hoşgörüsünden faydalandığım tez sorumlusu hocam Prof. Dr. Refik Ali SARI'ya, asistanlığım süresince her konuda yakın ilgilerini gördüğüm, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygı değer hocalarım; Prof. Dr. Halil KAVGACI, Prof. Dr. Fazıl AYDIN, Prof. Dr. Mehmet ARSLAN, Prof. Dr. Cihangir EREM, Prof. Dr. Orhan ÖZGÜR, Prof. Dr.H. Önder ERSÖZ, Prof. Dr. Şükrü ULUSOY, Prof. Dr. Yusuf UZUN, Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR, Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ, Prof. Dr. Kübra KAYNAR, Doç. Dr. Mustafa YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. A. Mansur COŞAR, Yrd. Doç. Dr. Mustafa KOÇAK' a eğitimimdeki emek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım hocalarıma, eğitimime katkısı olan tüm uzmanlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışma fırsatı bulduğum hemşire arkadaşlarıma, servis ve hastane personeline, ve özellikle her zaman yanımda olan, fedakarlıkları ve sevgileri ile bana güç veren sevgili aileme,

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ahmet Hüsrev TEKELİ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar	v
RESİMLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.4. Patogenez	7
2.1.5. Klinik bulgular	8
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	15
2.1.7. Radyolojik Bulgular	18
2.1.8. Tanı	20
2.1.9. Tedavi	21
2.2. Ankilozan Spondilit	25
2.2.1. Tanım	25
2.2.2. Epidemiyoloji	25
2.2.3. Etiyoloji	26
2.2.4. Patogenez	27
2.2.5. Klinik bulgular	27
2.2.6. Laboratuvar Bulguları	32
2.2.7. Radyolojik Bulgular	33
2.2.8. Tanı	36

2.2.9. Değerlendirme ve İzlem	36
2.2.10. Prognoz	37
2.2.11. Tedavi	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Hasta Seçimi	42
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri	42
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	58
6. ÖZET	68
7. ABSTRACT	70
8. KAYNAKLAR	72

TABLÖLAR LİSTESİ**Sayfa No**

Tablo 1. ACR/EULAR RA klasifikasyon kriterleri	20
Tablo 2. DAS-28 Skorunun yorumu	21
Tablo 3. Sakroiliak Eklem Radyolojik Klasifikasyonu (New York Klasifikasyonu)	34
Tablo 4. MODİFİYE NEWYORK (1984) Tanı Kriterleri	36
Tablo 5. Ankilozan spondilitte klinik pratikte belirti ve bulguların değerlendirilmesi için ASAS tarafından kullanılması önerilen bölümler ve yöntemler	37
Tablo 6. AS'li hastaların cinsiyete göre dağılımı	44
Tablo 7. RA'lı hastaların cinsiyete göre dağılımı	44
Tablo 8. Hastaların yaş dağılımı	44
Tablo 9. Akciğer tutulumu saptanmış RA'lı hastalarda toraks BT bulguları	45
Tablo 10. Akciğer tutulumu saptanmış AS'li hastalarda toraks BT bulguları	45
Tablo 11. Akciğer tutulumu saptanmış RA'lı hastalarda HRCT bulguları	46
Tablo 12. Akciğer tutulumu saptanmış AS'li hastalarda YRBT bulguları	46
Tablo 13. RA'lı hastalarda EKO bulguları	47
Tablo 14. AS'li hastalarda EKO bulguları	47
Tablo 15. RA hastalarında laboratuvar bulguları	48
Tablo 16. AS hastalarında laboratuvar bulguları	48
Tablo 17. RA hastalarının SFT bulguları	49
Tablo 18. AS hastalarının SFT bulguları	49
Tablo 19. RA hastalarının RF değerleri	49
Tablo 20. RA hastalarında anti-CCP değerleri	50
Tablo 21. RA hastalarında RF değerleri ile cinsiyet arasındaki ilişki	50
Tablo 22. RA hastalarında anti- CCP değerleri ile cinsiyet arasındaki ilişki	51
Tablo 23. RA hastalarında C-reaktif protein(CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) arasındaki ilişki	51

Tablo 24. AS hastalarında C-reaktif protein(CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) arasındaki ilişki	52
Tablo 25. RA hastalarında CRP ile anti- CCP arasındaki ilişki	52
Tablo 26. RA hastalarında DAS-28 ile anti- CCP arasındaki ilişki	52
Tablo 27. RA hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, DAS-28 değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi	53
Tablo 28. AS hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, BASDAİ değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi	54
Tablo 29. RA hastalarında RF değerlerinin ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerleri ile ilişkisi	54
Tablo 30. RA hastalarında anti- CCP ile ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerlerinin ilişkisi	55
Tablo 31. RA hastalarında SFT ile YRBT bulgularının ilişkisi	56
Tablo 32. RA hastalarında YRBT bulguları ile cinsiyet ilişkisi	56
Tablo 33. RA ve AS hastalarında YRBT bulgularının ilişkisi	57

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Entezitis: Sağ topukta aşil tendonunun kalkaneusa yapışma bölgesinde şişlik	32
Resim 2. Vertebra füzyonu ile bambu kamışı vertebra	35
Resim 3. Sakroiliyak eklemlerin füzyonu ile bilateral grade 4 sakroiliit	35



SİMGELER ve KISALTMALAR

ACPA	: Anti citrullinated peptid antikorları
ACR	: American College of Rheumatology
Anti CCP	: Anti Cyclic Citrullinated Peptide
Anti-TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa bloker
AS	: Ankilozan spondilit
ASAS	: Ankylosing Spondylitis Assessment Group
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
BASFI	: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-reaktif protein
DAS-28	: Disease Activity Score 28
DHEA	: Dehidroepiamdrosteron
DMARD	: Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FEV1	: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
GM-CSF	: Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör
GPI	: Glukoz-6-fosfat izomeraz
GSD	: Genel sağlık durumu
HES	: Hassas eklem sayısı
HLA	: Human Lökosit Antijen
HLA-B27	: Human lökosit antijen B27
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IŞP	: Isı şok proteinleri
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
MASES	: Mander İndeksi ve Maastricht AS Entezit skoru
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi

MKF	: Metakarpofalangeal
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF	: Metatarsofalangeal
MTX	: Metotreksat
NSAII	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
PIF	: Proximal interfalangeal
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SİE	: Sakroiliak eklem
SpA	: Spondiloartropati
SSZ	: Sülfasalazin
STIR	: Kısa Tau imversiyon geri elde etme
ŞES	: Şiş eklem sayısı
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Görsel analog skala (Visual Analog Skoru)
YRBT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA); nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre proliferasyon ve inflamasyonunun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize, kronik, otoimmün, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (1-3). Genellikle klinik dalgalanmalarla seyrederek ve tedaviye rağmen progresif eklem destrüksiyonu, deformite, sakatlık ve bazen erken ölümle sonuçlanabilir. RA başta el bileği ve elin küçük eklemlerinde olmak üzere tüm sinoviyal eklemleri etkileyebilen simetrik kronik artrit ile karakterizedir. Romatoid artrit, özellikle eklemlerin ön planda tutulduğu bir hastalık olmakla birlikte, birçok organ ve sistemi tutabilen sistemik bir hastalıktır (4). Romatoid artrit kadınlarda yaklaşık olarak üç kat daha sık gözlenir. Her yaşta görülebilir. En sık görüldüğü yaş 40-50 yaşları arasındadır. Romatoid artrit eklem dışı bulguları, genellikle şiddetli eklem hastalığı olan ve RF (+) vakalarda daha sık görülür (5). RA'lı yaklaşık % 75-80 hastada RF, (Anti citrullinated peptid antikoru) ACPA veya her ikisi de pozitif olur. Bu tür antikoru varlığı seropozitif RA olarak tanımlanır ve antikoru diagnostik, terapotik, prognostik önemi vardır. Romatoid faktör pozitifliği ile nodüler ve eklem dışı belirtilerin şiddeti arasında korelasyon vardır. Kronik inaktif vakalarda, kortikosteroid ve uzun etkili ilaç alanlarda RF titreleri düşebilir, hatta negatifleşebilir (6-8). RA'nın klinik belirtileri tam olarak ortaya çıkmadan yıllar önce, anti-CCP pozitifliği saptanabilir. Bu nedenle, RA'nın erken dönem tanısında ve RF negatif hastalarda, RA tanısının doğrulanmasına yardımcı olabilir (9-11).

Romatoid artritli hastalarda akciğer tutulumu (%9.9), enfeksiyonlar (%23.5) ve kardiyovasküler hastalıklardan (%17.3) sonra en sık ölüm nedenidir (12). Özellikle pulmoner fibrozis gelişimi klinik seyri olumsuz etkilemektedir. RA hastalarında koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyonda artmış risk vardır (13,14). Kapak yetmezlikleri ve kalp blokları romatoid nodüller nedeni ile oluşabilir. Romatoid nodüller perikardit, miyokardiyum ve kapak yapılarında gelişebilir (5).

Ankilozan spondilit (AS) primer olarak sakroiliak eklemleri ve aksiyel iskeleti tutan, periferik eklem tutulumu da gösterebilen, etiyolojisi bilinmeyen, kronik, ilerleyici ve sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. AS, Spondiloartrit (SpA) grubu hastalıkların prototipidir. Ankilozan spondilit erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha sık etkilenir. Hastalık aktivitesi ile ilgili AS'nin semptom ve bulgularını değerlendiren birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu nedenle AS'li hastalar klinik, laboratuvar [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)] ve radyolojik bulgularla beraber değerlendirilmektedir. AS'de akciğer tutulumu, kas-iskelettutulumuna bağlı restriktif değişiklikler sonucu ve akciğerdeki interstisyel, nodüler, parankimal anormallikler ile olur. Restriktif pulmoner hastalık genellikle göğüs duvarı ve spinal mobilitedeki azalma ile ilişkilidir.

Amacımız, RA ve AS'li hastalarda klinik, laboratuvar bulgularının (C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit, trombosit, hemogloblin, Anti-CCP, RF) ve radyolojik bulguların (Toraks BT, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT), ekokardiyografi (EKO), solunum fonksiyon testi (SFT)) sonuçları arasında korelasyon olup olmadığını tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit; nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre proliferasyon ve inflamasyonunun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize, kronik, otoimmün, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (1-3). Genellikle klinik dalgalanmalarla seyreder ve tedaviye rağmen progresif eklem destrüksiyonu, deformite, sakatlık ve bazen erken ölümle sonuçlanabilir. Hastalığın eklem dışı bulgularına da sıkça rastlanır ve bazen çok ciddi seyir gösterebilir (15,16).Hastalık eklem sinovyasında inflamasyonla başlar. Zamanla sinovya da pannüs formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformitelerine yol açar (17,18). Sistemik komplikasyonlar ve eklem tutulumunun şiddeti hastalarda engellilik, yaşam kalitesinin azalması ile sonuçlanabilir (17,19,20,21).

2.1.2. Epidemiyoloji

RA 19. yy'dan beri sıklığı ve farkındalığı artmasına rağmen, sık görülen bir hastalık olarak eski tarihlerden beri insanları etkilemiştir (22). 1955 ve 2007 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 1995- 2007 yılları arasında RA insidansının arttığı görülmüştür (23).

RA insidansı yıllık yaklaşık 100 000'de 40 olarak raporlanmıştır. Hastalık prevalansı yaklaşık olarak beyaz ırkta %1, Afrika yerlilerinde % 0,1, Pima, Blackfeet yerlileri ve Chippewa hintlilerinde %5 sıklıkta görülür (24,25). Kadınlar erkeklerden 2-3 kat daha sıklıkla etkilenir. RA her yaşta görülebilir. En sık görüldüğü yaş 40-50 yaşları arasındır. 65 yaş üstü kadınlarda prevalans % 5'in üzerindedir(26). Medical Expenditure Panel Survey çalışmasında, RA'in iş gücü kaybı, verimlilikte düşme, fonksiyon kaybı ile

olumsuz ekonomik etki ve bunların sonucu ile milli gelire etkisi olduğu görülmüştür (27). Hayat boyu risk kadınlar için 3.6 % (28 de 1), erkekler için 1.7 % (59 da 1) görülmüştür (28).

2.1.3. Etiyoloji

- **Genetik**

Hastalığın genetik geçiş mekanizması karışıktır ve muhtemelen birçok geni kapsamaktadır. En çok etkili olan genler sınıf II major histokompatibilite (MHC) lokusu üzerindedir. Romatoid artrit, belli HLA-DR haplotiplerin beta zincirlerindeki özel dizilim ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Bu ortak epitop 70-74. aminoasitleri (glutamin, lösin, arginin, alanin, alanin) içerir ve QKRAA olarak bilinmektedir. Bu ortak epitop yapısının hem RA gelişimine yatkınlık oluşturduğu, hem de eklem hasarını ve eklem dışı tutulumları arttırdığı düşünülmektedir (29,30). HLA-DR4'ün RA'ya katkısının hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine etkili olduğu ileri sürülmüştür (16,31). HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DR7 gibi belirli HLA-DR allellerin hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (32).

HLA kompleksi dışında da RA'ya yatkınlıkta rol oynayan genler bulunmaktadır. Bunlar T hücrelerinde antijen reseptörünün ekspresyonu ve immunglobulin zincirlerini kontrol eden genlerle ilgilidir. Ayrıca tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve interlokin (IL)-10 genlerindeki polimorfizm ve kromozom 3 (3q13)'deki bir bölge de RA ile ilişkilidir (33).

İkiz ve kardeş çalışmaları genetik faktörlerin RA gelişiminde etkili olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerde konkordans % 12-15, dizigotik ikizlerde ise % 3,5 görülmüştür (34,35).

- **Cinsiyet ve Hormonal Faktörler**

Östrojenin immün sistem üzerindeki etkisinden ötürü romatoid artrit gelişimi kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazladır. Östrojen T süpresör hücre fonksiyonunu inhibe eder ve T helper hücre fonksiyonunu artırır (36).

Çeşitli reproduktif faktörler RA gelişimine katkıda bulunur. Çalışmalarda gösterilmiştir ki; nulliparite ile RA riski artar, postpartum dönemde hastalık genellikle alevlenir. RA riski 1 yıldan daha uzun süre emzirme ile azalabilir (37).

RA'lı erkeklerde sıklıkla düşük testosteron seviyesi vardır. Bu durum bir çalışmada gösterilmiştir; 104 RA'lı hastaya karşılık 99 kontrol hastasının testosteron seviyesi

çalışılmış, hipogonadal testosteron seviyesinin RA'lı hastalarda önemli ölçüde daha fazla oran olduğu görülmüştür. (sırayla %32 ye %7) (38). RA'lı erkeklerde, androjenik hormon olan DHEA seviyesinin düşüklüğü ve östrojenin yüksek seviyeleri görülmüştür ve bu etkinin glukokortikoid tedavisi ile ilişkili olmadığı görülmüştür (39). Testosteron, T hücre supresör aktivitesini arttırır, fakat sitotoksik hücre aktivitesini inhibe etmektedir (18,40).

- **Enfeksiyöz Ajanlar**

İnfeksiyon RA'yı presipite eden bir faktör olarak şüphelenilmektedir. Şüpheli bakteriler arasında *Proteus mirabilis* (42), *Mycoplasma species* (43,44) ve *Porphyromonas gingivalis* (41,45) bulunur, fakat çok sayıda çalışmaya rağmen bu ve diğer organizmaların, RA'nın gelişimine katkı sağladığına dair henüz hiçbir kanıt yoktur.

İnfeksiyon ajanlarının, inflamasyonun aktifleşmesini kolaylaştırdığı çeşitli hücresel mekanizmalarla tanımlanmıştır. Bunlara iki örnek toll-like reseptor (TLRs) (46-48) ve inflamosome komplekstir (49).

RA hastaları arasında olası etiyolojik faktörler olarak virüsleri değerlendiren çalışmalar, bakterilerle yapılan benzer çalışmalardan daha faydalı olmuştur. Üzerinde en çok çalışılan virüsler Epstein-Barr virüs (EBV) ve retroviruslerdir. Human parvovirus B19 un RA'daki rolü hakkında çelişkili bilgiler vardır (50,51).

Mikoplazma, EBV, sitomegalovirüs (CMV), parvovirüsler ve rubella virüs gibi ajanlar hastalığın nedeni olarak gösterilmiş, ancak bu virüslerin ya da diğer enfeksiyöz ajanların RA'ya neden olduğuna dair kanıtlar bulunamamıştır (30,32).

Önemli bir çaba EBV ile RA arasındaki muhtemel ilişkinin değerlendirilmesine ayrılmıştır. RA'lı hastaların serumundaki bir antikor ile Epstein Barr nuclear antijenin reaksiyona girmesi ile ilgili çalışmalar 1975 ve daha sonraki çalışmalarda yol gösterici olmuştur (52,53).

Romatoid artritli hastaların EBV ile enfekte B hücre sayıları ve anti-EBV antikor titreleri sağlıklılarından daha yüksektir. Yine bu hastaların EBV'ne karşı sitotoksik lenfosit yanıtları sağlıklılara göre azalmıştır. Bir diğer bulgu EBV'ne ait glikoprotein 110 adlı bir proteinle HLA DR4 antijenik bağlanma bölgesi arasında 5 aminoasitlik çapraz reaksiyondur. Ortak epitopu taşıyan hastaların bu çapraz reaksiyon nedeniyle EBV'ye tolerans gösterdikleri ve bu toleransın hastalık etyopatogenezi etkilediği öne sürülmüştür (54).

Human T Hücre Lenfotrofik Virüs (HTLV) Tip 1, Japonya'da yapılan çalışmada, inflamatuvar artropatilerlesıklıkla ilişkili bulunmuştur (55).

Ayrıca Japonya’da RA’lı kadınlarda seroprevalans, HTLV-1 pozitif olanlarda, kontrol grubuna göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur (56).

- **Süperantijenler ve Isı Şok Proteinleri(IŞP)**

Süperantijenler T hücrelerin birçok klonunu aktiveleştirebilir. Süperantijenlere örnek olarak stafilokokal endotoksinler ve ısı şok proteinleri verilebilir. IŞP’ler strese cevap olarak her türlü hücre tarafından üretilen molekül büyüklüğü 60-90kD olan, proteinlerin intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştıran ve sonuç olarak ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi streslerden hücrenin korunmasına yardımcı olan önemli bir protein ailesidir. Mycobacterium tuberculosis’in belirli IŞP’leri ile insanların IŞP’leri arasında %65’e varan benzerlik vardır. RA’lı hastalarda mycobacterium IŞP’sine karşı oluşan antikor düzeylerinde, özellikle sinoviyal sıvıdaki miktarında artış görülmüştür. İnflamatuar artritlerde sinoviyal hücrelerin IŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir (57).

- **Romatoid Faktör (RF)**

Önemli düzeyde RF titreleri olanlarda, ekstraartiküler hastalık görülme olasılığı seronegatif olanlardan daha çoktur.

Romatoid faktör, Ig G molekülünün Fc fragmanına karşı oluşan genelde IgM tipinde antikorlardır. Standart laboratuvar testlerinde, sağlıklı bireylerde serumda % 5-10 oranında pozitif saptanabilir. Romatoid faktör başlangıç döneminde hastaların %70’ inde pozitifdir. Spesifitesi düşüktür. Başlangıçtan itibaren varolan yüksek titrede RF pozitifliği ağır klinik seyir göstergesidir (16). Tanıdan önceki 1,5 yılda, pozitif ACPA ve pozitif RF görülme sensitivitesi % 18-30, spesifite % 99-100’tür. Genetik markerlar ile anti-citrullinated peptide/protein antibodies (ACPA) kombinasyonu, ortak epitop ve PTPN22, RA gelişme riskini büyük oranda artırır (58). RF ve ACPA, artrit gelişmeden önce de kanda mevcut olabilir (59). Nükleik asit ve proteinlerine karşı gelişen antikorlar RA serolojisinde yer almakta ve otoantijenik fonksiyonlarının olabileceği düşünülmektedir (60).

- **Mesleki Maruziyet**

Çeşitli toz ve lif maruziyeti RA gelişiminde riski artırabilir. İsveçli erkeklerde sigara dumanından bağımsız, silika maruziyetinin RA gelişiminde riski artırdığı görülmüştür (61).

- **Sigara**

Sigara içimi, RA gelişiminde, özellikle ortak epitop olan kişilerde güçlü bir risk faktörüdür (62). Bununla birlikte sigara içimi, hastalık şiddetinde büyük bir risk olabilir

(63,64). Sigaranın bırakılması RA gelişiminin önlemesine yardımcı olabilir. Bu, popülasyon temelli ABD’de yapılan bir çalışmada öne sürülmüş, çalışma başlamadan 10 yıldan daha uzun süredir sigara içmeyen kadınların, aktif sigara içen aynı yaştaki kadınlar gibi RA gelişimi için artmış riski olmadığı görülmüştür (65).

- **Tip II Kollajen**

Tip II kollajen, eklem kıkırdağı ve gözün vitreus kısmında bulunan bir anijendir. RA’lı hastaların serumlarında denatüre tip II kollajene karşı oluşan antikor titresi yüksek bulunmuştur. Anti-kollajen antikorlar RA için özgül değildir. Eklem harabiyeti ve inflamasyonun devamında rol oynadıkları düşünülmektedir (18).

2.1.4. Patogenez

Humoral ve hüresel bağışıklık sistemi RA patogenezinde birlikte rol oynar. İmmun yanıtın ilk basamağı bir peptid dizisinin antijen sunan hücreler tarafından T hücrelere sunulmasıdır. Makrofajlar, dendritik hücreler, B hücreleri, fibroblastlar ve endotelial hücreler antijen sunan hücreler olarak fonksiyon yaparlar. T hücreleri, antijenleri ancak reseptörleri vasıtasıyla tanıyabilirler. T hücre reseptör fenotipleri fonksiyonel olarak da farklılık gösterir. En çok bulunan CD4+'in yanısıra daha az olarak CD8+ ve fonksiyonel olarak inaktif olan CD45 fenotipi bulunmaktadır (66). Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin ektopik ve hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır (67).

Romatoid artrit patogenezinde başlatıcı stimulus bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+ T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. Aktive olan bu hücreler interferon (IFN)- γ ve interlökin (IL)-2 gibi sitokinler salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. Aktive olan makrofajlardan IL-1 ve TNF α salgılanır. İnterferon- γ ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler. Sınıf II MHC ve Fc reseptörleri ekspres etmeye başlarlar. İnterferon- γ , kollajen sentezini önleme kapasitesine de sahiptir (16).

RA’da immün yanıt sinoviyumda başlamaktadır. En erken lezyon mikrovasküler hasar ve sinoviyumu döşeyen hücrelerin sayısındaki artıştır. Sinoviyum hipervasküler, proliferasyon gösteren, adeta bir tümör dokusuna dönüşür ve sinoviyumun histopatolojik yapısı değişir. Işık mikroskobu ile yapılan incelemede; sinoviyumu kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi; mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal

ve segmental damarsal değişiklikler; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonu saptanır (18,30).

Hastalığın erken safhasında doku ödemi, yeni kan damarı yapımı ve sinoviyal intimal hücrelerin hiperplazisi görülür. Kronik fazda ise sinoviyal hiperplazi daha belirgin hale gelir. Bu hiperplazi Tip B hücrelerin lokal olarak çoğalmasına ve makrofaj benzeri Tip A hücrelerinin kemik iliğinden migrasyonuna bağlıdır. Kronik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olarak sublining yani dış hücre sırası hiperplazisi de belirgindir. Bu tabakada T lenfositler (çoğunluğu CD4+), B-lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri birikir. Bu evrede artmış kan damarları gözlenir (17,30,68,69,70).

RA'da klinik belirtiler sinovyal membranda T lenfosit aktivasyonu belirginleştiği zaman başlar. Bu dönem eklemde şişlik, hareket kısıtlılığı ve ağrı ile klinik bulgu verir.

Özetle romatoid artrit'teki sitokin profili;

1. T hücre kaynaklı: INF- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10
2. Makrofaj-Tip A sinoviosit kaynaklı: TNF- α , GM-CSF, TGF- β , IL-1, IL-6, IL-8
3. Fibroblast-Tip B sinoviosit kaynaklı: GM-CSF, TGF- β , IL-6

Özetle sitokinlerin işlevleri;

İnflamasyonu artıranlar; IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α , GCSF, GM-CSF.

İnflamasyonu azaltanlar; IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β , solubl TNF reseptörü, solubl IL-2 reseptörüdür (71).

2.1.5. Klinik Bulgular

Hastalık yavaş ve sinsi olarak başlar. Haftalar veya aylar süren bir süreçte eklemlerde ağrı, şişlik ve sabah tutukluğu oluşur. Sistemik ve ekstraartiküler tutulumun semptom ve bulguları ile birlikte yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, kilo kaybı, depresyon ve eklem katılığı oluşabilir. Sabah tutukluğu, ağrıdan haftalar hatta aylar önce ortaya çıkan ilk bulgu olabilir ve nedeni uyku esnasında inflamasyon gelişen dokularda oluşan ödemin artışıdır. Kas ve eklemlerin birlikte çalışmasıyla ödem ve inflamasyon ürünleri lenfatik ve venöz drenajla absorbe olarak dolaşıma geri döner ve sabah tutukluğu ortadan kalkar. Sabah tutukluğu tipiktir ve bir saatten uzun sürmesi inflamatuvar artrit değişmeyen bulgusudur ve inflamatuvar olmayan eklem hastalıklardan ayırt etmeyi sağlar. İnflamatuvar olmayan eklem hastalıklarında sabah tutukluğu görülebilir fakat süresi bir saatten daha

azdır. Zamanla tutulan eklem sayısı artar. Özellikle el eklemlerinin tutulması önceliklidir (57). RA başta el bileği ve elin küçük eklemlerinde olmak üzere tüm sinoviyal eklemleri etkileyebilen simetrik kronik artrit ile karakterizedir. Hastalığın başlangıcı hastadan hastaya farklılık gösterir. Eklem bulguları genellikle simetrik, fakat bazı hastalarda asimetrik başlayıp simetrik tutulumla doğru gelişme gösterebilir. Simetrik artrit öncelikle el bilekleri, elin küçük eklemleri başta olmak üzere dirsekler, dizler ve ayak bileklerinde görülebilir. Zamanla tutulan eklem sayısı da artış gösterir. RA'da tutulan eklemlerin yanındaki kaslarda sinsi bir atrofi başlar. Özellikle el, el bileği ve ayak parmaklarındaki küçük eklemlerin eklem ağrısı ve şişliği, sabah sertliği ve azalmış kavrama gücü ile birlikte sık görülür. Tipik olarak tedavide kontrolsüz hastalar, önemli eklem deformiteleri ve fonksiyonel bozukluğu ile sonuçlanabilen progresif eklem hasarı yaşayabilirler. Uzun süreli ve şiddetli RA hastalarında ekstraartiküler tutulum arasında anemi, yorgunluk, subkutan (romatoid) nodüller, plöroperikardit, nöropati, episklerit, sklerit, splenomegali, Sjögren's sendromu ve vaskülit sayılabilir(72).

- **Eklem İnflamasyonunun Fizik Muayene Bulguları**

Erken dönemde romatoid inflamasyonun özellikleri olarak etkilenen eklemlerde ağrı ve şişlik olur. İnflamasyonlu eklem ağrısı, eklem üzerine uygulanan basınç ile oluşan lokal hassasiyet veya eklem hareketi ile oluşan ağrı ile olur. Şişlik, sinovyal hipertrofi veya efüzyona bağlı olabilir. El bilek eklemine sinoviti çok erken hastalıkta karpal tünel sendromu olarak prezente olabilir. Karakteristik eklem deformiteleri, ilerlemiş hastalığın belirtileri olarak etkilenen eklemlerin yerel anatomisinin zarar görmesi ve fiziksel stres sonucunda ortaya çıkar(72).

- **Etkilenen Eklemlerin Dağılımı**

Birçok hastada RA periferik eklemleri etkiler. Aksiyal ve merkezi eklemler daha az sıklıkla etkilenir. Boyunda interfasetal ve atlantoaksiyal eklemler; akromioklavikular eklem (73), sternoklavikular, temporomandibular ve krikoaritenoid eklemler, omuz ve kalça bölgesi etkilenir. Eklemlerin simetrik tutulumu karakteristik bir özelliktir, bununla birlikte bu, erken hastalıkta daha az belirgin olabilir. Eklem tutulumunun şiddeti ve sonucunda oluşan deformite bazen özellikle asimetrik olur, bu tek taraflı dominant bacağın aşırı kullanımına bağlı yapısal eklem hasarına bağlı olabilir. Metakarpofalangeal eklemler (MKF) ve metatarsofalangeal eklemlerin (MTF) hassasiyeti ve bu eklemlerin sinovyal kalınlaşması RA için karakteristiktir(72).

El: Hastalığın ana belirtileri, genellikle erken RA sırasında elde bulunabilir. Simetrik effüzyon ve yumuşak doku şişliğimetakarpofalangeal eklemler(MKP) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemler çevresinde tipik olarak görülür. Bu eklemler dokunmakla hassastırlar ve hareketlerde kısıtlılık vardır. Kavrama gücündeki azalma, el ve bileklerdeki hastalık aktivitesini gösteren sensitif fakat non spesifik bir bulgudur. Kavrama gücünün azalması, şaşırtıcı olarak erken hastalığın sensitif bir göstergesi olabilir ve hastalık aktivitesinin ve progresyonun değerlendirilmesinde faydalı bir parametredir. Bununla birlikte çeşitli faktörler (eklem ağrısı, tendon tutulumu, sinir sıkışması ve kas erimesi) kavrama gücünün zayıflamasına katkıda bulunur.Palmar eritem görülebilir. %1-5 hastada karpal tünel sendromu olabilir. Etkilenen hastalarda dizestezi gelişebilir, ilk üç parmakta ve dördüncü parmağın radyal kısmında kas zayıflığı görülür. Tinel veya Phalen işareti genellikle pozitif görülür. Karakteristik eklem deformiteleri daha çok kronik RA'da görülür. Bu bulgular ulnar deviasyon veya ulnar kayma, proksimal interfalangeal eklemlerin (PIF) tutulması ile parmak görünüşünün mekiksi (fusiform) görünüm alması, MKF eklem fleksorlerinin kontraksiyonu sonucu MKF ekleminde fleksiyon kontraktürü, parmaklarda kuğu boynu ve Boutonniere deformitesini(düğme iliği deformitesi)içerir. Nadiren hastalarda daha sıklıkla başparmak veya iki elin küçük ya da yüzük parmaklarında olan ekstensör tendon rüptürü olur. Romatoid vaskülitli hastaların tırnak ve parmak uçlarında digital infarkt işaretleri görülebilir. Tüm elin şişmesi akut RA erken evresinde görülebilir. Elde RA'ya bağlı görülen en ciddi tutulum rezorbtiif artropatidir. Eklemi oluşturan kemiklerde ciddi erozyonlar ve rezorbsiyon oluşur. Kemik rezorbsiyonu falanksların diafizleri boyunca ilerler, falankslar birbiri içine retrakte olabilir, teleskop parmak görünümü oluşabilir. Bu tablo özellikle iyi tedavi edilmemiş ve agresif hastalığı olanlarda görülür(72).

El bilek: Sık tutulan üst ekstremitte eklemlerindendir. Hastalığın erken evresinde ekstansiyonda kayıp vardır. Ayrıca bilekte tendon rüptürü oluşabilir. El bileğindeki dorsal şişlik, ulnar stiloid çıkıntıda şişlik ve ekstansiyon kaybı hastalığın en erken bulgularındandır(72).

Dirsek: Ekstansiyon kaybı ile sıklıkla etkilenir (fixed fleksiyon), erken ve geç hastalıkta görülebilir. Effüzyon veya sinovit, radius başı ve olekranon arasında bir çıkıntı olarak tespit edilebilir. Ulnar sinirin kompresif nöropatisi, dirsekte sinovit oluşması sonucu olabilir ve bu dördüncü ve beşinci parmakların dizestezisine neden olabilir. Olekranon bursiti de sık görülür. Dirsek, subkutan romatoid nodülün en sık görüldüğü yerdir(72).

Omuz: Glenohumeral eklem tutulumu, bir kapsülite benzer şekilde harekette kısıtlamaya neden olur ve donuk omuz gelişimi ile sonuçlanabilir. Hasta etkilenen omuz üstüne yattığında tipik olarak gece ağrısından şikayet eder. Rotator cuff yaralanması sıktır. Effüzyon nispeten daha azdır(72).

Ayak ve ayak bilekleri: Ayak tutulumları, özellikle MTF eklemi tutulumu, hastalığın erken döneminde sıktır. Topuk ağrısı, posterior tibial sinir sıkışmasına neden olan retrokalkaneal bursit veya tarsal tünel sendromu nedeni ile ilişkili olabilir. Tarsal tünel sendromu ayak parmaklarında parestezi ile ilişki olabilir. Ayak bileği artrit, tibiotalar eklemi saran diffüz ödem ile kendini gösterebilir, görünüm kırmızı ve ödemli olabilir, bu bulgular yanlışlıkla sıvı retansiyonu yada cildin infeksiyöz selülitine bağlanabilir. MTF eklem tutulumu sonucu oluşan metatars başlarının subluksasyonu, ayak dorsaline doğru gelişerek “çekiç parmak” veya “pençe parmak” adı verilen deformiteye neden olur(72).

Diz: RA’da diz tutulum bulguları çok çeşitlidir. Sinovyal kalınlaşma, patella çevresine sıklıkla yayıldığından dizde kolaylıkla tespit edilebilir. Effüzyon dizde sık görülür. Harekette kısıtlılık, özellikle fleksiyonda, sık görülen bir fizik muayene bulgusudur. Ek olarak ligamentlerde gevşeklik deformitelere neden olur ve quadriceps kas atrofisi sıklıkla gözlenir. Femoral kondillerin erozyonu, genu varus veya genu valgus ile sonuçlanabilir. RA’lı hastalarda, popliteal (Baker) kisti gelişebilir, bu popliteal fossa palpasyonu ile tespit edilebilir (74). Baker kisti rüptürü baldıra doğru yayılır, bu klinik olarak önemlidir, çünkü bu derin ven trombozuna veya akut tromboflebite benzemektedir (75).

Kalça: Kalça tutulumunda ağrı sıklıkla kasık, uyluk bölgesinde, belin alt kısmında olur. Hareket kısıtlılığı kalçanın rotasyonu ile görülebilir. Uyluk lateralinin ağrısı, trokanterik bursiti gösterir.

Aksiyel iskelet: RA’da servikal omurga tutulumu uzun süreli hastalıkta görülebilir, torakolomber omurga ve sakroiliyak eklem ile kıyaslanırsa göreceli olarak sıktır. Boyun ağrısı ve katılığı, tipik semptomlardır. Servikal omurları tutan hastalık kritik klinik öneme sahiptir, uzun süreli hastalıkta instabiliteye ve subluksasyonla ilişkili boyun ağrısı, katılık ve radiküler ağrıya neden olabilir. Subluksasyon eğer spinal kord kompresyonuna neden olursa hiperrrefleksi olabilir. Lumber vertebra faset eklem tutulumu ve sıklıkla diskitis RA’da hem radyografik, hem postmortem çalışmalarda bildirilmiştir (76).

Bununla birlikte, klinik pratikte, bel ağrısı lomber vertebranın romatoid artrit tutulumuna bağlamadan önce, küçük kemik kitleleri ile ilişkili vertebral kompresyon fraktürleri gibi sık, ciddi bel ağrısı nedenlerini dışlamak önemlidir.

Krikoaritenoid eklem: RA'lı yaklaşık % 30 hastada tutulum olur, semptom olarak boğuk ses ve inspiratuar stridora neden olabilir.

Temporomandibuler eklem: Simetrik el eklem tutulumu ve temporomandibuler eklem tutulumunun beraber olması öncelikle RA'yı düşündürür (77).

- **Eklem Dışı Bulgular**

Romatoid artrit, özellikle eklemlerin ön planda tutulduğu bir hastalık olmakla birlikte, her organ sistemini tutabilen sistemik bir hastalıktır (4). Romatoid artrit eklem dışı bulguları, genellikle aktif şiddetli eklem hastalığı olan ve RF (+) vakalarda daha sık görülür (5).

Cilt: RA'nın en sık cilt tutulumu romatoid nodüllerdir (13). Diğer cilt bulguları, romatoid vaskülit ortaya çıkınca yada nötrofillerin dermal tutulumları gibi durumlarda ortaya çıkabilir.

Romatoid nodüller; palpabl nodüller olup RA hastalarının % 20-35'inde görülür. Nodülü olan hastalarda hemen her zaman RF pozitif bulunur. Nodüller sıklıkla basınç gören yerlerde (olekranon gibi), olursa da başka her hangi bir yerde de görülebilir. Çoğu cilt nodülü spesifik tedavi gerektirmez. Ağrılı, eklem hareketini engelleyen yada siniri etkileyen nodüller, glukokortikoid ve lokal anestezi ilaç enjeksiyonu ile gerileyebilir. Cilt nodüllerinin cerrahi eksizyonu nadiren gereklidir.

Cilt ülserleri; ülseratif lezyonlar, venöz staz, arteriyel yetmezlik, nötrofilik infiltrasyon ve veya vaskülit neticesinde olur (14). RA hastalarında kronik ülserler, sıklıkla multifaktöriyeldir ve agresif immünsüpresif tedaviye ihtiyaç vardır.

Nötrofilik dermatozlar; bunlar sweet sendromu, pyoderma gangrenosum ve romatoid nötrofilik dermatitistir.

Tedavi ilişkili cilt değişiklikleri; RA tedavisinde kullanılan ilaçlar cilt değişikliklerine neden olabilir. Bunlar arasında glukokortikoid nedeni ile oluşan cilt atrofisi ve ekimozlar, trombositopeni durumunda oluşan peteşiler sayılabilir.

Göz tutulumu: Episklerit ve sklerit % 5'ten az hastada görülür. İritisi de içeren üveit, RA'da nadiren gelişebilir. Sklerit ve periferik ülseratif keratit RA'da yıkıcı sonuçlar ortaya çıkarabilir. En sık göz tutulumu %10-35 hastada görülen keratokonjonktivitis sikkadır. Şiddeti artrit varlığı ile korelasyon göstermez. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar

da gözü etkileyebilir. Kortikosteroide bağlı glokom ve katarakt, altına bağlı konjonktival ve korneal birikim, klorokine bağlı keratopati ve retinopati ortaya çıkabilir (4,78).

Akciğer tutulumu: RA'da akciğer tutulumu, erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür. Plevral tutulum sık görülen tutulumlardan biridir ve sıklıkla asemptomatiktir. RA'da pleural sıvı eksuda vasfındadır. Glukoz düşüklüğü önemli özelliğidir (79). Romatoid artrit akciğer tutulumu için predispoze faktörlerden başlıcaları orta yaş, erkek cinsiyet, ciddi destrüktif artrit, aşırı yüksek RF titreleri ve subkutan nodüllerin varlığı veya ekstraartiküler tutulumlardır (67).

Parankimal pulmoner nodüller, daha çok yaygın sinoviti ve nodülleri olan seropozitif RA'lı hastalarda görülür ve sıklıkla asemptomatiktir. Periferik yerleşimlidirler ve çapları 1 cm ile 6-8 cm arasında değişir. Kaviteleşebilir, pleural efüzyona ve bronkoplevral fistüle sebep olabilirler. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla nodüller sıklıkla geriler (79).

RA'da parankimal tutulum için en klasik tutulum diffüz interstisyel fibrozistir. En yaygın bulgu, PA akciğer grafisinde bilateral baziller interstisyel tutulumdur ve sıklıkla asimetrik olur. Tutulum yama tarzı alveolar infiltrasyon şeklinde başlar, sonra retikülonodüler paterne ilerler. Kliniği idiyopatik akciğer fibrozisi ile aynıdır. Erkek, seropozitif ve nodülü bulunan hastalar ile sigara içen hastalarda daha sık görülür (80).

RA'da seyrek görülen akciğer tutulum şekilleri; hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Caplan sendromu, romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir görülen ve ağır prognozla seyreden izole pulmoner arterittir (79,80).

Akciğer hastalığı, ilaç yada diğer ajanların RA tedavisinde kullanımı sonucu direkt pulmoner toksisite ile yada immünsüpresif kullanımı sonucu oluşan enfeksiyon ile de oluşabilir (örn: glukokortikoid, antimetabolit, antisitokin tedavi).

Kardiyak tutulum: RA hastalarında klinik olarak aşikar perikardit ve miyokardit sık değildir. RA hastalarında koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyonda artış vardır (13,14). % 10'dan daha az hastada perikarditin klinik bulguları görülür. % 30 kadar hastada klinik belirti olmaksızın ekoda perikardiyal efüzyon görülür (81). Miyokardit granulomatoz yada interstisyel tipte olabilir ve RA'da nadir görülür, aktif artiküler hastalık ve diğer non artiküler tutulumlarla ilişkilidir (4). Kapak yetmezlikleri ve kalp blokları romatoid nodüller nedeni ile oluşabilir. Romatoid nodüller perikardit, miyokardiyum ve kapak yapılarında gelişebilir (5).

Amiloidozis: AA amiloid (sekonder amiloidoz) birikimi infiltratif kardiyomyopatiye neden olabilir. Uzun süreli aktif hastalık, bu komplikasyon için yüksek riske sahiptir. Proteinüri ve nefrotik sendrom olan böbrek tutulumu sıklıkla birlikte görülür.

Vaskülit: Romatoid vaskülit, sadece fokal dijital tutulum ile şiddetli, sistemik poliarteritis nodosa benzeri tutulumu kadar farklı şekillerde olabilir. Küçük ve orta boyutlu damarlar birlikte tutulabilirler.

Aterosklerotik periferik arter hastalığı, RA hastalarında sağlıklı kişilerden daha sık görülür. RA hastalarında, venöz tromboembolizm (VTE) 2 kattan daha fazla sıklıkta görülür (14,81).

Böbrek tutulumu: RA'nın böbrek üzerinde direkt etkileri nadir görülür ve fokal glomerulonefriti içerir, bu hızlı progresyon olmayan mesangioproliferatif tip muhtemelen membranöz nefropati ve romatoid vaskülitte bağlı olur(82).

Sjögren sendromu: Sjögren sendromu, primer formda olabileceği gibi, RA ve diğer romatizmal hastalıklarla ilişkili olan sekonder form olarak da görülebilir(82).

Sinir sistemi tutulumu: Karpal tünel sendromu en sık nörolojik tutulum şeklidir. Kompresif miyelopati veya radikülopati ayrıca görülebilir. Servikal vertebra instabilitesi olan hastalarda, sıklıkla C1-C2 ekleminde, miyelopatide artmış risk vardır. Romatoid vaskülit olan hastalarda gizli yada daha şiddetli nörolojik hastalık, mononöritis multipleks veya simetrik polinöropati oluşabilir. MSS tutulumu sık değildir(82).

Hematolojik anormallikler: Aktif RA hastalarında anemi sık olarak görülür. Nötropeni, felty sendromu ve büyük granüler lenfositik sendrom olan hastalarda bulunur, reaktif trombositoz ve eozinofili genellikle hastalık aktivitesi ile paralellik gösterir. Çoğu RA hastasında hafif düzeyde normositik hipokromik anemi görülür ve bu ESH ve genel hastalık aktivitesi ile koreledir. Anemi kronik inflamasyon nedeniyledir(82).

Felty sendromu: Lökopeni özellikle nötropeni ve splenomegali, klasik klinik bulguları oluşturur. Bacaklarda ülserasyonlar, pigmentasyon artışı, enfeksiyonlara eğilimde artış ve kilo kaybı görülebilir (83).

Büyük granüler lenfositik sendrom (psödo felty sendrom) (LGL): LGL olan hastalarda, dolaşımda LGL hücreleri, nötropeni, splenomegali ve enfeksiyon sıklığında artış görülür. Ayrıca lenfoma açısından RA hastalarında artmış risk vardır.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artritte spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastalığın başlangıç evresinde ve hastalık seyri boyunca laboratuvar değerleri farklı olabilir. Hastanın aldığı tedaviye göre de laboratuvar değerleri değişebilmektedir.

RA'da kanda ve sinovyal sıvı incelemesinde anormallikler görülür. İnflamatuar eklem sıvısı, kronik inflamasyona bağlı anemi, RF ve ACPA varlığı gibi bulgular hastalığın otoimmün özelliklerini yansıtır. Bunlar hastalık aktivitesinin derecesi ile korele olarak akut faz cevabına delil teşkil eder (72).

- **Akut Faz Reaktanları**

C-Reaktif Protein (CRP): Karaciğerden salgılanmaktadır ve kompleman aktivasyonunu ve opsonizasyonu uyararak konakçı savunmasına yardımcı olduğu belirlenmiştir. CRP'nin serum konsantrasyonunun inflamatuvar uyarıyı takiben doku hasarının miktarı ile orantılı olarak hızlı ve dramatik bir artış gösterir (84).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): İnflamatuar durumlarda serumda miktarları artan fibrinojen, α , β , γ globulin gibi proteinler kanın elektrik yükünü değiştirmekte, artan elektronegativite yük, eritrositlerin çökme hızını artırmaktadır. Artmış ESH seviyeleri özgül değildir; ancak inflamasyonun belirlenmesinde ve takibinde hızlı ve ucuz yöntemlerden biridir. Orak hücre anemisi, mikrositoz gibi eritrosit morfolojisini etkileyen durumlar, anemi, hiperkolesterolemi gibi hastalıklar ESH ölçümlerinde yanlış pozitifliklere neden olabilir (85). ESH, fibrinojenin yarı ömrünün uzun olması nedeniyle, aktif inflamasyon geriledikten sonra da yüksek seyredebilir. Bu yüzden, ESH'ye ek olarak C-reaktif protein (CRP) de bakılmalıdır (86). Hastalık aktivitesini belirlemede CRP'nin ESH'den daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir (4,5).

- **Sinovyal Sıvı**

Sinovyal sıvı incelemesi, inflamatuvar artrit varlığını doğrulamada yararlıdır ancak bulgulardan hiçbiri özgün değildir. Eklem sıvısı saman renginde, hafif bulanık görünümündedir. Protein içeriği artmış ve glukoz konsantrasyonu normal yada hafifçe azalmıştır. Total hemolitik kompleman, C3 ve C4; klasik kompleman yolunun lokal olarak üretilen immün komplekslerle aktivasyonu sonucunda, total protein konsantrasyonuna göre belirgin olarak azalmıştır (30,87,88).

Sinovyal sıvı değerlendirilmesi, etkilenen eklemde genellikle inflamatuvar effüzyonu ortaya koyar; PMNL baskın olarak lökosit sayısı tipik olarak mm³'te 1500 ile 25000 arasındadır (89).

Hücre sayısının 25000 gibi aşırı miktarı çok aktif hastalıkta olabilir, fakat 25000 üzeri değerler klinisyeni artmış olası infeksiyonlar için uyarmalıdır (90,91).

- **Hematolojik Bulgular**

Sık görülen hematolojik anormallikler, kronik inflamasyona bağlı anemi, trombositosis ve bazen hafif lökositozdur. Non hodgkin lenfomayı içeren lenfoproliferatif hastalık riski artmıştır. Felty sendromu (nötropeni ve splenomegali olur) seyrek görülür. Aktif RA' lı hastalarda anemi yaygın bir bulgudur. Ama çoğu hastada hemoglobinin 10 g/dl' nin üzerindedir. Çoğunlukla normokromik normositer anemi vardır. Romatoid artritli hastalarda eritropoetin düzeyi artmıştır, fakat kemik iliğinin eritropoetine verdiği yanıt azalmıştır. Demir eksikliği anemisi de görülebilir (78,93). Aktif RA'da lökosit sayısı artmıştır. Aynı zamanda steroid kullanımına bağlı olarak da dolaşımda bulunan lökosit sayısı yüksek olarak saptanır. Ancak dolaşımdaki total lenfosit sayısı normaldir (4,5,92). Hastalık aktivitesi ile trombosit sayısı arasında belirgin bir ilişki söz konusudur. Trombosit sayısı hemoglobinin düzeyi ile ters, lökositosis ve RF titresine paralel olarak yüksektir (94,95).

- **Serolojik ve İmmünolojik Bulgular**

Romatoid artritte özellikle Ig M ve Ig A olmak üzere Ig'ler artabilir. İmmünkompleksler ve kriyoglobulinler saptanabilir. RA' lı yaklaşık % 75-80 hastada RF, ACPA veya her ikisi de pozitif olur. Bu tür antikorların varlığı seropozitif RA olarak tanımlanır ve antikorların diagnostik, terapötik, prognostik önemi vardır. Romatoid faktör pozitifliği ile nodüler ve ekstraartiküler belirtilerin şiddeti ile paralellik gösterir. Kronik, inaktif vakalarda, kortikosteroid ve uzun etkili ilaç alanlarda RF titreleri düşebilir, hatta negatifleşebilir (92-94). Romatoid artritte ayrıca ANA (%25-30), Anti Sm ve Anti dsDNA (%2-3), Anti-RNP (%10), Anti-SSA, Anti-SSB, Antikeratin antikorlar (%26), Antiperinükleer antikorlar (%70-90), Anti-kalpastatin, Anti-RA33, Anti-Sa, ağır zincir bağlayıcı protein, glukoz-6-fosfat izomeraz (GPI), anti-CCP gibi antikorlar da serum değerleri yükselen antikorlardır (4,5).

- **Romatoid Faktör (RF)**

İlk kez 1940'da Waaler, romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikorları ile eritrositleri aglutine eden bir faktör gözlemiştir (96). Bu faktör RF olarak isimlendirilmiştir. RF, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH₂, CH₃ bölümleri)'ne karşı

gelişen antikorlardır (97). RF IgM, IgA ve IgG yapısında olabilir. En sık görülen ve rutin laboratuvar incelemelerinde bakılan IgM yapısındaki RF'dir (98).

RA düşünülen hastada, tanı koymak için mutlaka RF pozitifliğinin bulunması gerekmez. Fakat, RA tanılı bir hastada RF pozitif olması, hastalığın daha şiddetli seyredeceği, eklem dışı tutulum olabileceği ve prognozun daha kötü olacağı hakkında uyarıcı olmalıdır. RF pozitifliği, bazen RA kliniğinden önce de ortaya çıkabilir. Ancak erken dönemde seronegatif olan ve yıllar içinde seropozitifleşen vakalar da vardır. RA'nın ilk 2 yılında, RF titresi hastalık aktivitesi ile ilişkili olmayabilir. İlerlemiş RA'li hastaların %70-80'inde RF pozitifliği saptanır (99,100).

Romatoid faktör, sağlıklı kişilerin yaklaşık %5'inde pozitif bulunur. Genel popülasyonda RF'nin sıklığı yaş ile artar ve 65 yaşın üzerindeki kişilerin %10-20'sinde test pozitifdir (101).

Ancak RF, RA'ya spesifik değildir ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik romatolojik hastalıklar, çeşitli bakteriyel, viral infeksiyonlar, paraziter hastalıklar ve kriyoglobulinemide bulunabilir.

Hastalığa spesifik antikorlar:

a-Anti – perinükleer faktör

b-Anti – keratin antikor

c-Anti – filagrin antikor

d-Anti – Sa

e-Anti – CCP (Cyclic citrullinated peptide) (40,102,103).

RA ile ilişkili non spesifik otoantikorlar:

Romatoid faktör

Anti – RA33 (anti- hn RNP-A2)

Anti – calpastatin

Anti nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA)

Anti – nükleer antikorlar (ANA)

Anti – kollagen tip II

Anti – fibronektin

Anti – GPI (glukoz – 6 fosfat izomeraz)

- **Anti – CCP (Cyclic citrullinated peptide)**

Flagrin ve onun sirküler formu gibi sitrulinize proteinlere karşı oluşmuş antikorlara, "cyclic citrullinated peptide" antikorları denir. Flagrin, daha sağlam bir iskelet yapısı için keratin iplikçiklerine çapraz bağlanan bir proteindir.

Sitrülin içeren peptidlerin flagrinden izole edildiği ve siklik sitrulinize peptid antikorlarının bu şekilde araştırıldığı ELİSA testleri, anti-CCP-1 testleri olarak bilinir. Flagrin, epitelyal hücrelerde olmasına karşın, sinovyumda bulunmadığı için, anti-CCP-1 test sistemlerinde kullanılan antijenin, doğal bir antijen olma olasılığı yoktur. Bu nedenle RA serumunda sitrülin içeren farklı peptidler araştırılmıştır (9,10).

Flagrinle ilişkisiz sitrulinize bazı peptidler, antijen bağlanmasını optimal duruma getirecek şekilde modifiye edilmiştir. Test duyarlılığını arttıracak şekilde, modifiye yeni peptidlerin kullanıldığı test sistemleri, ikinci jenerasyon anti-CCP-2 testleri olarak bilinir (9,10).

Anti-CCP antikorlarının duyarlılığı %82, özgüllüğü %98.5 olarak tespit edilmiştir. RA'nın klinik belirtileri tam olarak ortaya çıkmadan yıllar önce, anti-CCP pozitifliği saptanabilir. Bu nedenle, RA'nın erken dönem tanısında ve RF negatif hastalarda, RA tanısının doğrulanmasına yardımcı olabilir (9-11).

2.1.7. Radyolojik Bulgular

RA'lı hastada eklem aralığında daralma, kemik erozyonu en iyi el ve ayak düz radyografide gözlenir. Bunlar ilk muayenede görülebilir fakat devam eden birkaç ay sinovit ile daha belirgin hale gelir. Kıkırdak ve kemik erozyonu kardinal bulgular arasındadır(72).

MR ve USG, sinovit sonucu oluşan değişiklikleri tespit etmede düz radyografiden daha sensitiftir(72).

- **Düz Radyografi**

RA'da erken evre radyografik bulgular,yumuşak doku şişliği, periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma ve kemik erozyonlarını içerir. Geç evre bulguları ise; luksasyon ve sublüksasyonlar (ulnar deviasyon, atlantoaksiyel sublüksasyon vb), deformiteler (kuğu boynu, düğme iliği vb.) içerir. MKF ve PIF eklemlerinde erozyon düz radyografide ilk yıl içinde % 15-30 hastada görülebilir. İkinci yılın sonunda, tedaviye

cevapsız hastalarda, erozyon kümülatif insidansı % 90'dır (104,105). Bazı hastalarda erozyon ilk ulnar stiloidde veya MTF eklemine ortaya çıkar.

Gerçekte RA'nın tek ve spesifik bir röntgen bulgusu yoktur. Bulguların birikimi, lezyonun özellikle bazı eklemleri seçmesi tanıya önemli katkılar sağlamaktadır. Düzenli aralıklarla direkt grafi ile değerlendirme yapmak hastanın takibi açısından gereklidir (106).

- **Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Kemik erozyonlarını tanımlamada MR, düz radyografiye göre daha sensitiftir. Erken dönem artriti olan 55 hastanın olduğu bir çalışmada MR ve düz radyografi karşılaştırılmış, MR'da MKF ve PIF eklemlerindeki erozyonların yedi kat daha fazla sayıda tespit edildiği görülmüştür (107). Hipertrofik sinovyal doku hipertrofisinin miktarını tespit etmek MR ile mümkündür. MR ile tespit edilen sinovyal proliferasyon, geç gelişen kemik erozyonları ile koreledir (108). Narvaez ve ark (109) yaptıkları çalışmada konvansiyonel metotlarla RA tanısı konulamayan hastalarda MR görüntüleme ile saptadıkları bulgular ışığında tanı koymada MR görüntülemenin anti CCP'den daha önemli olduğunu vurgulamışlardır. MR görüntüleme; X Ray, BT gibi görüntüleme yöntemlerine göre yumuşak dokuyu ve eklem içindeki sıvıyı görüntüleme yeteneği olması nedeniyle avantajlıdır (28). Kemik ödemi inflamasyonun en erken belirleyicisidir ve sinovit ile birlikte ileride gelişecek erozyonları belirleyebilir ve bu yüzden prognostik öneme sahiptir (110,111). MR görüntüleme ile saptanan kemik ödemi tek başına ileride gelişecek erozyonun belirleyicisidir, başlangıçta bir bölgede kemik erozyonu saptanırsa 1 yılın sonunda o bölgede erozyon riski 6 kat artmıştır (112).

- **Ultrasonografi (USG)**

Ultrasonografi inflamasyon derecesini ve inflame doku hacmini tespit etmekte diğer sensitif alternatif görüntüleme tekniğidir. USG kemik erozyonlarını saptamada düz radyografiye göre daha duyarlı bir metottur. USG, RA'da inflamatuvar ve destrüktif değişiklikleri de gösterir. Bursa, tendon kılıflarındaki inflamasyon ve sıvı USG ile saptanabilir (113). Backhaus ve arkadaşları (114) yaptıkları çalışmada sinoviti saptamada USG'nin MR'dan daha sensitif olduğunu belirtmişlerdir. Doppler USG tekniğinin geliştirilmesi, inflamatuvar aktiviteyi yansıtan sinoviyumdaki kan akımının araştırılmasına, dolayısıyla hastalığın aktivitesini saptamaya yardımcı olmuştur (115,116).

- **BT**

Kortikal ve trabeküler kemiğin daha iyi izlenmesini sağlar. Rutinde pek kullanılmasa da MR görüntüleme ve USG ile yapılan erozyon değerlendirme

çalışmalarında, kortikal düzensizliği net gösterdiğinden BT standart referans doğrulayıcı yöntem olarak kabul edilir. İyonize radyasyon içermesi ve yumuşak doku değişikliklerini göstermede MR görüntüleme ve USG kadar yeterli olmaması BT'nin dezavantajıdır (31).

2.1.8. Tanı

RA hastalarında tanı klinik, laboratuvar ve görüntülemenin değerlendirilmesi ile konulmaktadır. 2010 yılına kadar tanı kriterleri olarak ACR kriterleri kullanılmaktaydı. Bu kriterlere göre hastada 7 kriterden 4'ü pozitif ise RA olarak kabul ediliyordu. Ancak özellikle erken RA hastalarında bu kriterler yeterli gelmeyebiliyordu. Örneğin erken RA hastasında radyolojik erozyon ve romatoid nodül görülme olasılığı çok düşüktür ama kriterler içerisinde bu iki faktörde mevcuttur. 1987 RA kriterlerine göre eklem şikayetlerinin en az 6 hafta devam etmesi şartı aranmaktadır, yeni RA sınıflama kriterlerinde hastalık süresi önemlidir ancak tanı için süre şart değildir. 2010 yılında ise (American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)) RA klasifikasyon kriterleri yayınlandı (117). Bu kriterlerde anti-CCP ve akut faz testleri tanı kriteri olarak yer aldı.

Tablo 1. ACR/EULARRA Klasifikasyon Kriterleri (2010)

		skor
Eklem tutulumu	1 büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz, ayak bileği)	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklem var/ yok) MKF, PIF, MTF, 1. IP, el bilek)	2
	4-10 küçük eklem (büyük eklem var/ yok)	3
	>10 eklem (en azından 1 küçük eklem)	5
Seroloji (en az bir seroloji gerekli)	Negatif RF & negatif ACPA	0
	Düşük pozitif RF & düşük pozitif ACPA	2
	Yüksek pozitif RF & yüksek pozitif ACPA	3
Akut faz reaktanları (en az bir sonuç gerekli)	Normal CRP & normal ESH	0
	Anormal CRP & anormal ESH	1
Semptom süresi	< 6 hafta	0
	> 6 hafta	1

- **DAS-28 (Disease Activity Score 28) (Hastalık Aktivite Skoru-28)**

DAS-28, RA'lı hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan skorlama sistemidir. DAS-28, ESH, hastanın 100 mm'lik bir skala üzerinde ağrı derecelendirmesi yaptığı Visual analog skala (VAS), 28 eklem tutulum sayısına göre belirlenen şiş eklem sayısı ve hassas eklem sayısı parametrelerini içeren bir formül ile hesaplanır (118). Genel sağlık değerlendirmesinin yapılmadığı üç veriyle de sonuç elde edilebilir. Sedimentasyon yerine CRP değerini içeren hastalık aktivitesi formülü geliştirilmiştir. Değerlendirilen 28 eklem, iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, tüm MKF eklemler, eldeki tüm PIF eklemler ve diz eklemleridir. Bu skor, bilgisayar ortamında hesaplama programına bahsedilen verilerin girilmesiyle elde edilir (119).

Tablo 2. DAS-28 skorunun yorumu (119)

DAS-28	
≤ 3,2	düşük hastalık aktivitesi
< 5,1	orta hastalık aktivitesi
>5,1	yüksek düzeyde hastalık aktivitesi
<2,6	hastalık remisyonda

2.1.9. Tedavi

Romatoid artrit tedavinin amacı ağrıyı dindirmek, eklem harabiyetini ve diğer komplikasyonları önlemek ve hastaların günlük yaşamlarını rahat sürdürmesini sağlamaktır. İlaç tedavisi, fizik tedavi ve cerrahi tedavi arasında işbirliği şarttır.

- **Hastalığı Modifiye Edici ilaçlar (DMARD)**

Tüm RA hastalarına tanı konulduktan sonra en geç 3 ay içerisinde hastalığı modifiye edici bir ilaç (DMARD) başlanması gerekir. En sık kullanılan ilaçlar hidroklorokin, sülfasalazin, metotreksat, leflunomid ve biyolojik ajanlardır. Daha az olarak azatioprin, altın tuzları, D- penisilamin ve siklosporin kullanılır. Hastalık modifiye edici ilaçlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve hayat kalitesinde iyileşme yapar, radyolojik erozyonların gelişimini yavaşlatır (120).

DMARD kullanmadan önce bir dizi önlem almak gerekir. Tam kan sayımı, serum kreatinin, aminotransferaz, komorbiditelerin değerlendirilmesi, aşılama ve HCV, HBV, latent tbc incelemesi yapılır. Akciğer grafisi metotreksat (MTX) ile tedaviye başlamadan

önce alınmalıdır. Gözlemsel çalışmalarda görülmüştür ki, altta yatan akciğer hastalığı olan hastalarda hipersensitivite pnömonisi riski, MTX ile artabilir.

1. Sentetik (konvansiyonel) DMARD'lar

- **Metotreksat:** Folik asit antagonistidir. MTX hafiften şiddetli aktif hastalığa kadar, başlangıç tedavisinde önerilen DMARD ilaçlarındandır, en sık kullanılan DMARD kombinasyonlarında bulunur (120,104,105). Gebe kalmayı düşünen, gebe, karaciğer hastalığı, aşırı alkol alımı, şiddetli renal hastalık (gfr<30 ml/dk/1.73m²) olanlar MTX kullanmamalıdır. MTX, sulfasalazin (SSZ) ve hidrosiklorokin kombinasyonu, tek başına MTX'e göre daha etkilidir (20). Biyolojik ajanların MTX gibi ajanlar ile kombinasyonunun şiddetli ve uzun süreli hastalığı olanlarda çok etkili olduğu ve hastalığın radyografik ilerlemesini yavaşlattığı ispatlanmıştır (106,107). Metotreksat, haftada tek gün ve tercihen tek doz olarak alınır. Başlangıç dozu haftada 7.5-10 mg'dır ve bu doz yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar, her ay 2,5-5 mg arttırılır. İdame dozu olarak genellikle haftada 15-20 mg kullanılır. Doz arttıkça ilacın absorpsiyon oranı ve biyoyararlanımı azalır, bu nedenle 20 mg üzerindeki dozlar parenteral yolla verilmelidir. Genellikle 3-6 haftada etkisinin görüldüğü bildirilmiştir. Metotreksat yan etkileri olarak bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, kilo kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri görülebilir. Düşük doz tedavi alanlarda hematolojik toksisite görülme olasılığı %5'ten azdır. Tedavi süresince ilk 6 ayda aylık, daha sonra 2 aylık dönemlerle kan sayımı, transaminazlar ve kreatinin kontrolü yapılmalıdır. Metotreksat kullanırken ek olarak folik asit kullanılmasının etkide bir azalma yapmadığı ve yan etkileri azalttığı bildirilmiştir (108,109).

- **Leflunamid:** Dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek pirimidin nükleotidlerinin de novo sentezini baskılar. Lenfositlerde bu enzim çok düşük olduğundan lenfositlerin çoğalmaları engellenir. MTX yada biyolojik DMARD kullanamayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Nonbiyolojik DMARD'ların arasında, leflunamid, aktif şiddetli RA'da olası daha fazla tedavi etkinliğinden ötürü sulfasalazine tercih edilir, bu durum kötü prognostik faktörlerin olup olmasına göre değişmez. Bazı randomize çalışmalarda, leflunamidin sulfasalazine göre klinik cevap alınmasında, fonksiyon kaybını azaltmada ve erozif değişikliklerin ilerlemesini azaltmada daha etkili olduğu görülmüştür. Leflunamid monoterapi olarak da etkindir. RA'nın radyografik progresyonunu yavaşlatır. Hamilelikte kontrendikedir. Yan etkileri diyare, alopesi, deri döküntüleri ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir. MTX ile kombine kullanılabilir. Dozu 20 mg/gün'dür(121).

- **Sulfasalazin:** Sulfasalazin (SSZ) emniyetli kullanım ve yan etkisinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir. Günlük 0,5 gr ile başlanılıp haftalık doz artımı yapılarak 2-3 gram dozlara ulaşılır (189). Tedavinin ilk 6 ayında aylık, daha sonra 3 ayda bir kan sayımı ve transaminaz seviyeleri kontrol edilmelidir (111,112,122).

- **Hidroksiklorokin:** Hidroksiklorokin ve klorokin özellikle romatoid faktör negatif, akut faz yanıtı düşük, iyi seyirli, hafif RA grubunda monoterapi olarak tercih edilirler. Fonksiyonel yanıtı olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte, radyolojik ilerlemeyi durdurdukları gösterilememiştir. Yan etki olarak ilaç bırakılınca geri dönüşü olan retinopati yapabilir ancak özellikle 400 mg/gün dozun altında görme kaybına yol açan retinopati nadir olarak bildirilmiştir (114).

2. Biyolojik DMARD'lar

Biyolojik DMARD'lardan, özellikle TNF-alfa inhibitörleri, orta ve şiddetli aktif RA hastalarında randomize çalışmalarda plasebo veya MTX ile karşılaştırıldığında, monoterapi olarak etkisi kanıtlanmıştır (115-117) MTX alması mümkün olmayan hastalarda TNFinhibitörleri kullanılabilir.

Tümör nekrozis faktör-alfa, romatoid artritte inflamatuvar/proliferatif süreçlerin işlevini yürütmek için çok sayıda görevi olan bir sitokindir. Bu faktörün RA'nınpatogenezinde major bir sitokin olduğu düşünülmektedir.

TNF inhibitörleri RA tedavisinde kullanılan sınıf olarak en etkili ajanlardır.

- **Etanersept:** İnsan füzyon proteinidir. RA'da kullanılmak için onaylanan ilk TNF-Alfa inhibitörüdür. Haftada 2 gün 25 mg veya haftada bir gün 50 mg subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. Tedavinin başlangıcından sonra iki hafta içinde etkinliği gözlenmiştir.

- **İnfliksimumab:** İnsan ve fare kaynaklıdır. 3-10 mg/kg intravenöz infüzyon yol ile verilir. Doz rejimi 0,2 ve 6. haftalarda, sonra ise 8 haftada bir infüzyon şeklinde 3mg/kg dır. Fayda sağlamazsa doz aralığı kısaltılır. Beraberinde MTX verilmesiyle hem daha kalıcı yarar sağlar, hem de daha az immünojenik özelliğe neden olur (123). Çalışmalarda RA'nın radyografik progresyon hızını yavaşlattığı gösterilmiştir.

- **Adalimumab:** Tamamen insan kaynaklıdır. İki haftada bir subkutan enjeksiyon olarak verilir. Yetersiz yanıtta haftada bir verilir. MTX ile kombinasyonda etkisinde artış olmuştur. Doz iki haftada bir 40 mg veya haftada bir 20 mg dır.

- **Rituksimumab:** B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanarak etki eden monoklonal bir antikordur. Monoterapi veya metotreksat ile kombine kullanılabilir.

- **Anakinra:** Rekombinan interlökin-1 reseptör antagonistidir. Tek başına ya da MTX ile kombine olarak kullanılabilir. Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığına dair yayınlar vardır. Günde tek doz subkutan enjeksiyon olarak kullanılır (114).

- **Abatacept:** Solubl, füzyon proteini olup insan CTLA4'ün eksternal zincir (domain) bölümü ile insan IgG1'in ağır zincirinin sabit bölümünden meydana gelir. Abatacept CTLA4 gibi antijen-sunan hücrenin (APC) üzerinde yer alan CD80 ve CD86 moleküllerine bağlanır. Abatacept' in klinik etkinliği hastalığın radyografik progresine etki eder(124).

- **Golimumab:** İnsan monoklonal antikorudur. TNF-alfa'nın solubl ve membranöz her iki aktif formunu da nötralize eder(124).

- **Certolizumab:**İnsan monoklonal antikorudur. Hem membranöz hem de solubl TNF'i nötralize eder. Diğer monoklonal antikorlardan farklı olarak (adalimumab, infliksimab, golimumab) Fc parçası içermez. Bu özelliğinden dolayı kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı hücre sel sitotoksisite veya apoptozise yol açmaz(124).

- **Tocilizumab:** IL-6'ya karşı geliştirilmiş olan insan monoklonal antikorudur. Hem membranöz hem de solubl IL-6 reseptörlerine bağlanmak için IL-6 ile yarışır. RA tedavisinde onay almıştır(124).

• **Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ ve/ veya glukokortikoidler inflamasyonu hızlı bir şekilde kontrol eder, çoğu hastada hastalığın uzun dönemli kontrolü için ya da eklem hasarının önlenmesi için yeterli fayda sağlamaz.

NSAİİ'ler en sık kullanılan, hem analjezik, hem de antiinflamatuvar fayda sağlayacak RA'da yardımcı tedavi sınıfıdır. Bu ilaçların GİS toksik etkileri vardır. Yaşlı, steroid kullanan, peptik ülser öyküsü olan hastalar risk altındadır. Bu hastalarda tedaviye proton pompa inhibitörü veya misoprostol eklenmesi uygundur. Genelde piroksikam, ketoprofen ve indometazin; diklofenak, naproksen ve ibuprofene göre daha fazla GİS komplikasyonu riski vardır (125).

• **Analjezikler**

Analjezik medikasyon, örneğin asetaminofen, ağrıyı kesmek için ek olarak gerekirse kullanılabilir.

- **Glukokortikoidler**

Eklem yakınmaları NSAİİ'lerle kontrol edilemeyen hastalarda, yavaş etkili ilaçların etkisi başlayıncaya kadar steroidler bir köprü tedavisi olarak kullanılır. Vaskülit, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda; diğer ilaçlarla tedaviye yanıt vermeyen veya bu tedavileri tolere edemeyen aktif RA'lı hastalarda steroid tedavisi kaçınılmazdır. Tedaviye 7.5-10 mg/gün prednizolon eşdeğeri bir dozla başlanıp, yanıtı göre doz artırılıp veya azaltılarak minimum etkili doz bulunabilir (15). Hedef, birkaç ay içinde temel etkili ilacın etkisi başlayınca steroidleri yavaşça azaltarak kesmektir(126).

2.2. Ankilozan Spondilit

2.2.1. Tanım

Ankilozan spondilit (AS), primer olarak sakroiliak eklemleri ve aksiyel iskeleti tutan, periferik eklem tutulumu da gösterebilen, etiyojisi bilinmeyen, kronik, ilerleyici ve sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. SpA (spondiloartrit) grubu hastalıkların prototipidir.Spondiloartritler içerisinde ankilozan spondilit, reaktif artrit, psoriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ve undiferansiye spondiloartrit yer alır (127). Bu hastalıkları tetikleyen bazı faktörler açığa çıkarılmış olsa da, henüz nedenleri kesin olarak açıklanamamıştır. Bu hastalıklarla HLA-B27 arasındaki güçlü ilişki, SpA'ların anlaşılmasında önemli ilerlemelere neden olmuştur (129). “Ankylosing Spondylitis” terimi Yunanca “ankylos” (eğilme) ve “spondylos” (omur) sözcüklerinden türemiştir (128). AS alevlenme ve remisyonlarla karakterize, kendini sınırlayan bir hastalıktır (130).

2.2.2. Epidemiyoloji

Çeşitli çalışmalarda AS prevalansı yaklaşık % 0- 1,4 aralığında görülmüştür (131-135). Norveç'te yapılan bir çalışmada, % 16 oranında HLA-B27 pozitif bulunmuş, bu populasyon için yıllık 100 000 kişide AS insidansı % 7- 10, AS prevalansı % 1,1- 1,4 olarak bulunmuştur. Yunanistan'da HLA-B27 prevalansı % 5,4, AS insidansı 100 000/ yıl için 1,5, AS prevalansı ise sadece % 0,24- 0,29 olarak bulunmuştur (136). ABD' de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) I çalışmasında, 1971- 1975

tarihleri arasında, 25- 74 yaş arası 6913 vaka incelenmiş, AS prevalansı % 0,2- 0,5 olarak bulunmuştur (137). İzmir'in Balçova ve Narlıdere ilçelerinde, 20 yaş ve üzeri 2835 kişide yapılan bir çalışmada SpA % 1.09 sıklıkta iken, AS prevalansı % 0.49 olarak bulunmuştur. Türkiye nüfusuna göre yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldığında total prevalans değerlerinin çok fazla değişmediği görülmüştür (SpA için % 1.05 ve AS için % 0.49) (138).

AS en sık hayatın 2. ve 3. dekadlarında ortaya çıkmakla birlikte pediatrik ve geriatric yaş grubu dahil olacak şekilde geniş bir dağılım gösterir (125). Erkekler yaklaşık 2-3'e 1 oranında kadınlardan daha sık etkilenir. Fransızlarda yapılan bir çalışmada sıklık her iki cinsiyet için eşit iken, İzmir'de yapılan çalışmada oran E/K=1.2 olarak bulunmuştur (138,139). Hollanda'da yapılan bir kohort çalışmada, radyografik olarak, erkeklerde omurgada daha fazla hasar görülmüştür (140). Bazı çalışmalarda kadınlarda servikal, erkeklerde ise lomber tutulum biraz daha fazla görülmüştür (140-142).

2.2.3. Etiyoloji

Ankilozan spondilitin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, hastalığın etyopatogenezinde genetik ve enfeksiyöz etkenler ön plana çıkmaktadır (130,143,144).

AS gelişiminde risk yaklaşık % 90 oranında genetikdir. Bununla ilgili en az 30 gen bölgesi tespit edilmiştir. Genetik faktörler, özellikle HLA- B27, AS'ye duyarlılıkta büyük öneme sahiptir. AS'li hastaların 1. 2. ve 3. derece akrabalarında belirgin olarak hastalığa yakalanma riski artmıştır (sırasıyla relatif risk % 94, % 25, % 4) (145).

Bir çalışmada tek yumurta ikizlerinde AS konkordansı %75, HLA-B27 pozitif çift yumurta ikizlerinde ise bu oran % 27 olarak tespit edilmiştir (129,146).

HLA-B27 ile AS kalıtımına genel katkısı yaklaşık % 23,3 oranında olduğu tahmin edilmektedir (142).

ABD, Avrupa ve Çin'de yapılan çalışmalarda HLA-B27, AS'li yaklaşık % 90- 95 hastada pozitif bulunmuştur. Genel populasyon içinde HLA-B27 prevalansı yaklaşık ABD'de % 6, Avrupa'da %4-14 (kuzey Avrupa'da yüksek oran ile), Çin'de % 8' dir (148,149).

2.2.4. Patogenez

(IL)-23/IL-17 yolunun HLA-B27'nin AS gelişimine katkısı ile ilgili bazı hipotezler IL-17'nin AS patogenezinde kritik mediatör olduğunu desteklemektedir. IL-17a AS, multipl skleroz, psoriasis ve psoriatik artrit için suçlanmaktadır (150).

IL-23, IL-17 ile IL-23 reseptörlerini (IL-23r) aktifler ve IL-17 üreten hücrelerin gelişimi için kritik öneme sahiptir. AS'li çoğu hastada subklinik intestinal inflamasyon bulunur ve bu inflamatuvar intestinal lezyonlar, IL-23 ile zengin bir kaynak olabilir.

AS'de HLA-B27'nin genetik riske olan katkısı tahminen %16-50 arasındadır. AS hastalarının %90-95 kadarı HLA-B27 (+) olmasına rağmen popülasyonda HLA-B27 (+) bireylerin büyük kısmı sağlıklıdır. Bu da diğer genetik ve çevresel etmenlerin etyolojide rolü olduğunu düşündürür. Birçok çalışmaya rağmen AS'ye neden olabilen yada hastalığı tetikleyebilen kesin bir mikroorganizma tespit edilememiştir.

Klebsiella pneumoniae enfeksiyonu defalarca incelenmiştir. Serum anti-Klebsiella antikorlarının ortalama düzeyi kontrollere kıyasla AS hastalarında daha yüksektir, Klebsiella enfeksiyonuna anormal T lenfosit yanıtı da rapor edilmiştir (151,152).

AS'nin en karakteristik özelliği omurgada sindesmotitler ve sakroiliak eklemden ankiloz oluşumuna neden olan yeni kemik formasyonudur, fakat sindesmotit oluşum mekanizması hakkında bilgi net değildir. AS'de etkilenen yapılar özellikle kalkaneus başta olmak üzere ligamanların kemiğe tutunma noktaları (entezis) ve sakroiliak eklemlerin sinoviyasıdır.

Mikroskobik olarak erozyona uğramış bölgelerde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu görülür (153).

2.2.5. Klinik bulgular

- **Muskuloskeletal Semptom ve Bulgular**

AS, vertebra ve sakroiliak eklem, periferik eklemler tutulumu ve entezitis ile karakterizedir, Ekstraskeletal organlar da etkilenebilir. Vertebra ve sakroiliak tutulum tipik olarak inflamatuvar bel ağrısı ile sonuçlanır. İskelet sistem tutulumu ayrıca bazı hastalarda fraktür ve nörolojik kompresyon komplikasyonları ile sonuçlanabilir.

Major muskuloskeletal özellikler; vertebra ve sakroiliak tutulum, kalça ve omuz tutulumu, kostovertebral, manubriosternal, sternoklavikuler, kostokondral inflamasyon, ekstrapinal entezis bölgelerinde inflamasyon ve periferik artrit.

Bel ağrısı: AS'li çoğu hastada bel ağrısı sık olarak tespit edilmekte ancak her zaman görülmebilir. İnflamatuar özellikleri düşündüren karakterdedir. İnflamatuar bel ağrısı şu 5 özellikten en az 4'ünü sergiler; başlangıç yaşı<40, sinsi başlangıç, egzersiz ile azalan, dinlenmeyle artan, gece ağrı (sabaha karşı artma) (154). İnflamatuar bel ağrısı, bu tanımlamayla, AS'li % 70-80 hastada bulunur, bununla birlikte % 20-25 hastada bel ağrısının mekanik nedeni de vardır (155). AS'li hastalar arasında bu prevalansa rağmen, bazı çalışmalarda, karakteristik inflamatuvar bel ağrısı olan az sayıda kişide, Spa gelişir (156).

Spinal mobilite ve göğüs ekspansiyon kısıtlaması: Bazı hastalarda, ilk 10 yıl içinde postural anormallikler özellikle kifoz artışı görülebilir. Boyun deformitelerinde ve torasik kifozda artış, normal lumbar lordozda azalma, kalçada fleksiyon deformiteleri, eğik posturu oluşturan karakteristik özelliklerdir. Lateral lumbar fleksiyon ve Schober testi spinal mobilite ölçümleridir.

Kalça ağrısı: Kalça tutulumu, kalça ağrısı ile sonuçlanır, AS'li hastaların % 25-35'inde bulunur, morbidite ve kötü prognoz göstergesidir. Tipik semptom kasık ağrısıdır, fakat kalça eklemine diğer hastalıklarında ağrı, uyluk medial kısmına hatta dize yansıyabilir. Kalçada fleksiyon deformitesi gelişebilir.

Periferik artrit: AS'li hastalarda vertebral eklemlerin dışında şişlik, katılık ve ağrı olabilir. AS'li hastalarda, hastalık boyunca yaklaşık % 35-50 oranında periferik artrit görülür (110,123). 147 hastanın yer aldığı bir çalışmada en sık tutulan periferik eklemler, ayak bileği (%40), kalça (%36), diz (%29), omuz (%19) sternoklavikuler eklem (%14) olarak görülmüştür (157). Hastalarda ayrıca temporomandibuler eklem (TME) ağrısı da olabilir. TME tutulumu çok ender görülür, fakat yapılan çalışmalarınaksine bir çalışma biraz daha sık olabileceğini bildirmiştir(158).

Entezitis: Entezis, tendon ve ligamanların kemiğe tutunma bölgeleridir. Entezitis ise entezislerin inflamasyonudur ve bu AS ve diğer Spa'ların klasik özelliğidir. Entezitis, ağrı, katılık ve hassasiyet ile kendini gösterir, sıklıkla şişlik olmaz, şişlik alt ekstremitedeki geniş insersiyon bölgelerinde olabilir. AS hastalık döneminde, hastaların yaklaşık % 40-70'inde entezitis görülebilir (159,160). AS'de entezitis aşil tendonu ve plantar fasyanın tutunma yeri kalkaneus, omuz, kostokondral eklemler, manubriosternal ve sternoklavikuler

eklemler gibi ekstraspingal bölgeler ve superior iliak krestte görülebilir. Entezitisin prevalansı bir çalışmada % 20 olarak bulunmuştur, sıklık muhtemelen hastalık süresi ile ilgilidir (160,189). Kesitsel bir çalışmada en sık entezitis topuk bölgesinde görülmüştür (157).

Daktilitis (sosis parmak): Parmak ve tırnakların diffüz şişliği ile karakterizedir. Bir çalışmada AS'li 1072 hastada daktilitis % 8 sıklıkta bulunmuştur(161).

- **Ekstraartiküler tutulum**

Akut anterior üveit: Unilateral üveit, AS'in en sık görülen eklem dışı komplikasyonudur, % 25-40 sıklıkta görülür (162-164). Üveit tipik olarak akut unilateral ağrı, fotofobi, bulanık görme ile başlar. Üveit medikal değerlendirme gerektiren ilk problem olabilir. Akut rekürren unilateral anterior üveit olan hastaların yaklaşık % 50'sinde Spa'nın bir formu vardır (165). Göz hastalığının aktivitesi ve şiddeti artiküler hastalığın aktivitesi ve şiddeti ile korele değildir. Üveit olması, daha uzun AS hastalık süresi ve HLA-B27 varlığı ile ilişkilidir. Lokal terapiye rağmen rekürrens sıktır, fakat nadiren görmenin düzelmesini sağlayabilir. Katarakt ve glokom da ayrıca olabilir. Bunlar posterior sineşi, intraoküler basınç artışı, kistik maküler ödem ile ilişkilidir.

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH): AS'te, ileal ve kolonik mukozal ülserasyon, sıklıkla asemptomatik olup, patolojik inceleme ile % 50-60 sıklıkla tespit edilebilir (166,167). Aşkar İBH, AS'li hastaların yaklaşık %5-10'unda görülür, İBH'lı hastaların yaklaşık %4-10'u eşlik eden AS bulgularına sahiptir (164,168,169). Önemli oranda İBH hastasında asemptomatik radyografik sakroiliit bulunur (170).

Psoriasis: Psoriasis, AS'li hastaların yaklaşık % 10'unda bulunur (164,168). Psoriasis eşlik eden hastalarda, psoriasis olmayan hastalara göre daha fazla sıklıkta periferik eklem tutulumu ve daha şiddetli AS hastalığı olduğu görülür (171).

Psikososyal durum: AS, psikolojik sağlığı ve sosyoekonomik durumu olumsuz etkileyebilir. Birlikte ele alındığında, bu faktörler hastanın genel yaşam kalitesini etkiler ve ağrı yoğunluğu, yorgunluk, uyku probleminden sorumludur (172,173).

Kardiyovasküler hastalık: AS'de aort yetmezliği ve kardiyovasküler tutulumunda artmış risk vardır. Aort yetmezliği sıklığı % 6-10'dur, %3-33 sıklıkta ileti problemleri görülür (113,174,175,176) AS'de ayrıca diğer kardiyovasküler hastalıklarında artmış riski vardır.

Pulmoner hastalık: AS'de pulmoner sorunlar, muskuloskeletal hastalığa bağlı restriktif değişiklikler sonucu ve akciğerdeki interstisyel, nodüler, parankimal değişiklikler

ile olur. Restriktif pulmoner hastalık genellikle göğüs duvarı ve spinal mobilitedeki azalma ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada AS'li hastalar ile kontrol grubu solunum fonksiyon testi ile karşılaştırılmış, kontrol grubunda hiç birinde yokken, AS'li hastaların % 18'inde restriktif patern görülmüştür (159). Vital kapasite azalmış, fonksiyonel rezidüel kapasite artmıştır. Az sayıda hastada, yaklaşık % 1,3-15, düz radyografide apikal pulmoner fibrozis gibi bulgular görülür (177-180). Apikal fibrozis, genellikle asemptomatik olur ve uzun hastalık süresi ile ilişkilidir. YRBT'de, mozaik patern, subplevral nodüller, parankimal bantlar görülen bulgulardır, hastalığın erken döneminde de görülebilir (179,180). Fibrotik hastalık ve sigara içimi, spontan pnömotoraks için risk faktörü olabilir ve bu nadir bir komplikasyondur (181). Bu pulmoner anormalliklerin nedeni bilinmemektedir.

- **Komplikasyonlar**

Uzun süreli AS hastalık süresi nedeni ile AS'li hastalarda şiddetli komplikasyonlar oluşabilir. Bunlar düşük kemik yoğunluğu, kemik kırıkları, vertebradaki değişikliklere bağlı nörolojik problemlerdir. Renal komplikasyonlar nadirdir.

Osteopeni: Düşük kemik mineral yoğunluğu ve kemik kaybı, AS'li hastalarda gösterilmiştir, hastalığın ilk 10 yılı içinde görülür (182-184). Uzun süren ve yerleşmiş aktif hastalık olan hastaların yarısından fazlasında, KMD vertebra ve kalçada azalır (185,186). Osteopeni veya aşikar osteoporoz özellikle vertebrada kemik kırığına yatkınlık oluşturmaktadır. İleri hastalıkta vertebra DEXA ölçümü yanlışlıkla yüksek değerler verebilir, çünkü sindesmofit ve periosteal kemik formasyonu süperpoze olur (187). AS'de vertebralarda minimal travma ile fraktürler gelişebilir. Hayat boyu AS'de vertebral fraktür insidansı yaklaşık % 4-18'dir (188).

Nörolojik bulgular:Nörolojik semptomlar, ankilozan vertebra fraktürü ve atlantoaksiyel subluksasyona bağlı spinal sinir veya kord kompresyonu ile oluşur. Subklinik nöropati, miyelopati ve miyopati sıktır fakat nadiren semptomatik olur (190).

Spinal kord hasarı: AS'de genel popülasyona göre 11 kat daha fazla görülür, servikal bölge, torasik ve lomber bölgeden daha fazla etkilenir (191).

Atlantoaksiyel subluksasyon: Klinik olarak önemli spontan atlantoaksiyel eklem subluksasyonu (C1-C2) AS'de görülebilir. Eğer tanınmaz ve stabilize edilmezse spinal kord kompresyonu yapabilir.

Kauda equina sendromu: AS'nin nadir bir komplikasyonudur, tipik olarak belirgin vertebra ankilozu olan, uzun süreli hastalık olanlarda bildirilmiştir (188,192,193).

Renal hastalık: AS'de renal komplikasyon çok nadir görülür. Spesifik glomerülopati, Ig A nefropati, renal amiloidoz görülebilir (194-196).

Gastrointestinal Sistem: Daima asemptomatik olan ileal ve kolonik mukozal ülserasyonlar AS hastalarının çoğunda endoskopide saptanabilir. Hastaların yaklaşık % 44'ünde mukozal ülserasyonlar görülür (197).

- **Fizik muayene bulguları**

Eklem muayenesi, tendon yapışma bölgeleri (aşıl bölgesi), daktilitis, ekstraartiküler tutulum için cilt ve gözler (psoriyazis ve üveit açısından) incelenmelidir.

Periferik eklem tutulumu:El, el bileği, dirsek, omuz, kalça, diz, ayak bileği ve ayak muayene edilmeli, şiş ve hassas eklem sayısı tespit edilmeli, deformite, hareket mesafesi kaybı belirlenmelidir. En sık entezitis görülen bölge aşıl tendonudur. Duyarlılık ve/veya şişlik plantar fasya yapışma yeri ve/veya aşıl tendonunda görülebilir.

Daktilitis:Parmak veya tırnakların diffüz şişliği not edilmelidir.

Cilt: Psoriazis varlığı açısından saçlı deri dahil muayene edilmelidir.

Göz: Anterior üveitte görülen gözde ağrı, görme bulanıklığı veya kızarıklık açısından semptom ve bulguları olan hastalar muayene edilmek üzere göz hekimi ile konsülte edilmelidir.

Ankilozan spondilit tanısı için omurga ve SİE'leri kapsayan ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Erken tanıda SİE ve omurganın muayenesi, göğüs ekspansiyonunun ölçülmesi, kalça ve omuz eklemlerinin eklem hareket açıklıklarının ölçümü ve entezitiseait bulgular araştırılmalıdır.

Hasta ayakta dik dururken 5.lomber spinöz çıkıntı ve 10 cm yukarısı işaretlenir, hastadan dizleri ekstansiyonda iken öne doğru eğilerek parmaklarını zemine değdirmesi istenir. Bu hareket sonrası işaretlenen mesafede 14 cm veya daha altında açılım olması bel hareketlerinde kısıtlılık olduğunu gösterir. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan, Modifiye Schober testinde ise lumbosakral bileşke hizasındaki (posterior superior iliakal çıkıntı) Venüs gamzelerinin 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm'lik bir mesafe işaretlenir ve bu mesafede hastanın öne eğilmesi ile oluşan fark fleksiyon ölçümü olarak kabul edilir (128,198). SİE üzerine basınç uygulaması ile ağrının ortaya çıkması sakroiliiti düşündürülebilir. Spesifik olmamakla birlikte SİE'ye germe uygulanması ile ağrının tetiklenebileceği birkaç farklı test mevcuttur. Sırt üstü yatar pozisyonda iken krista iliaka anterior superiorlar üzerine bastırmak, aynı pozisyonda iliak kemikleri birbirine doğru bastırmak veya birbirinden ayırmaya çalışmakla sakroiliak ağrı ortaya çıkar. Hasta

yüz üstü yatarken sakrumun alt yarısına yapılan direk basınç ve yan yatan hastada pelvis kompresyonu da ağrı oluşturabilir (128,199).

Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma hastalığın erken dönemlerinden itibaren saptanabilir. Birkaç zorlu inspiryum ve ekspiryum sonrasında, 4. interkostal aralık seviyesinden veya kadınlarda meme altı hizasından göğüs çevresi ölçülerek derin inspiryum ve ekspiryum arasındaki fark belirlenebilir. Yaş ve cins faktörlerinden etkilenmekle birlikte, bu farkın 5 cm'nin altında olması anlamlıdır (128).

Hastalığın ilerlemesi ile bazı postür bozuklukları ortaya çıkar. Ağrı ve inflamasyon nedeniyle, yerçekiminin de etkisiyle, boyun fleksiyon pozisyonunda immobilize olur, torakal omurganın da katılımı ile antero-fleksiyon postürü gelişir. Bu durum kişi dik pozisyonda duvara yaslandığında oksiput-duvar veya tragus-duvar mesafesinin ölçümü ile objektif olarak gösterilebilir ve her iki ölçüm AS'li hastanın izleminde kullanılan parametrelerdendir. Zaman içerisinde lomber lordoz düzleşir, torakal kifoz artar.



Resim 1. Entezitis: Sağ topukta aşil tendonunun kalkaneusa yapışma bölgesinde şişlik

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

AS'de laboratuvar bulguları genelde nonspesifiktir. Yaklaşık %50-70 hastada aktif dönemde yüksek AFR cevabı bulunabilir, normal CRP ve ESH AS'yi dışlamaz(116189,

,200). ESH ve CRP aksiyel hastalık aktivitesi ile iyi korele değildir, periferik artrit ile daha iyi korelasyon gösterebilir. Normokromik normositik anemi sıklıkla vardır, çok aktif hastalıkta tipik olarak görülür (200,201). Şiddetli hastalıkta, serum kemik spesifik ALP yükselebilir. Ig A serum seviyeleri sıklıkla yükselir (202). Sinovyal sıvı bulguları, inflamatuvar artrit karakterindedir, lökosit artışı olur (PMNL baskın). HLA-B27 çoğu AS hastasında pozitifdir (Avrupa kökenlilerde % 90-95). HLA-B27 tanısasal 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 (203).

2.2.7. Radyolojik Bulgular

AS'nin tipik radyolojik bulguları özellikle vertebra ve sakroiliak eklemlerde görülür. Sakroiliit genellikle bilateral olur ve ilk gözlemlenen bulgulardandır. Erken dönemde kıkırdak, sinovya ve subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında bulanık görünüm, sonraki dönemde subkondral kemiğin kaybı ve eklem aralığında genişleme ortaya çıkar. İleriki dönemlerde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon ve son dönemde eklem ossifikasyonu oluşur. Hatta bazen sakroiliak eklemlerde total kemik ankilozu oluşabilir (204).

Sakroiliit görüntülemesi için ilk istenecek grafi, ön-arka pelvis grafisidir, ancak pelvisin normalde var olan öne eğimi eklem net olarak görüntülenmesini önleyebileceğinden şüpheli durumlarda pelvisin frontal düzlemlerle 30°lik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve sakroiliak eklem oblik grafi değerlendirilmelidir (204).

Hastalığın ilerlemesi ile vertebralarda entezit oluşur. Vertebral köşelerde ortaya çıkan entezit ve osteit tablosu vertebra köşelerindeki sivriliklerde erozyona yol açarak kare vertebra görünümünü ortaya çıkarır. Anulus fibrozis ile ilişkili entezit tablosuna ikincil olarak vertebral arası ince kemik köprücükleri oluşur. Bu köprücüklere sindesmofit adı verilir. Sindesmofitler, apofizyel eklemlerin kapanması ve spinal ligamanın kemikleşmesi sonucu omurga hareketlerinin kısıtlanmasına yol açar; bu tablo radyolojik olarak bambu kamışı olarak tanımlanan klasik görünüme neden olur (130,144).

Sakroiliak eklem anormal görünümü, AS'in ayırt edici bir özelliğidir. Radyografik bulgularda, daralmış eklem aralığı ve erozyona ilerleyen skleroz, sonuç olarak kemik ankilozu (füzyon) olabilir. Düz radyografi ve MR, sakroiliak eklemi değerlendiren

temel tekniklerdir. Ek metotlar BT, sintigrafi, USG'dir. Sintigrafinin spesifitesi sakroiliak eklem için azdır, konvansiyonel BT'de radyasyon maruziyeti çok olduğundan genelde klinikte kullanılmazlar.

Pelvis/SİE düz radyografi: AS'de ilk radyolojik değişiklikler, SİE'de % 95 hastada bulunur. Radyografik hasar yavaş şekilde gelişir. Hastalığın ilk birkaç yılında, düz radyografi normal olabilir veya sadece hafif, şüpheli değişiklikler olabilir, ilk dekatta değişiklikler genellikle ortaya çıkar (141).

Spinal inflamasyon ilk olarak konvansiyonel radyografi ile değerlendirilir. Kare vertebra, parlak köşeler (Romanus lezyonu), spondilodiskitis (Anderson lezyonu), kısmi veya tam füzyonla birlikte olan sindesmofitler AS'nin tipik radyografik özellikleridir.

Tablo 3. Sakroiliak eklem radyolojik klasifikasyonu (New York Klasifikasyonu) (205-207)

Grade 0: normal

Grade 1: şüpheli değişiklikler

Grade 2: minimal anormallik – küçük lokalize alanlarda erozyon ve skleroz, eklem aralığı değişmeksizin

Grade 3: belirgin anormallik:-- orta veya ileri sakroiliit (erozyon, skleroz, eklem aralığı daralması veya parsiyel ankilozdan bir yada ikisi eşlik eder)

Grade 4: eklemin total ankilozu

- **Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

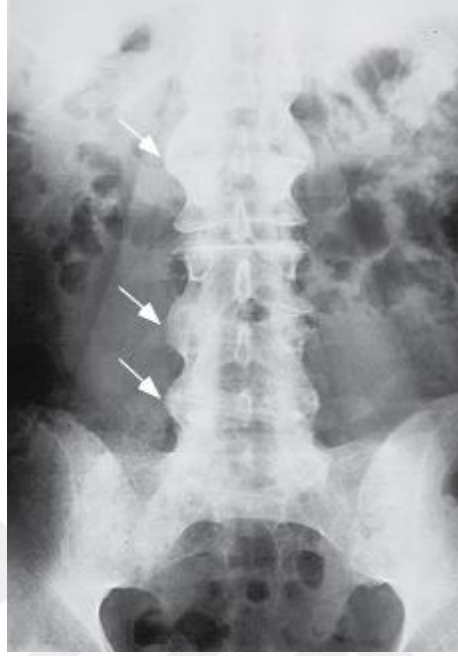
Magnetik rezonans görüntüleme yöntemi spondilartropatilerde gittikçe daha çok kullanılmakta ve hastalığın durumu hakkında daha fazla bilgi elde etmemizi sağlamaktadır. Özellikle erken dönemdeki ankilozan spondilitin tanısında önemli bilgiler vermektedir. Bu dönemde henüz daha direkt radyolojik yöntemlerle gösterilemeyen değişiklikler MRG ile saptanabilmektedir. Bu suretle henüz daha geri dönüşümü olmayan kemik değişiklikleri oluşmadan hastalara tedavi olanağı sağlanmış olmaktadır(208).

SİE aktif inflamasyon, kemik iliği ödemi görüntüsü verir, bu STIR yada T2 kesitte görülür, tipik lokalizasyonları subkondral yada periartikuler kemik bölgesidir.

2009 konsensusuna göre, inflamatuvar lezyonlar (örn; sinovit, entezitis veya kapsülit) veya yapısal anormallikler (örn; erozyonlar, kemik ankilozu veya skleroz) kemik iliği ödemi olmasa da klinik pratikte önemlidir. MR avantajı yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olmasıdır(209).

- **Ultrasonografi (USG)**

AS'de özellikle periferik eklem tutulumu ve entezitisin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (210).



Resim 2. Vertebra füzyonu ile bambu kamışı vertebra



Resim 3. Sakroiliyak eklemlerin füzyonu ile bilateral grade 4 sakroiliit

2.2.8. Tanı

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgular ile konur. Adölesan dönem- orta yaş arasında inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve tutukluk olduğu zaman AS akla gelmelidir. 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 (211). Modifiye New York sınıflandırma kriterlerinin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %81'dir. Bu kriterler duyarlı olmasına rağmen sınıflandırılmayan, hafif veya erken formları tanımda yeterli bulunmamaktadır.

Tablo 4. Modifiye Newyork (1984) Tanı Kriterleri

Klinik kriterler:

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

Radyolojik kriterler:

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

2.2.9. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme ve İzlem Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

Hastalığın şiddeti aşağıda belirtilen indeksler kullanılarak belirlenebilir:

- Bath AS Fonksiyonel İndeks (BASFI)
- Bath AS Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI)
- Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI)
- Dougados Fonksiyonel İndeks
- Entezit değerlendirmeleri (Mander İndeksi ve Maastricht AS Entezit skoru [MASES])

• **Bath AS Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI)**

AS'nin başlıca 5 semptomu hakkında 6 sorunun yanıtlanmasında kullanılan 10 cm'lik görsel analog skalalardan oluşur: Semptomlar; yorgunluk, bel ağrısı, eklem ağrısı, şişlik, lokalize hassasiyet, sabah tutukludur.

BASDAI skorunun hesaplanması;

1. Genel yorgunluk/bitkinlik düzeyinizi nasıl tarif edersiniz?
2. Genel boyun, bel ya da kalça ağrısı düzeyinizi nasıl tarif edersiniz?
3. Boyun, bel ve kalça dışında diğer eklemlerinizdeki genel ağrı/şişlik düzeyini nasıl tarif edersiniz?
4. Dokununca ya da bastırılınca hassasiyet olan bölgelerdeki genel rahatsızlık düzeyini nasıl tarif edersiniz?
5. Uyandığınızda mevcut olan genel rahatsızlık düzeyini nasıl tarif edersiniz?
6. Uyandığınız andan itibaren, sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

Tablo 5. 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 VAS'ı

2.2.10. Prognoz

AS hastalarında bir dizi prognostik gösterge ilaç kullanımından önce tespit edilmiştir. Bir çalışmada Spa'lı 328 hasta değerlendirilmiş, yedi değişken artmış hastalık

aktivitesi ile korele olarak bulunmuştur. Bu değişkenler; kalça artriti, tırnak yada parmakta sosis parmak, NSAİİ'ye zayıf cevap, ESH>30, lomber vertebra hareket kısıtlaması, oligoartrit, başlangıç 16 yaştan küçük olmasıdır (212).

2.2.11. Tedavi

Ankilozan spondilit için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavide amaç; semptomları rahatlatmak, fonksiyonların korunması, ekstraspinal ve ekstraartiküler tutulum ve komorbiditeleri minimize etmektir. Hastalık tanısındaki gecikme, tedavinin de gecikmesine ve hastalığın anlamlı düzeyde ilerlemesi demektir. AS hastalarının yarısına yakınında ileri derecede spinal kısıtlanma gerçekleşmektedir ve bu dönem hastalığın ilk 10 yılında olmaktadır. Dolayısıyla AS'nin erken evrede tedavi edilmesi hastalık sürecini yavaşlatmak açısından önem taşımaktadır.

• Nonfarmakolojik Tedavi

Hastanın eğitimi, postür kontrolü ve egzersizler önem taşımaktadır. Hasta sigara içiyorsa bırakması önerilir. Bu, AS kötü fonksiyonel sonuç için değiştirilebilir bir risk faktörüdür (213).

• Farmakolojik Tedavi

Ankilozan spondilitte kullanılan ilaçlar 3 grupta toplanabilir:

1. Ağrıyı ve omurganın hareket sınırlamasını kontrol eden ilaçlardır. Bu grup ilaçlar içinde NSAİİ yer alır.
2. Eğer NSAİİ ile yeterli yanıt alınamaz veya bu ilaçların yan etkileri çıkarsa eklenebilecek ilaçlardır. Bu grupta da analjezikler, kas gevşeticiler ve düşük doz kortikosteroid yer alır.
3. DMARD grubu ilaçlardır. Romatoid artritte kullanılanlarla aynıdır, ancak ankilozan spondilitte genellikle ilk olarak sulfasalazin tercih edilir.

Farmakolojik tedavi NSAİİ, analjezik, sulfasalazin, anti TNF'lerden bir yada daha fazlasını içerir. Sistemik glukokortikoid kullanımı kısıtlı role sahiptir, ama intraartiküler enjeksiyon bazı hastalarda faydalı olabilir.

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): NSAİİ halen ilk başvuru olan tedavi olup birçok hastada semptomların kontrolünde tek başına yeterlidir. 1 yıla kadar uzatılarak verildiğinde omurga mobilitesinde ve akut faz reaktanlarında düzelme olduğu görülmektedir (199).

Hastaların bu ilaçlardan klinik olarak fayda görmeleri için, düzenli bir şekilde ve tercihen antiinflamatuvar dozda almaları gerekir. Ancak bu ilaçların sebep olduğu iyileşme ilaç kesildikten sonra devam etmemektedir. Semptomatik iyileşme gerçekleşmesine rağmen yapısal harabiyet devam etmektedir.

Hastalık progresyonunu etkilemezler. Sadece DMARD'lar hastalık progresyonunu azaltabilir (198). Kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler nedeni ile NSAİİ alırken dikkat edilmelidir.

Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar(DMARD):

- **Sulfasalazin:** 2006 yılında yayınlanan ASAS/EULAR önerisinde SSZ'in aksiyel hastalıkta yeri olmadığı ancak periferik artritli olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmektedir (214). SSZ'nin kullanımını sınırlayabilen yan etkiler en sık bulantı, kusma, anoreksi, epigastrik rahatsızlıktır. Hipersensitivite reaksiyonları nadir görülür. Daha ciddi yan etkileri toksik epidermal nekrolizis, Stevens Johnson sendromu, hepatotoksik semptomlar ve hematolojik bozukluklardır. Erkeklerde %80 oranında görülebilen sperm anormallikleri erkek fertilitasını azaltabilir ve genel olarak genç erkek popülasyonunu etkileyen bu hastalıkta sorun yaratabilir (215).

- **Metotreksat:** MTX'in AS tedavisinde önemli bir yeri yoktur. ASAS/EULAR önerilerine göre aksiyel hastalığın tedavisi için metotreksatın etkinliği konusunda hiçbir kanıt yoktur (214).

- **Leflunamid:** AS hastalarında leflunamidin faydasının az olduğu yada hiç olmadığı yönünde sınırlı bilgi mevcuttur (216, 217).

Tümör Nekrozis Faktör-Alfa Blokerleri: TNF-alfa, Spa'lardaki inflamatuvar olayların gelişmesinde önemli bir sitokindir. Ciddi yan etkiler nadir olup en önemli problem tüberkülozdur. TNF α 'yı bloke eden ajanların hastalığın gelişimini yavaşlatabileceği düşünülmüştür (108). Hastaların yaşam kalitelerinde bu ilaçlardan sonra belirgin bir iyileşme olmuştur.

AS'de kullanılan TNF-alfa blokerleri infliksimab, etanersept, adalimumab, certolizumab ve golimumabdır. 2007'de yapılan bir meta-analizde AS'li hastalarda TNF-alfa blokerleri olarak adalimumab, etanersept ve infliksimab kullanılmış ve benzer etkinlikte oldukları görülmüştür (60). TNF-alfa blokerleri kullanımı AS'li hastalarda üveit rekürrensini azaltmaktadır(66,67).TNF-alfa blokerlerine iyi cevabın muhtemel göstergeleri; kısa hastalık süresi (en iyi prediktör), yüksek CRP ve genç yaştır (107,108).

Genel olarak, ilk TNF antagonistine cevap zayıf ise diğer TNF-alfa blokerlerine geçiş faydalı olacaktır.

- **İnfliksımab:** İnfliksımabın periferal Spa'da olduğu kadar aksiyel Spa'da da önemli faydaları vardır (218-220). İnfliksımab kullanımı sinovyal histopatolojide de düzelme sağlar (221). İntravenöz olarak uygulanır AS için doz rejimi her 6 haftada bir 5 mg/kg'dır.

- **Etanersept:** Çeşitli açık ve randomize çalışmalar etanerseptin AS'de etkinliğini göstermiştir (222-227).25 mg subkutan, haftada 2 kez veya haftada bir kez 50mg subkutan olacak şekilde uygulanmaktadır.

- **Adalimumab:** TNF- α 'ya karşı insan monoklonal antikorudur. 15 günde bir 40 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (228).

Golimumab: TNF- α 'ya karşı insan monoklonal antikorudur. Diğer anti TNF ajanlarla benzer etkinlikte olduğu görülmektedir. Subkutan injeksiyon her dört haftada bir uygulanır.

- **Certolizumab:** Aktif aksiyel Spa ve AS'de kullanılan certolizumab pegol, TNF- α 'ya karşı insan monoklonal antikorunun pegile fab fragman kısmıdır. Subkutan injeksiyon ile uygulanır.

Kortikosteroidler:

AS hastaları için uzun vadede sistemik glukokortikoid kullanımı önerilmemektedir fakat çok sınırlı veri, nispeten yüksek dozlarda prednizolon ile çok kısa vadeli tedavinin bazı faydalar sağlayabileceğini düşündürmektedir. Oral glukokortikoid tedavi 39 hastalık küçük randomize bir çalışmada gösterilmiştir (229).

Muhtemel Faydalı İlaçlar:

- **Talidomid:** TNF- α 'yı hedef alır. AS tedavisinde talidomid rolünü tanımlamak için daha fazla randomize çalışma yapılması gereklidir. Toksikite ve potansiyel teratojenitesi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

-**Bifosfonatlar:** Osteoklastik kemik rezorbsiyonunun ve gecikmiş tip hipersensitivite kronik inflamasyonunun potent inhibitörüdürler. Kemik turnover etkileri ve antiinflamatuvar aktiviteye dair bazı deliller nedeniyle AS tedavisinde değerlendirilmektedir (231-234).

Cerrahi:

- **Total kalça artroplasti (protezi):**AS'de kalça tutulumuna bağlı, şiddetli, sürekli ağrı veya mobilitede kısıtlılık şiddetli ise endikedir. Erken başlangıç, aksiyel tutulum, entesial tutulumda total kalça protezi daha sık görülür (230).

-**Spinal cerrahi:** AS hastalarında artmışvertebra kırığı riski vardır. Travma yokluğunda, alışılmadık boyun veya sırt ağrısı gelişen hastalarda akut vertebra fraktrnden şüphe edilmelidir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi İmmünoloji polikliniğine başvurmuş, %63,4'ü (n=78) RA, %36,6'sı (n=45) AS olmak üzere toplam 123 olgu ile yapılmıştır.

Modifiye New York 1984 kriterlerine göre AS tanısı almış ve takip edilmekte olan yaşları 18-82 arasında değişen, 26'sı kadın (%57,8), 19'u erkek (%42,2) olmak üzere toplam 45 hasta ile, 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre RA tanısı almış ve takip edilmekte olan yaşları 26-86 arasında değişen, 57'si kadın (%73,1), 21'i erkek (%26,9) olmak üzere toplam 78 hasta çalışmaya dahil edildi. RA hastalarından seropozitif olanlar, AS hastalarından HLA-B27 pozitif olanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için KTÜ etik kurulundan izin alınarak yapılmıştır.

3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar bilgisayarlı toraks tomografi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT), ekokardiyografi (EKO) ve solunum fonksiyon testi (SFT) ile değerlendirilerek kaydedildi. Solunum fonksiyon testleri incelenerek FEV1 (1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm) (% L), FVC (Zorlu vital kapasite) (% L), FEV1/FVC oranı kaydedildi. Laboratuvar değerleri olarak C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), albumin, kreatinin, ALT, lökosit, nötrofil %, hemoglobin, trombosit sayısı, RF ve anti-CCP kaydedildi.

RA hastalarında hastalık aktivitesinin DAS-28 ile değerlendirilmesinde eklem muayenesinde 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 MKP eklem, 10 PİF eklem ve 2 diz eklem hassasiyet ve şişlik yönünden değerlendirildi. Hassas eklem sayısı (HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES) hesaplandı. DAS-28 skorlaması için eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve

genel sağlık durumu (GSD) da gerekli olup aşağıdaki formül kullanıldı. Tüm bu parametreler DAS-28 için özel olarak hazırlanmış hesap makineleri kullanılarak sabit bir formülle hesaplandı.

$$\text{DAS-28} = (0,56 \times \sqrt{\text{HES}}) + (0,28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + (0,70 \log \text{ESH}) + (0,014 \times \text{GSD})$$

AS hastalarında Klinik değerlendirmede hastalık aktivitesi için BASDAI kullanıldı.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri: Hastanın 18 yaş altında olması, RA hastalarında seropozitif olmaması ve AS hastalarında HLA-B27 pozitif olmamasıolarak belirlendi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değerşkenler için sayı ve yüzde, sayısal değerşkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Sayısal değerşkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değerşkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı durumda Student-t Test, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi ile, bağımsız gruplarda kategorik değerşkenlerin oranları arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edildi. Sayısal değerşkenler arasında ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Veriler SPSS 13.0 istatistik paket programıyla analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Yaşları 18-82 arasında değişen, 26'sı kadın (%57,8), 19'u erkek (%42,2) olmak üzere toplam 45 AS hastası ile, 57'si kadın (%73,1), 21'i erkek (%26,9) olmak üzere toplam 78 RA hastası çalışmaya dahil edildi.

RA'lı hastaların yaş ortalamaları $57,60 \pm 13,124$, AS'li hastaların yaş ortalamaları $45 \pm 14,618$ olarak saptandı.

Tablo 6. AS'li hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kadın	26	57,8
Erkek	19	42,2
Toplam	45	100

Tablo 7. RA'lı hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	n	%
Kadın	57	73,1
Erkek	21	26,9
Toplam	78	100

Tablo 8. Hastaların yaş dağılımı

Tanı/yaş	n	min	max	Ortalama± SD
RA	78	26	86	$57,60 \pm 13,124$
AS	45	18	82	$45 \pm 14,618$

RA hastalarının toraks BT bulgularının dağılımına bakıldığında, en sık görülen lezyonların (%50,9) <10 mm multipl lenf nodları (LN), (%32,1) <5 mm nodül, (%32,1) ateletatik bant olduğu görüldü. Toraks BT'de saptanan lezyonların dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Akciğer tutulumu saptanmış RA'lı hastalarda toraks BT bulguları

Toraks BT bulguları	n	%
<5 mmnodül	17	32,1
<10 mm multipl LN ları	27	50,9
>10 mm LAP lar	7	13
Milimetrik nonspesifik nodül	11	20,8
Atektatik bant	17	32,1
Kr. İnterstisyel AC hastalığı	1	1,9
Amfizematöz değişiklik	4	7,5
Fibrotik çekinti/ değişiklik	8	15,1
Bal peteği	2	3,8
Buzlu cam	9	17
Septal kalınlaşma	2	3,8
Granülom	2	3,8
Plevral plak	1	1,9
Kardiyomegali	2	3,8
Aort geniş	2	3,8
Pulmoner arter geniş	4	7,5

AS hastalarının toraks BT bulgularının dağılımına bakıldığında, en sık görülen lezyonların (%24,2) <5 mmnodül, (%24,2) milimetrik nonspesifik nodül olduğu görüldü. Toraks BT'de saptanan lezyonların dağılımı Tablo10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Akciğer tutulumu saptanmış AS'li hastalarda toraks BT bulguları

Toraks BT bulguları	n	%
<5 mmnodül	8	24,2
<10 mm multipl LN ları	3	9,1
>10 mm LAP lar	4	12,1
Milimetrik nonspesifik nodül	8	24,2
Atektatik bant	7	21,2
Kr. İnterstisyel AC hastalığı	0	0
Amfizematöz değişiklik	2	6,1
Fibrotik çekinti/ değişiklik	7	21,2
Bal peteği	0	0
Buzlu cam	0	0
Septal kalınlaşma	0	0
Granülom	0	0
Plevral plak	0	0
Kardiyomegali	2	6,1
Aort geniş	0	0
Pulmoner arter geniş	0	0

RA hastalarının YRBT bulgularının dağılımına bakıldığında, en sık görülen lezyonların (%18,2) atelektatik bant, (%15,9) fibrozis olduğu görüldü. YRBT’de saptanan lezyonların dağılımı Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Akciğer tutulumu saptanmış RA’lı hastalarda YRBT bulguları

YRBT bulguları	n	%
Atelektazi	6	14,3
Septal kalınlaşma	1	2,4
Tübüler bronşektazi	3	7,1
Traksiyonel bronşektazi	2	4,5
Fibrozis	7	15,9
Subplevral kist	1	2,3
Atelektatik bant	8	18,2
Buzlu cam	5	11,4
Bal peteği	2	4,5
Kr. İnterstisyel AC hastalığı	1	2,3
Amfizematöz değişiklik	3	6,8
Milimetrik nonspesifik nodül	15	34,1

AS hastalarının YRBT bulgularının dağılımına bakıldığında, en sık görülen lezyonların (%28) atelektatik bant, (%28) milimetrik nonspesifik nodül olduğu görüldü. YRBT’de saptanan lezyonların dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Akciğer tutulumu saptanmış AS’li hastalarda YRBT bulguları

YRBT bulguları	n	%
Atelektazi	1	4,2
Septal kalınlaşma	0	0
Tübüler bronşektazi	0	0
Traksiyonel bronşektazi	1	4,2
Fibrozis	0	0
Subplevral kist	0	0
Atelektatik bant	7	28
Buzlu cam	0	0
Bal peteği	0	0
Kr. İnterstisyel AC hastalığı	0	0
Amfizematöz değişiklik	0	0
Milimetrik nonspesifik nodül	7	28

RA hastalarının EKO bulgularının dağılımına bakıldığında, en sık görülen lezyonların (%75) sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, (%39,3) Sol ventrikül hipertrofi olduğu görüldü. EKO'da saptanan lezyonların dağılımı Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. RA'lı hastalarda EKO bulguları

EKO bulguları	n	%
Sol ventrikül hipertrofi	22	39,3
Sol atrium dilatasyonu	10	18,9
Kapak hastalığı	12	22,2
Sol ventrikül sistolik disfonksiyon	5	9,3
Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon	42	75
Pulmoner arter dilatasyonu	2	3,8
Asendan aort dilatasyonu	15	26,8
Sağ ventrikül sistolik disf.	3	5,4
Perikardiyal effüzyon	0	0
IVS hipertrofisi	1	1,8
Sinüs valsalva anevrizması	1	1,8

AS hastalarının EKO bulgularının dağılımına bakıldığında, en sık görülen lezyonların (%45,2) sol ventrikül diyastolik disfonksiyon olduğu görüldü. EKO'da saptanan lezyonların dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. AS'li hastalarda EKO bulguları

EKO bulguları	n	%
Sol ventrikül hipertrofi	8	25,8
Sol atrium dilatasyonu	3	9,7
Kapak hastalığı	8	25,8
Sol ventrikül sistolik disfonksiyon	0	0
Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon	14	45,2
Pulmoner arter dilatasyonu	3	9,7
Asendan aort dilatasyonu	4	12,9
Sağ ventrikül sistolik disf.	0	0
Perikardiyal effüzyon	0	0
IVS hipertrofisi	1	3,2
Sinüs valsalva anevrizması	1	3,2

RA hastalarında laboratuvar değerleri olarak C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), albumin, kreatinin, ALT, lökosit, nötrofil %, hemoglobin ve trombosit değerleri çalışıldı. Çalışılan değerlerin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. RA hastalarında laboratuvar bulguları

	n	min	max	Ort±SD
CRP	77	0,06	12,35	1,631±2,6872
ESH	78	3	110	29,95±22,839
Albumin	66	2,80	4,50	3,972±0,414
Kreatinin	78	0,37	1,35	0,708±0,201
ALT	78	4	81	19,97±12,141
Lökosit	78	4100	17500	7965,51±2556,211
Nötrofil %	78	33,4	83,7	63,7±10,934
Hemoglobin	78	9,7	15,8	12,450±1,542
Trombosit	78	138000	709000	284,179,4±89,569,3

AS hastalarında laboratuvar değerleri olarak C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), albumin, kreatinin, ALT, lökosit, nötrofil %, hemoglobin ve trombosit değerleri çalışıldı. Çalışılan değerlerin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. AS hastalarında laboratuvar bulguları

	n	min	max	Ort±SD
CRP	45	0,01	14,60	1,156±2,322
ESH	45	2	89	18,36±17,237
Albumin	40	3,70	4,90	4,31±0,271
Kreatinin	45	0,43	1,06	0,683±0,157
ALT	45	3	50	16,42±9,750
Lökosit	45	4300	14400	7349,56±2132,96
Nötrofil %	45	34,8	80,3	57,693±10,036
Hemoglobin	45	10,1	16,3	13,307±1,421
Trombosit	45	148000	445000	286088,89±78312,8

RA hastalarında SFT bulguları olarak FEV1/FVC, FEV1 L, FVC L, FEV1 %, FVC % değerleri saptandı. Değerlerin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. RA hastalarının SFT bulguları

	n	min	max	Ort±SD
FEV1/FVC	37	48	100	77,89±11,983
FEV1 L	37	0,78	4,21	2,277±0,838
FVC L	37	1,25	5,10	2,960±1,014
FEV1 %	37	40	144	98,46±23,246
FVC %	37	53	135	96,89±20,795

AS hastalarında SFT bulguları olarak FEV1/FVC, FEV1 L, FVC L, FEV1 %, FVC % değerleri saptandı. Değerlerin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. AS hastalarının SFT bulguları

	n	min	max	Ort±SD
FEV1/FVC	28	71	98	86,68±8,010
FEV1 L	28	1,45	4,48	2,962±0,814
FVC L	28	1,81	5,67	3,462±1,041
FEV1 %	28	62	153	106,43±21,488
FVC %	28	53	159	97,54±24,406

RA hastalarında RF değerleri, <10,2 düşük, 10,2-720 arası yüksek, >720 çok yüksek olarak gruplandırıldı. 77 RA hastasının 8’inde RF değeri 10,8’in altında (%10,3), 63’ünde 10,8-720 arasında (%80,8), 6’sında 720’nin üzerindeydi (%7,7). RA hastalarının RF değerleri Tablo 19’da gösterilmiştir.

Tablo 19. RA hastalarının RF değerleri

	n	%
Düşük	8	10,4
Yüksek	63	81,8
Çok yüksek	6	7,8
Toplam	77	100

RA hastalarında anti-CCP değerleri, <0,5 düşük, 0,5-200 arası yüksek, >200 çok yüksek olarak gruplandırıldı. 77 RA hastasının 14'ünde anti-CCP değeri düşük (%18,2), 41'inde yüksek (%53,2), 22'sinde çok yüksek bulundu (%28,6). RA hastalarının anti-CCP değerleri Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. RA hastalarında anti-CCP değerleri

Anti-CCP	n	%
Düşük	14	18,2
Yüksek	41	53,2
Çok yüksek	22	28,6
Toplam	77	100

RA hastalarında RF değerleri düşük (<10,2) ve yüksek (>10,2) olarak gruplandırılıp, cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadın hastaların 7'sinde RF değeri düşük bulunurken, 49'unda yüksek bulundu. Erkek hastaların 1'inde RF değeri düşük bulunurken, 20'sinde yüksek bulunmuştur. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,435). RA hastalarında RF değerleri ile cinsiyet arasındaki ilişki Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. RA hastalarında RF değerleri ile cinsiyet arasındaki ilişki

RF	Cinsiyet		
	Kadın	Erkek	Toplam
Düşük	7	1	8
Yüksek	49	20	69
Toplam	56	21	77

(p=0,435)

RA hastalarında anti-CCP değerleri düşük (<0,5) ve yüksek (>0,5) olarak gruplandırılıp, cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadın hastaların 14'ünde anti-CCP değeri düşük bulunurken, 43'ünde yüksek bulundu. Erkek hastaların hiçbirinde anti-CCP değeri düşük değilken, 20'sinde yüksek bulunmuştur. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,016). RA hastalarında anti-CCP değerleri ile cinsiyet arasındaki ilişki Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. RA hastalarında anti-CCP değerleri ile cinsiyet arasındaki ilişki

Anti-CCP	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
Düşük	14	0	14
Yüksek	43	20	63
Toplam	57	20	77

(p=0,016)

RA hastalarında C-reaktif protein (CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri karşılaştırıldı. CRP değeri 0,5 ve üstünde olan RA'lı hastaların %76,9'unda ESH 20 ve üstünde iken, %23,1'inde ise ESH 20'nin altında bulundu. CRP değeri 0,5'in altında olan RA'lı hastaların %39,5'inde ise ESH 20 ve üstünde iken, %60,5'inde ESH 20'nin altında bulundu. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002). RA hastalarında C-reaktif protein (CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) arasındaki ilişki Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23. RA hastalarında C-reaktif protein (CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) arasındaki ilişki

CRP	ESH		Toplam
	20 ve üstü	20'nin altı	
0,5 ve üstü	30	9	39
%	76,9	23,1	100
0,5'in altı	15	23	38
%	39,5	60,5	100

(p=0,002)

AS hastalarında C-reaktif protein (CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri karşılaştırıldı. CRP değeri 0,5 ve üstünde olan AS'li hastaların %50'sinde ESH 20 ve üstünde iken, %50'sinde ESH 20'nin altında bulundu. CRP değeri 0,5'in altında olan AS'li hastaların %17,4'ünde ESH 20 ve üstünde iken, %82,6'sında ESH 20'nin altında bulundu. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,045). AS hastalarında C-reaktif protein (CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) arasındaki ilişki Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. AS hastalarında C-reaktif protein (CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) arasındaki ilişki

CRP	ESH		Toplam
	20 ve üstü	20'nin altı	
0,5 ve üstü	11	11	22
%	50	50	100
0,5'in altı	4	19	23
%	17,4	82,6	100
Toplam	15	30	45

(p=0,045)

RA hastalarında anti-CCP değeri <0,5 düşük, >0,5 yüksek olarak gruplandırılıp, CRP değeri ile karşılaştırıldı. 62 hasta anti-CCP yüksek gruptaydı ve CRP ortalamaları 1,48 olarak görüldü. 14 hasta anti-CCP düşük gruptaydı ve CRP ortalamaları 2,05 olarak görüldü. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,288). RA hastalarında CRP ile anti-CCP arasındaki ilişki Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. RA hastalarında CRP ile anti-CCP arasındaki ilişki

	Anti-CCP	n	min	max	ort	sd
CRP	Düşük	14	0	12	2,05	4,039
	Yüksek	62	0	12	1,48	2,295
Toplam		76	0	12	1,59	2,676

(p=0,288)

RA hastalarında anti-CCP değerleri, <0,5 düşük, 0,5-200 arası yüksek, >200 çok yüksek olarak gruplandırıldı. Her grup için DAS-28 değerleri tabloda belirtilmiştir. RA hastalarında DAS-28 ile anti-CCP arasındaki ilişki Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. RA hastalarında DAS-28 ile anti-CCP arasındaki ilişki

Anti-CCP	DAS-28			
	n	min	max	Ort±SD
<0,5	14	0,96	5,33	3,208±1,065
0,5-200	41	1,51	5,21	2,991±0,923
>200	22	1,94	5,2	3,146±0,967

RA hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, DAS-28 değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Hemoglobin değeri ile cinsiyet arasında anlamlı fark bulunurken, diğer parametrelerle anlamlı fark saptanmadı (p:0,550; 0,850; 0,011; 0,360; 0,084; 0,729). RA hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, DAS-28 değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. RA hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, DAS-28 değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi

	Cinsiyet	n	ortalama	sd	p
CRP	Kadın	56	1,52	0,361	0,550
	Erkek	21	1,93	0,587	
ESH	Kadın	57	29,65	2,963	0,850
	Erkek	21	30,76	5,373	
Hemoglobin	Kadın	57	12,184	0,1784	0,011
	Erkek	21	13,171	0,3982	
Trombosit	Kadın	57	289859,65	12234,15	0,360
	Erkek	21	268761,9	17803,545	
Lökosit	Kadın	57	2329,935	308,607	0,084
	Erkek	21	2996,462	653,882	
DAS-28	Kadın	57	0,89845	0,119	0,729
	Erkek	21	1,14065	0,24891	

AS hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, lökosit, BASDAİ değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Hemoglobin değeri ile cinsiyet arasında anlamlı fark bulunurken, diğer parametrelerle anlamlı fark saptanmadı (p: 0,174; 0,301; <0,001; 0,519; 0,689; 0,089) AS hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, lökosit, BASDAİ değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28. AS hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, lökosit, BASDAİ değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi

	Cinsiyet	n	ortalama	sd	p
CRP	Kadın	26	0,68	0,574	0,174
	Erkek	19	1,81	3,457	
ESH	Kadın	26	20,65	19,647	0,301
	Erkek	19	15,21	13,117	
Hemoglobin	Kadın	26	12,462	0,9924	<0,001
	Erkek	19	14,463	1,0605	
Trombosit	Kadın	26	292615,38	84096,172	0,519
	Erkek	19	277157,89	70875,684	
Lökosit	Kadın	26	727238,85	2066,462	0,689
	Erkek	19	7501,05	2268,974	
BASDAİ	Kadın	25	3,296	1,3722	0,089
	Erkek	19	2,632	1,074	

RA hastalarında RF değerleri, <10,2 düşük, >10,2 yüksek olarak gruplandırıldı. Bu iki grupta CRP, ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerleri karşılaştırıldı. ESH değerleri ile RF değerleri arasında anlamlı farklılık görülürken, diğer parametrelerle anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,516; 0,038; 0,537; 0,973; 0,789; 0,587). RA hastalarında RF değerlerinin ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerleri ile ilişkisi Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29. RA hastalarında RF değerlerinin ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerleri ile ilişkisi

RF <10,2	CRP (p:0,516)	ESH (p: 0,038)	Lökosit (p: 0,537)	DAS-28 (p: 0,973)	Hemoglobin (p: 0,789)	Trombosit (p: 0,587)
n	8	8	8	8	8	8
ort	0,62	16,25	8148,75	3,0175	12,65	282250
sd	0,498	13,646	4103,641	0,8189	2,0248	52303,3
min	0	4	4800	2,08	10,3	211000
max	2	45	17500	4,43	15,8	355000
RF>10,2						
n	68	69	69	69	69	69
ort	1,77	31,88	7968,41	3,0728	12,406	284188,41
sd	2,826	23,177	2370,816	0,9845	2,0248	52303,373
min	0	3	4100	0,96	9,7	138000
max	12	110	16200	5,33	15,6	709000

RA hastalarında anti-CCP değeri düşük (<0,5) ve yüksek olarak gruplandırılıp, ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerleri ile karşılaştırıldı. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,953; 0,555; 0,566; 0,678; 0,858). RA hastalarında anti-CCP ile ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerlerinin ilişkisi Tablo 30'da gösterilmiştir.

Tablo 30. RA hastalarında anti-CCP ile ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerlerinin ilişkisi

	Anti-CCP	n	ort	sd	p
ESH	Düşük	14	29,93	25,901	0,953
	Yüksek	63	29,52	22,252	
Lökosit	Düşük	14	7560	2923,52	0,555
	Yüksek	63	8009,05	2478,913	
DAS-28	Düşük	14	3,2086	1,0658	0,566
	Yüksek	63	3,0452	0,934	
Hemoglobin	Düşük	14	12,571	0,3457	0,678
	Yüksek	63	12,383	0,1988	
Trombosit	Düşük	14	279857,14	22396,001	0,858
	Yüksek	63	284682,54	11597,332	

RA hastalarının solunum fonksiyon testleri ile YRBT bulguları karşılaştırıldı. Akciğer tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında sırasıyla FEV1/FVC, FEV1 L, FVC L, FEV1 %, FVC % değerleri ve DAS-28 değeri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,776; 0,868; 0,709; 0,900; 0,910; 0,497). RA hastalarında SFT ile YRBT bulgularının ilişkisi Tablo 31'de gösterilmiştir.

Tablo 31. RA hastalarında SFT ile YRBT bulgularının ilişkisi

		n	ort	SD	p
FEV1/FVC	AC BULGU+	18	74,8	12,246	0,776
	AC BULGU-	10	76,22	12,698	
FEV1 L	AC BULGU+	18	2,32	0,811	0,868
	AC BULGU-	10	2,26	0,841	
FVC L	AC BULGU+	17	3,16	1,143	0,709
	AC BULGU-	10	3,01	0,931	
FEV 1 %	AC BULGU+	18	96,7	20,494	0,900
	AC BULGU-	10	97,89	25,254	
FVC %	AC BULGU+	18	98,1	25,062	0,910
	AC BULGU-	10	97,17	18,03	
DAS-28	AC BULGU+	15	3,238	1,3791	0,497
	AC BULGU-	27	2,975	0,6801	

RA hastalarında YRBT bulguları cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadın hastaların 37'sinde (%84,1) akciğer bulgusu görülmezken, 7'sinde (%15,9) akciğer bulgusu görülmüştür. Erkek hastaların 13'ünde (59,1) akciğer bulgusu görülmezken, 9'unda (%40,9) akciğer bulgusu görülmüştür. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,054$). RA hastalarında YRBT bulguları ile cinsiyet ilişkisi Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. RA hastalarında YRBT bulguları ile cinsiyet ilişkisi

	AC BULGU -		AC BULGU +		Toplam
Cinsiyet	n	%	n	%	n/ %
Kadın	37	84,1	7	15,9	44/ 100
Erkek	13	59,1	9	40,9	22/ 100

($p=0,054$)

RA ve AS tanılı hastalar YRBT bulgularına göre karşılaştırıldı. RA hastalarının %64,3'ünde akciğer tutulumu görülmezken, %35,7'sinde akciğer tutulumu görüldü. AS hastalarının ise %95,8'inde akciğer tutulumu görülmezken, %4,2'sinde akciğer tutulumu görüldü. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$). RA ve AS hastalarında YRBT bulgularının ilişkisi Tablo 33'te gösterilmiştir.

Tablo 33. RA ve AS hastalarında YRBT bulgularının ilişkisi

RA	AC BULGU -	AC BULGU +	Toplam
n	27	15	42
%	64,3	35,7	100
AS			
n	23	1	24
%	95,8	4,2	100

(p=0,010)

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Romatoid artrit; nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre proliferasyon ve inflamasyonunun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize, kronik, otoimmün, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (1-3). Hastalığın eklem dışı bulgularına da sıkça rastlanır ve bazen çok ciddi seyir gösterebilir (15,16). Romatoid artrit kadınlarda yaklaşık olarak üç kat daha sık gözlenir. Her yaşta gözlenebilir. Pik başlangıç yaşı 40-50 arasındadır.

Ankilozan spondilit (AS), primer olarak sakroiliak eklemleri ve aksiyel iskeleti tutan, periferik eklem tutulumu da gösterebilen, etiyojisi bilinmeyen, kronik, ilerleyici ve sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. SpA (spondiloartrit) grubu hastalıkların prototipidir. Spondiloartritler içerisinde ankilozanspondilit, reaktif artrit, psoriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ve undiferansiye spondiloartrit yer alır (127). Ankilozan spondilitte ise erkekler yaklaşık 2-3'e 1 oranında kadınlardan daha sık etkilenir.

Bizim çalışmamızda 26'sı kadın (%57,8), 19'u erkek (%42,2) olmak üzere toplam 45 AS hastası ile 57'si kadın (%73,1), 21'i erkek (%26,9) olmak üzere toplam 78 RA hastası bulunmaktaydı ve RA'lı hastaların yaş ortalamaları $57,60 \pm 13,124$, AS'li hastaların yaş ortalamaları $45 \pm 14,618$ olarak saptandı.

Ankilozan Spondilit'te hastalık aktivitesini belirten spesifik bir belirteç yoktur. Araştırmacıların bu konu ile ilgili farklı görüşleri vardır. Hastalık aktivitesi ile ilgili AS'nin semptom ve bulgularını değerlendiren birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu nedenle AS'li hastalar klinik, laboratuvar [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)] ve radyolojik bulgularla beraber değerlendirilmektedir. 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 (235). Bununla beraber ESH ve CRP BASDAI ile zayıf korelasyon gösterirler ve prediktif değerleri düşüktür (236). ESH ve CRP aksiyel

tutulumdan çok periferik tutulumlu veya ekstra-artiküler bulguları olan hastalarda iyi bir inflamasyon göstergesidir (32,237).

Bazı çalışmalarda, Ankilozanspondilit 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 olması, iki testin birbirine üstünlüğünün bilinmemesi, NSAİİ tedavi ile indüklenen değişime sensitiviteilerinin düşük olması gibi birçok sebepten dolayı laboratuvar testlerinin izlem protokollerine eklenmemesi önerilmiştir (238). Laboratuvar değerlerinin AS'de her zaman hastalık aktivitesini yansıtmamasından dolayı hastalık aktivitesini değerlendirmek için AS'li hastalarla yapılan klinik çalışmalarda hasta tarafından doldurulan ölçekler kullanılmaya başlanmıştır (239). ASAS tarafından hastalık izleminde kullanılması önerilen akut faz reaktanı eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'dir. Amor ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) önemli bir belirteç olarak saptanmıştır (212).

Ayrıca hem fonksiyonel hem de radyolojik kötü sonlanımla C-reaktif protein (CRP) arasında ilişki bulan, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'ni sadece fonksiyonel sonlanımla ilişkili bulan çalışmalar da mevcuttur (235).

Bostan EE ve ark. nın yaptıkları çalışmada klinik ölçekler kullanılarak hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde diğer laboratuvar parametrelerine nazaran C-reaktif protein (CRP) ile daha korele olduğunu savunmuşlardır (240).

Dougados M ve ark. aksiyel tutulumlu AS hastalarındaki artmış C-reaktif protein (CRP) değerlerinin hastalığın klinik şiddeti ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır (241).

Bizim çalışmamızdaki laboratuvar sonuçlarına bakacak olursak; AS' li hastalarda CRP değeri 0,01 ile 14,60 arasında, ortalama±SD 1,156±2,322 olarak saptandı. ESH değeri 2 ile 89 arasında, ortalama±SD 18,36±17,237 olarak saptandı. AS hastalarında C-reaktif protein (CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri karşılaştırıldı. CRP değeri 0,5 ve üstünde olan AS'li hastaların %50'sinde ESH 20 ve üstünde iken, %50'sinde ESH 20'nin altında bulundu. CRP değeri 0,5'in altında olan AS'li hastaların %17,4'ünde ESH 20 ve üstünde iken, %82,6'sında ESH 20'nin altında bulundu Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,045).

Literatüre baktığımızda yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerine AS'de sıklıkla rastlanmadığını, ayrıca klinik aktivite ve radyolojik progresyonla iyi korele olmadığını belirten yayınlar mevcuttur (236,242).

AS hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, lökosit, BASDAI değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Hemoglobin değeri ile cinsiyet arasında anlamlı fark bulunurken, diğer parametrelerle anlamlı fark saptanmadı (p: 0,174; 0,301; <0,001; 0,519; 0,689; 0,089)

Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri pek çok çalışmada RA'da hastalık aktivitesini doğru olarak yansıtan iki laboratuvar ölçüm yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmaların hepsinde bu iki değer, özellikle de CRP'nin hastalık aktivitesini çok doğru bir biçimde yansıttığı bildirilmiştir (243).

Mallya ve arkadaşları 1982 yılında klasik ve kesin RA'lı 99 hastada ESH ve serum CRP değerleri ile RA'nın subjektif, yarı objektif ve objektif kriterleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve objektif kriterler ile hem ESH hem de CRP değerleri arasında güçlü korelasyon olduğunu, sabah tutukluğunu da kapsayan subjektif ve yarı objektif kriterler ile ise CRP'nin ESH'ye oranla daha güçlü ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (244).

Pinheiro GC ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları çalışmalarında; 150 RA hastasının (ortalama hastalık süresi 12 yıl) 120'sinde Anti-CCP pozitif saptanmış, 30 hastada negatif saptanmıştır. Anti-CCP varlığı ile DAS28 skoru arasında güçlü bir korelasyon ($r=0.82$) olduğunu saptamışlar, Anti-CCP varlığının yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (271).

Grenier A. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya 87 RA hastası, 23 muhtemel RA hastası ve 223 RA dışında başka romatolojik hastalığı olan hasta alınmış. Çalışmada 3 farklı anti-CCP ELISA kiti kullanılmış ve kitler arasında duyarlılık ve özgüllük açısından fark saptanmamıştır. Anti-CCP mevcudiyeti ile hastalık aktivitesi, Ig M-RF, IgA-RF, ESH, CRP, Lökosit arasında korelasyon bulunmamıştır (245).

Forslind K. ve arkadaşlarının 208'i Anti-CCP pozitif ve 171'i Anti-CCP negatif olan 379 erken RA hastasında (hastalık süresi 1 yıldan az) yaptıkları çalışmada yaptıkları 2 yıllık izlem sonucunda Anti-CCP pozitif olan hastalarla daha yüksek DAS, CRP, ESH değerleri olduğunu ($p=0.005$) ve radyolojik hasar derecesini yansıtan Larsens korlamasının daha yüksek olduğunu saptamışlardır ($p=0.005$) (246).

Nikolaos G. ve arkadaşlarının, 72 Anti-CCP pozitif ve 63 Anti-CCP negatif olan 104 kadın ve 31 erkek RA hastasıyla yaptıkları çalışmada, Anti-CCP pozitif ve negatif olan hastalarda DAS28 ortalama değeri sırasıyla 6.52 ± 0.92 , 5.56 ± 0.96 ($p < 0.0005$), sis eklemsayısı 10.26 ± 4.57 , 6.22 ± 3.61 ($p < 0.0005$), hassas eklem sayısı 14.51 ± 6.37 , 9.38 ± 5.22 ($p < 0.0005$), saptanmıştır. Anti-CCP pozitif hastalarda hastalık aktivitesi daha yüksek saptanırken, Anti-CCP titreleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişkili tespit edememişler (247).

Anti-CCP pozitif RA'li hastaların anti-CCP negatif RA'li hastalara göre daha yüksek hastalık aktivitesine ve DAS28 skoruna sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında da anti-CCP pozitifliği ve klinik aktivite arasındaki bu ilişkiyi gösterememiştir, buna karşın IgM RF pozitif hastaların daha yüksek klinik aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır (248,249).

Rycke ve arkadaşları çalışmalarında anti-CCP pozitif RA'li hastalarda eklem dışı tutulum gelişme olasılığının negatif hastalara oranla yüksek olduğunu göstermişlerdir ancak aynı çalışmada RF ile eklem dışı tutulum arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır (250).

Bir diğer çalışmada, juvenil idiopatik artritte anti-CCP'in klinik önemi araştırılmış ve anti-CCP pozitifliğinin hastalık aktivitesi ve sedimentasyon hızı ile ilişkisi bulunamamıştır (109). Dünder ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada da anti-CCP pozitif ve negatif hastalar değerlendirildiğinde ortalama ESH, CRP değerleri, hastalık aktivite indeksleri ve ağrı skorları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (114). Shovman ve arkadaşları, anti-CCP düzeyleri ile ESH ve CRP düzeyleri arasında ilişki bulamazken, RF ile anlamlı ilişki bulduklarını bildirmişlerdir (251).

Bizim çalışmamızdaki laboratuvar sonuçlarına bakacak olursak; RA'lı hastalarda CRP değeri 0,06 ile 12,35 arasında, ortalama \pm SD $1,631 \pm 2,6872$ olarak saptandı. ESH değeri 3 ile 110 arasında, ortalama \pm SD $29,95 \pm 22,839$ olarak saptandı. RA hastalarının RF değerlerine bakıldı. 77 RA hastasının 8'inde RF değeri 10,8'in altında (%10,3), 63'ünde 10,8-720 arasında (%80,8), 6'sında 720'nin üzerindeydi (%7,7). RA hastalarının anti-CCP değerlerine bakıldı. $< 0,5$ düşük, 0,5-200 arası yüksek, > 200 çok yüksek olarak gruplandırıldı. 77 RA hastasının 14'ünde anti-CCP değeri düşük (%18,2), 41'inde yüksek (%53,2), 22'sinde çok yüksek bulundu (%28,6). RA hastalarında RF değerleri düşük ($< 10,2$) ve yüksek ($> 10,2$) olarak gruplandırılıp, cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadın hastaların 7'sinde RF değeri düşük bulunurken, 49'unda yüksek bulundu. Erkek hastaların 1'inde RF değeri düşük bulunurken, 20'sinde yüksek bulunmuştur. Bu aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,435$). RA hastalarında anti-CCP değerleri düşük ($<0,5$) ve yüksek ($>0,5$) olarak gruplandırılıp, cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadın hastaların 14'ünde anti-CCP değeri düşük bulunurken, 43'ünde yüksek bulundu. Erkek hastaların hiçbirinde anti-CCP değeri düşük değilken, 20'sinde yüksek bulunmuştur. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$). RA hastalarında C-reaktif protein (CRP) ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri karşılaştırıldı. CRP değeri 0,5 ve üstünde olan RA'lı hastaların %76,9'unda ESH 20 ve üstünde iken, %23,1'inde ise ESH 20'nin altında bulundu. CRP değeri 0,5'in altında olan RA'lı hastaların %39,5'inde ise ESH 20 ve üstünde iken, %60,5'inde ESH 20'nin altında bulundu. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). RA hastalarında anti-CCP değeri $<0,5$ düşük, $>0,5$ yüksek olarak gruplandırılıp, CRP değeri ile karşılaştırıldı. 62 hasta anti-CCP yüksek gruptaydı ve CRP ortalamaları 1,48 olarak görüldü. 14 hasta anti-CCP düşük gruptaydı ve CRP ortalamaları 2,05 olarak görüldü. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,288$). RA hastalarında CRP, ESH, hemoglobin, trombosit, DAS-28 değerleri cinsiyete göre karşılaştırıldı. Hemoglobin değeri ile cinsiyet arasında anlamlı fark bulunurken, diğer parametrelerle anlamlı fark saptanmadı. ($p:0,550; 0,850; 0,011; 0,360; 0,084; 0,729$). RA hastalarında RF değerleri, $<10,2$ düşük, $>10,2$ yüksek olarak gruplandırıldı. Bu iki grupta CRP, ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerleri karşılaştırıldı. ESH değerleri ile RF değerleri arasında anlamlı farklılık görülürken, diğer parametrelerle anlamlı bir fark saptanmadı ($p:0,516; 0,038; 0,537; 0,973; 0,789; 0,587$). RA hastalarında anti-CCP değeri düşük ($<0,5$) ve yüksek olarak gruplandırılıp, ESH, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit değerleri ile karşılaştırıldı. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p: 0,953; 0,555; 0,566; 0,678; 0,858$).

AS'nin plevro-pulmoner tutulumu 2012'de El Maghraoui yaptığı sistematik derlemede 1980'lerde YRBT'nin kullanıma girmesi ile bu oranın % 61 olduğunu bildirmiştir. Yine aynı derlemede torasik YRBT'de saptanan anormalliklerin erken hastalıkta görülebildiği gibi solunum sistemi hastalığı bulguları olmadan da sık görüldüğü vurgulanmıştır (252).

Göğüs kafesi mobilitesinin azalmasına bağlı oluşması muhtemel solunum fonksiyonlarındaki değişikliklerin incelenmesi amacıyla yapılan çalışmaların ortak sonucu; AS'li hastalarda restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu olduğu yönündedir (253-

255). Bir diğ er önemli bulgu da FVC ve FEV1 miktarlarında azalma olmasına rağmen FEV1/ FVC'nin normal olmasıdır (255,256).

YRBT'de, mozaik patern, subplevral nodüller, parankimal bantlar görülen bulgulardır, hastalığın erken döneminde görülebilir (179,180).

Plöropulmoner tutulum insidansı % 1.3-30 arasında değişen geniş bir aralıkta bildirilmekte birlikte en sık tanımlanmış olan ve iyi bilinen patoloji apikal fibrozistir (257). Yakın zamana kadar, akciğ er parankiminde meydana gelen değ iş ikliklerin tespit edilmesi amacıyla yapılan araştırmalarda direkt grafiler ve SFT kullanılmaktaydı. Fakat, son yıllarda AS'li hastalarda plöropulmoner tutulum değ erlendirmek için YRBT'nin kullanımı yaygınlaşmaya başladı (258,259).

Bu bilgiler ışığında, biz de AS'li hastalarda akciğ er tutulumunu açığ a çıkarmak amacıyla toraks BT ve YRBT kullandık. AS'li hastalarda YRBT ile tanımlanan interstisyel akciğ er hastalığ ının etiyolojisinin mekanik etkilerden öte hastalığ ın inflamatuvar sürecinin bir sonucu olduğ u düşünölmektedir (265). Torakal tutulumu ek olarak eklem dışı bir manifestasyon olarak karşımıza çıkan plöropulmoner tutulum da solunum fonksiyonu bozukluklarının meydana gelmesinde önemli bir faktör olabilir (4). Bu hipotezi test etmek için yapılmış olan araştırmalarda, AS'li hastalarda plöropulmoner tutulum akciğ er grafisi ve YRBT ile birlikte SFT de yapılmış tır. Solunum fonksiyonları ile akciğ erin radyolojik bulguları arasında herhangi bir ilişki olmadığı ortaya konmuş ve akciğ erde interstisyel değ iş ikliklerin belirlenmesinde SFT duyarsız bulunmuştur. Böylece, solunum fonksiyonlarındaki bozukluğ un, hastalık sürecinde geliş en pulmoner parankimal inflamatuvar tutulumdan çok torakal tutulumu bağı lı mekanik sorunlar nedeniyle geliş tiğ i fikri desteklenmiştir. Fakat yine de, restriktif tipte bozukluk saptanan ve bu durumun sadece mekanik faktörlerle açıklanamadığı hastalarda YRBT'nin kullanılması önerilmektedir (258,259).

Bizim çalışmamızda akciğ er tutulumu saptanmış AS'li hastalarda YRBT bulguları; Atelektatik bant 7 olgu (%28), Milimetrik nonspesifik nodül 7 olgu (%28), Atelektazi 1 olgu (%4,2), Traksiyonel bronşektazi 1 olgu (%4,2) olarak tespit edilmiştir.

AS hastalarının toraks BT bulguları, milimetrik nonspesifik nodül 8 olgu (%24,2), 5 mm'den küçük nodül 8 olgu (%24,2), atelektatik bant 7 olgu (%21,2), Fibrotik çekinti/ değ iş iklik 7 olgu (%21,2), 10 mm'den büyük LAP lar 4 olgu (%12,1), 10 mm'den küçük multipl LN ları 3 olgu (%9,1), Amfizematöz değ iş iklik 2 olgu (%6,1), kardiyomegali 2 olgu (%6,1) olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların hiç birinde plevral efüzyon saptanmadı. Sebebinin ise çalışmamızın retrospektif olması, yeni tanı almış hasta sayısının az olması, hastaların hepsinin tedavi altında olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Romatoid artrit, özellikle eklemlerin ön plana çıktığı bir hastalık olmakla birlikte her organ sistemini tutabilir (4). Akciğer tutulumunun gerçek prevalansı kesin olarak bilinmemekle beraber hastaların %1-40' ında akciğer tutulumu saptandığı bildirilmiştir (260). Romatoid artritli hastalarda akciğer tutulumu (%9.9), enfeksiyonlar (%23.5) ve kardiyovasküler hastalıklardan (%17.3) sonra en sık ölüm nedenidir (23). Özellikle pulmoner fibrozis gelişimi klinik seyri olumsuz etkilemektedir. Romatoid artrit, kadınlarda daha sık görülmesine karşın akciğer tutulumu erkeklerde daha siktir (260). Bu, erkeklerdeki sigara içme oranının kadınlara göre daha yüksek olmasından kaynaklanabilir. Akciğer tutulumu, mortalite ve morbiditeyi artırdığından erken dönemde tanı konulup tedavi başlanmalıdır. Günümüzde birçok merkezde noninvaziv bir yöntem olan YRBT kullanılmaktadır. RA'da akciğer tutulumunun radyolojik bulgularının sıklığı tanı metodlarının kesinliğine ve farklılığına göre değişir (261). RA'lı hastalarda AC patolojilerinin YRBT ile incelendiği bir çok çalışmada patolojinin tipi ve izlenme oranlarına ait farklı sonuçlar bildirilmiştir. Farklılığın çalışmalara alınan hastaların sigara kullanması, hava kirliliği ve çeşitli olumsuz çevre faktörlerine maruz kalma gibi hastalıklarıyla ilgisiz, seropozitiflik ve hastalık süresi, hangi ilacın kullanıldığı ve ilaç kullanım süresi gibi hastalıklarıyla ilgili çok değişik etmenlere bağlanabileceği belirtilmektedir (261,262).

Plevral tutulum, RA akciğer tutulumunun en sık formu olarak gözlenmiştir. Postmortem çalışmalarda RA olgularının %50'sinde plevral efüzyonun gözlendiği bildirilmiştir. Plevral efüzyon tek veya çift taraflı olabilir, tamamen düzelebilir veya miktarı artarak birkaç ay devam edebilir (263).

McDonagh ve ark. interstisyel akciğer hastalığını en sık görülen bulgu olarak belirtirken, Cortet ve ark. en sık bronşektazi saptadıklarını bildirmişlerdir (261,262). Saraç ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise en sık pulmoner nodüller gözlenmiştir (264).

Parankimal pulmoner nodüller, yaygın sinoviti ve nodülleri olan seropozitif RA'lı hastalarda görülür ve sıklıkla asemptomatiktir. Periferal yerleşimlidirler ve çapları 1 cm ile 6-8 cm arasında değişir. Kaviteleşebilir, plevral efüzyona ve bronkoplevral fistüle sebep olabilirler. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla nodüller sıklıkla geriler (79). Nodüllerde bronkoplevral fistül, pnömotoraks, apse formasyonu ve hemoptiziye neden olan kavitasyon

görülebilmektedir (263). Direkt akciğer grafisi ile yapılan bir çalışmada %0.2 oranında nodül saptanmış (265) iken YRBT ile yapılan bir çalışmada %4 oranında izlenmiştir (266).

Yousem ve arkadaşları açık akciğer biopsisi yaptıkları 40 olgunun 13'ünde (%32.5) akciğer nodülü görmüşlerdir (267). Bu oran YRBT ile yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar içermektedir. Remy-Jardin ve arkadaşlarının çalışmasında %22 oranında, Cortet ve arkadaşlarının çalışmasında %28 oranında nodül izlenmiştir (261).

Bizim çalışmamızda RA'lı hastalarda YRBT bulguları, Milimetrik nonspesifik nodül 15 olgu (%34,1), Atektatik bant 8 olgu (%18,2), Fibrozis 7 olgu (%15,9), Atektazi 6 olgu (%14,3), Buzlu cam 5 olgu (%11,4), Tübüler bronşektazi 3 olgu (%7,1), Amfizematöz değişiklik 3 olgu (%6,8), Traksiyonel bronşektazi 2 olgu (%4,5), Bal peteği 2 olgu (%4,5), Subplevral kist 1 olgu (%2,3), Kr. İnterstisyel AC hastalığı 1 olgu (%2,4) Septal kalınlaşma 1 olgu (%2,4) olarak tespit edilmiştir. RA'lı hastaların toraks BT bulguları, 10 mm'den küçük multipl LN ları 27 olgu (%50,9), 5 mm'den küçük nodül 17 olgu (%32,1), atektatik bant 17 olgu (%32,1), milimetrik nonspesifik nodül 11 olgu (%20,8), Fibrotik çekinti/ değişiklik 8 olgu (%15,1), 10 mm'den büyük LAP lar 7 olgu (%13), Amfizematöz değişiklik 4 olgu (%7,5), Kardiyomegali 2 olgu (%3,8) olarak tespit edilmiştir.

Solunum fonksiyon testleri, klinik pratikte oldukça sık kullanılan, yararlı bir yöntem olmakla birlikte, RA'lı hastalarda interstisyel akciğer hastalığının tespitinde bronkoskopik ve radyografik tekniklere göre daha az duyarlıdır. Solunum fonksiyon testleri sonuçlarının klinik ve radyolojik verilerle birlikte değerlendirilmesi gerekir. Romatolojik hastalıklarda özellikle skleroderma başta olmak üzere diffüz interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon tanısında ve tedaviye cevabın takibinde SFT önemli bir testtir (261,268). Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda hava yolu obstruksiyonu %18-41, restriktif değişiklikler ise %40 olarak bildirilmiştir. Güder ve ark. yapmış olduğu çalışmada hastaların %21.6'ında, Geddes ve ark. yaptıkları çalışmada ise hastaların %32'inde hava yolu obstruksiyonu bulguları tespit edilmiştir (269). Artmış hava yolu obstruksiyon prevalansının kesin nedeni bilinmemektedir. Hassan ve ark. artmış bronşial reaktivitenin bir sebep olabileceğini göstermişlerdir (270).

Bizim çalışmamızda RA hastalarının solunum fonksiyon testleri ile YRBT bulguları karşılaştırıldı. Akciğer tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında sırasıyla FEV1/FVC, FEV1 L, FVC L, FEV1 %, FVC % değerleri ve DAS-28 değeri

karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,776; 0,868; 0,709; 0,900; 0,910; 0,497$).

RA hastalarında YRBT bulguları cinsiyete göre karşılaştırıldı. Kadın hastaların 37'sinde (%84,1) akciğer bulgusu görülmezken, 7'sinde (%15,9) akciğer bulgusu görülmüştür. Erkek hastaların 13'ünde (59,1) akciğer bulgusu görülmezken, 9'unda (%40,9) akciğer bulgusu görülmüştür. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,054$).

RA ve AS tanılı hastalar YRBT bulgularına göre karşılaştırıldı. RA hastalarının %64,3'ünde akciğer tutulumu görülmezken, %35,7'sinde akciğer tutulumu görüldü. AS hastalarının ise %95,8'inde akciğer tutulumu görülmezken, %4,2'sinde akciğer tutulumu görüldü. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$).

AS, aortik regürjitasyon ve kardiyovasküler hastalıkta artmış riskle ilgilidir. Aortikregürjitasyon sıklığı % 6-10'dur, %3-33 sıklıkta iletim problemleri görülür (113,174,175,176) AS'de ayrıca diğer kardiyovasküler hastalıkların da artmış riski vardır.

RA hastalarında klinik olarak aşikar perikardit ve miyokardit sık değildir. RA hastalarında koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyonda artmış risk vardır (13,14). Kapak yetmezlikleri ve kalp blokları romatoid nodüller nedeni ile oluşabilir. Romatoid nodüller perikardit, miyokardiyum ve kapak yapılarında gelişebilir (5).

Bizim çalışmamızda RA hastalarının EKO bulgularının dağılımına bakıldığında, en sık görülen lezyonların (%75) sol ventrikül diyastolik disfonksiyon, (%39,3) Sol ventrikül hipertrofi olduğu görüldü.

AS hastalarının EKO bulgularının dağılımına bakıldığında, en sık görülen lezyonların (%45,2) sol ventrikül diyastolik disfonksiyon olduğu görüldü.

Çalışmamızın hasta sayısının nispeten az olması, kontrol grubunun olmaması, çalışmanın retrospektif olması gibi bazı sınırlamaları vardı. Bu sınırlamalar literatürdeki sonuçlarla bizim sonuçlarımızın uyumlu veya farklı olmasına neden olabilir. Ayrıca ESH ve CRP bir çok hastalıktan etkilenen spesifik olmayan laboratuvar parametreleri olması sonuçları etkileyen faktörlerden sayılabilir. Ayrıca hastalığı değerlendirmede klinik, laboratuvar, radyoloji, yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, hastalığın başlangıç yaşı, sigara kullanımı gibi olumsuz alışkanlıklar, psikolojik ve mental durum, sosyoekonomik düzey, ilaç kullanımı gibi birçok durumun etkili olması çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilir. Bu farklılıklarla beraber çalışmamız literatüre ek bilgiler sağlamış olmaktadır.

Sonuç olarak AS hastalarında hastalık aktivitesinin pratikte değerlendirilmesinde halen en anlamlı belirteç olarak ESH, CRP nin yanı sıra BASDAÍ ve RA hastalarında ESH, CRP, anti-CCP ve DAS-28 kullanılması önerilebilir.



6. ÖZET

Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilitli Hastalarda Akciğer ve Kardiyak Tutulumun Tespiti, Laboratuvar Verileri İle Korelasyonu

En yaygın otoimmün hastalıklardan biri olan Romatoid artrit, tanı ve tedavide geç kalınması sonucu eklem deformiteleri ve sistemik tutulumu neden olan bir hastalıktır. Romatoidartrit tanısının erken konulması erken tedavi ile hasarın önüne geçebilmesi açısından çok önemlidir. Bu nedenle erken tanı için spesifik ve sensitif serolojik testlere ihtiyaç vardır. Romatoid artritli hastalarda akciğer tutulumu morbidite ve mortaliteyi önemli derecede etkilediği için, akciğer tutulumunu erken dönemde saptamak ve tedavi modalitesini düzenlemek gerekmektedir. Ankilozan spondilit (AS) hastalarının pulmoner fonksiyonları göğüs kafesinin restriksiyonu ve/veya akciğer dokusunun primer tutulumu nedeniyle etkilenir. Azalmış göğüs duvarı mobilitesi ve/veya akciğer dokusunun primer tutulumu sonucu, egzersiz toleransında azalmaya yol açan, restriktif tipte akciğer bozukluğu gelişmektedir. Amacımız, RA ve AS'li hastalarda klinik, laboratuvar bulgularının (C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, lökosit, trombosit, hemoglobin, Anti-CCP, RF) ve radyolojik bulguların (Toraks BT, YRBT, EKO, SFT) sonuçları arasında korelasyon olup olmadığını tespit etmektir. Bu amaçla 45 AS hastası ile, 78 RA hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), albumin, kreatinin, ALT, lökosit, nötrofil%, hemoglobin, trombosit, RF ve anti-CCP düzeyleri ölçüldü. Hastalar toraks bilgisayarlı tomografi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, EKO ve SFT bulguları değerlendirildi.

Sonuç olarak, RA hastalarında, anti-CCP değerleri ile cinsiyet arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. RA ve AS hastalarında cinsiyet ile hemoglobin değeri arasında anlamlı fark bulunurken, CRP, ESH, trombosit, DAS-28 arasında anlamlı fark saptanmadı. RA hastalarında RF ile ESH değerleri arasında anlamlı farklılık görülürken, CRP, lökosit, DAS-28, hemoglobin, trombosit arasında anlamlı bir fark saptanmadı. RA hastalarının %35,7'sinde akciğer tutulumu görülürken. AS hastalarının ise %4,2'sinde akciğer tutulumu görüldü. Bu aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. RA ve AS hastalarının

EKO bulgularında, en sık görülen lezyonların (% 75-45,2) sol ventrikül diyastolik disfonksiyon olduğu görüldü.

RA ve AS hastalarında hastalık aktivitesinin pratikte değerdendirilmesinde halen en anlamlı belirteç olarak ESH, CRP kullanılması önerilebilir.



7. ABSTRACT

Pulmonary and Cardiac Involvement Detection patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis, Correlation With Laboratory Data

Rheumatoid arthritis, one of the most common autoimmune diseases is an illness which causes joint deformities, systemic involvement and disorder if not diagnosed and treated in the early stage. Therefore, specific and sensitive serological tests are essential for early diagnosis. Lung involvement substantially increases the morbidity and mortality rates in patients with rheumatoid arthritis, so the early detection of the lung involvement is essential for proper management. Pulmonary function (PF) is influenced with restriction of chest expansion in patients with ankylosing spondylitis (AS). Reduced chest mobility leads to restrictive type pulmonary deficiency which also means exercise intolerance. The purpose of this study is determining the correlation among disease activity, levels of ESR, CRP, leukocyte, platelet, hemoglobin, Anti-CCP, RF in clinical findings and radiological findings (thorax CT, HRCT, Echo, pulmonary function testing in Rheumatoid arthritis and Ankylosing Spondylitis patients. For this purpose, 45 patients with AS and 78 patient with Rheumatoid arthritis (women, men) were included to this study. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), albumin, creatinin, ALT, neutrophil%, leukocyte, platelet, hemoglobin, Anti-CCP, RF of patients levels and were measured. Findings of thorax CT, HRCT, Echo, pulmonary function testing were evaluated.

In conclusion, In RA patients, there was significant relation between anti-CCP and gender. In RA and AS patients, there was significant relation between gender and hemoglobin, there was no relation between gender and CRP, ESR, platelet, DAS-28. In RA patients, there was significant relation between RF and ESH, there was no relation between RF and CRP, leukocyte, DAS-28, hemoglobin, platelet. While there was pulmonary involvement in 35.7 percent of the RA patients, only 4.2 percent of the AS patients had pulmonary involvement. This difference was statistically significant. Echo findings in patients with RA and AS, the most common lesions (75 to 45.2%) was observed in left ventricular diastolic dysfunction.

In RA and AS patients, the practically evaluation of disease activity can be suggested ESH and CRP, which are currently the most significant indicators in this evaluation.



8. KAYNAKLAR

1. algüneri M. Romatoid Artrit. In:Yasavul Ü Editör. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı Ankara: Prestij Basımevi; 2003. s.1477-95.
2. 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. 1968-77.
3. Hellmann DB, Stone JH. Rheumatoid Arthritis. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA editors. Current Medical Diagnosis & Treatment. New York: McGraw-Hill; 2005; 801-7.
4. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 967-1000.
5. Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ. Local İmmüno responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1992; 51: 698-701.
6. Schrohenloher, Koopman WJ. Rheumatoid Factor. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ (ed.). Arthritis and Allied conditions 12th. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993: 861-876.
7. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Fauci AS, Braunwald E (eds). Harrison's principles of internal medicine, 14th ed. USA, Mc Graw-Hill Companies; 1998: 1880-88.
8. Baum J, Zwiilich SH, Ziff M. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ (ed.). Arthritis and Allied conditions, 12th. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993: 841-60.
9. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. Intern Med. 2005; 44:1122-6.
10. Riedemann JP, Munoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis-a sistematic review. Clin Exp Rheumatol 2005; 23 (5 Suppl 39):69-76.

11. Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, Hoffman IE, et al. Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor. *Autoimmun Rev.* 2005; 4:468-74.
12. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 668-74.
13. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 Suppl 1:61-4
14. Bacani AK, Gabriel SE, Crowson CS, et al. Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum* 2012; 64:53-61
15. Fuchs HA, Sargent SJ. Rheumatoid arthritis the clinical picture. In: Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied conditions*, 13th ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997: 1041-70.
16. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, sixth ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 921-1000.
17. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E. eds. *Klinik Romatoloji*, İzmir: Deniz matbaası, 1999; 269-79
18. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe- Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1549–76
19. Poulsom H, Charles PJ. Antibodies to Citrullinated Vimentin are a Specific and Sensitive Marker for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 4-10.
20. Firestein G.S (çeviren) Seçkin B., Başaran P. Romatoid Artritin Etiyoloji ve Patogenezi. *Kelley Romatoloji*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2006; 65: 996-1042.
21. Vallbracht I. Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Reviews* 4 (2005): 389-94.
22. Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. *Science* 1988; 241:1498-501
23. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1576-82.
24. Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16:513-37.
25. Peschken CA, Esdaile JM. Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 28:368-91.

26. Gabriel SE.,CS Crowson, Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis, Up to date, May 01, 2015.
27. Sullivan PW, Ghushchyan V, Huang XY, Globe DR. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *J Rheumatol* 2010; 37:544-9.
28. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63:633-9.
29. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, Healey LA, Wilske KR, Stage D,et al. HLA genes associated with rheumatoid arthritis. Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 1989; 32:15-21.
30. Liepsky P.E. (çeviren) Sayarlıoğlu M. Romatoid artrit, Fauci A.S. Harrison Romatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, İstanbul , 2007; 5:85-104.
31. Nepom GT, Nepom B. Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*, third ed. Spain: Mosby, 2003: 811-23.
32. Öncel S, Peker Ö, Romatoid Artritte Etyopatogenez, Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce Reklam/yayın/dağıtım A.Ş.* İstanbul, 2002; 422-31.
33. Barrera P, Faure S, Prud'homme JF et al. European genetic study on rheumatoid arthritis: is there a linkage of the interleukin-1 (IL-1), IL-10 or IL-4 genes to RA.*Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19: 709-14.
34. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986; 13: 899-902.
35. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 903-7.
36. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol* 1985; 134:204-10.
37. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3458-67.
38. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 285-9.
39. Tengstrand B, Carlström K, Felländer-Tsai L, Hafström I. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. *J Rheumatol* 2003; 30: 2338-43.

40. Gültekin D. Romatoid artritli hastalarda ACCP düzeyleri (tez). İstanbul, Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2005:3-32.
41. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2010; 233:34-54.
42. Deighton CM, Gray J, Bint AJ, Walker DJ. Specificity of the proteus antibody response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1206-7
43. Schaeffer T, Renaudin H, Clerc M, et al. Systematic detection of mycoplasmas by culture and polymerase chain reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 310-4.
44. Hoffman RW, O'Sullivan FX, Schafermeyer KR, et al. Mycoplasma infection and rheumatoid arthritis: analysis of their relationship using immunoblotting and an ultrasensitive polymerase chain reaction detection method. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1219-28.
45. Mikuls TR. Help stop tooth decay...and prevent RA? *J Rheumatol* 2010; 37:1083-5
46. Brentano F, Kyburz D, Schorr O, et al. The role of Toll-like receptor signalling in the pathogenesis of arthritis. *Cell Immunol* 2005; 233:90-6.
47. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3684-92.
48. Schrijver IA, Melief MJ, Tak PP, et al. Antigen-presenting cells containing bacterial peptidoglycan in synovial tissues of rheumatoid arthritis patients coexpress costimulatory molecules and cytokines. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2160-8.
49. Rosengren S, Hoffman HM, Bugbee W, Boyle DL. Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:708-14.
50. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 8227-32.
51. Peterlana D, Puccetti A, Beri R, et al. The presence of parvovirus B19 VP and NS1 genes in the synovium is not correlated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1907-10.
52. Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1975; 55:1067-73
53. Ferrell PB, Aitchison CT, Pearson GR, Tan EM. Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1981; 67:681-7.

54. Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein–Barr virus: a case of living with the enemy. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 497-9.
55. Sato K, Maruyama I, Maruyama Y, et al. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. Clinical and immunopathologic features. *Arthritis Rheum* 1991; 34:714-21
56. Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, et al. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:463-6
57. Gumusdis G. Romatoid Artrit. Đinde Doğanavsargil E, Gumusdis G (yazarlar). *Klinik Romatoloji*. İzmir: İzmir Guven Kitabevi, 2003: 209-27
58. Rantapää-Dahlqvist S. What happens before the onset of rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:272-8
59. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-6
60. Reichlin M. Measurement and clinical significance of antinuclear antibodies. In: Rose B, Schur PH, editors. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate.2006
61. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, et al. Silica exposure is associated with increased risk of developingrheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:582-6
62. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:279-83
63. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:463-9
64. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:630-7
65. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med* 2002; 112:465-71
66. Matthews N, Emery P, Pilling D, Aakbar A, Salmon M: Subpopulations of primed T helper cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 603-7
67. Hamuryudan V. Romatoid artrit. *Sempozyum* 2007; 55: 69-86.
68. Budh M, Emery P. The Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Hospital Pharmacist* 2002; 9: 5-10
69. Özsoy MH, Altınel L, Başarır K, ve ark. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi* 2006, 5:101-10

70. Richard N. İmmün Bozukluklar. Kumar, Robbins Temel Patoloji Türkçe 7.baskı. 2003;103-64
71. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etyopatogezi. Hamuryudan V, (ed).Romatoid Artrit. Ankara: Fersa Matbaası, 2002, 8-15.
72. Venables PJW, N. M. Ravinder Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. Up to date, Sep 26, 2014.
73. Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, et al. Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study. J Rheumatol 1999; 26:1239-41.
74. Gerber NJ, Dixon AS. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts. Semin Arthritis Rheum 1974; 3:323.
75. Kraag G, Thevathasan EM, Gordon DA, Walker IH. The hemorrhagic crescent sign of acute synovial rupture. Ann Intern Med 1976; 85:477-8
76. Sims-Williams H, Jayson MI, Baddeley H. Rheumatoid involvement of the lumbar spine. Ann Rheum Dis 1977; 36:524-31
77. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS. Very recent onset arthritis: Clinical, laboratory and radiologic findings during the first year of disease. J Rheumatol 2002; 29: 2278-87.
78. Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology. third ed. Spain, Mosby; 2003: 781-92.
79. M.C.Hochberg, A.J.Silman, J.S. Smolen. Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Eric L Matteson. Third edition 2003. Volume 1:781-92
80. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clinic Chest Med.1998;19:667-85
81. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. JAMA 2012; 308:1350-6.
82. Matteson EL, Davis JM, Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis, Up to date, Aug 10, 2015.
83. Direskeneli H, Yavuz ŞK, Fresko İ, Çakır N, Ertenli İ. Romatoid artrit etyopatogenezi, eklem bulguları, eklem dışı bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (editör). Romatoid Artrit 1.baskı, Ankara: MD yayıncılık, 2002: 8-55.

84. Gray S. Romatoid Artrit. In Edward D. Harris JR, Ralph C, Clement B (ed)s. Kelley's Textbook of Rheumatology. çeviri: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 996-1078.
85. Robert E. Moore. Immunochemical Methods. Kenneth D. McClatchey. Clinical Laboratory Medicine 2003; 213-59
86. Keser G. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. J Int Med Sci 2006; 2 (25): 31-34.
87. Harris D.E, JR. (çeviren) Yalçın P. Romatoid Artritin Klinik özellikleri Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006; 65: 1043-78
88. Rindflisch J A, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician 2005;72: 1037-47, 1049-50
89. Dougados M. Synovial fluid cell analysis. Baillieres Clin Rheumatol 1996; 10:519-34
90. Krey PR, Bailen DA. Synovial fluid leukocytosis. A study of extremes. Am J Med 1979; 67:436-42
91. Kortekangas P, Aro HT, Tuominen J, Toivanen A. Synovial fluid leukocytosis in bacterial arthritis vs. reactive arthritis and rheumatoid arthritis in the adult knee. Scand J Rheumatol 1992; 21:283-8.
92. Anderson RJ. Rheumatoid arthritis clinical and laboratory features. In: Klippel JH, Crafford L, Stone JH, et al, eds. Primer on the rheumatic diseases, 12th ed. Atlanta, Ga: Arthritis Foundation; 2001: 218-24.
93. Blackburn WD, Chatham WW. Jr laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied conditions, 13th ed. Pennsylvania, Williams and Wilkins; 1997: 1089-1102.
94. Hutchinson RM, Davis P, Jayson MIV. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1983; 42: 545-54.
95. Farr M, Scott DL, Constable DJ, Hawker R, Hawkins CF, Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. Ann Rheum Dis 1983; 42: 545-9.
96. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles. Acta Pathol Microbial Scand 1940; 17:122-88.
97. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. Rheum Dis Clin N Am 1987; 13: 545-68.
98. Tighe H, Carson DA. Rheumatoid factor. In: Haris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed. Elsevier Saunders Company, 1005:301-10.

99. Nowak UM, Newkirk MM. Rheumatoid factors: good or bad for you? *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138:180-8.
100. Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. *South Med J* 2005; 98:704-11
101. Peter E. Lipsky. Romatoid Artrit. *Harrison _ç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe* 2004:1928-37.
102. A. J. W. Zendman, W.J. van Venrooij, G.J.M. Pruijin, Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; Jan;45 (1):20-5.
103. Vossenaar ER., van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies , a highly spesific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clinical and APP. Immunology Reviews* 4 (2004): 239-62.
104. Maetzel A, Bombardier C, Strand V, et al. How Canadian and US rheumatologists treat moderate or aggressive rheumatoid arthritis: a survey. *J Rheumatol* 1998; 25: 2331-8.
105. Van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5:531-41.
106. Lipsky PE, van der heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Antitumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group *N Engl J Med* 2000; 343 (22):1594-602.
107. Weinblatt ME, Kremer JM; Bankhurst AD, et al: A trail of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: FC fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
108. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1:1036-8.
109. McCune W, Vallance DK, Lynch JP: Immunosuppressive drug therapy. *Curr Opin Rheumatol* 1994;7: 262-72.
110. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Wajdula J, Fatenejad S. Double-blind comparison of etanercept and sulphasalazine, alone and combined, patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (4): 538-41.
111. Day O R: Sulfasalazine. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.;853-7, 2001.
112. Roins CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995; 50: 137-56.

113. Slobodin G, Naschitz JE, Zuckerman E, et al. Aortic involvement in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:41-7.
114. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001; 40: 1211-20.
115. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1586-93.
116. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54:26-37.
117. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:91-8.
118. Rezzan G, Altınay G, Taciser K. Romatoid Artritli Olgularda Klinik Hastalık Aktivite indeksinin Performansı. *Romatizma* 2006; 21: 45-8.
119. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981; 24 (10): 1308-15
120. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
121. Bozkurt M ve Ucar D, *Konuralp Tıp Dergisi* 2013;5(2):62-9.
122. Yurdakul S: Uzun Etkili İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, Ankara* 2002, 80-7
123. Infliximab (package insert). Malvern, Penn, Centocor, 2002.
124. Durmuş B, *Biyolojik Ajanlara Güncel Bir Bakış*, http://angard.weebly.com/uploads/6/5/8/8/6588636/biyolojik_ajanlara_guncel_bir_bakis-3.pdf, (son güncelleme 17.11.2012)
125. Onel D. *Romatizmal Hastalıklar. Tayf Ofset, İstanbul*, 326-7, 1994.
126. Akkoç N. Romatoid artritte steroid kullanımı. Hamuryudan V (editör). *Romatoid Artrit. 1. Baskı. Ankara: MD Yayıncılık, 2002: 95-101.*
127. Özgöçmen S. Tanı ve Sınıflama Kriterleri. *Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler (çeviri), çeviri ed: Özgöçmen S. Birinci baskı. Veri medikal yayıncılık, İstanbul, 2008; 1:24-6.*

128. Van der Linden S, Van der Heijde D, Braun J. Kelley's Textbook of Rheumatology çeviri: Sivrioglu K. çeviri ed: Arasil T. Kitap: Kelley Romatoloji, Güneş Kitabevi, Ankara 2006;1154-7
129. Brown MA, Wordsworth BP, Reveille JD. Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20 (6 Suppl 28):43-9.
130. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthropathies: ankylosing spondylitis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:1039-53.
131. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-99.
132. Khan MA. HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 263-9.
133. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41:58-67.
134. Ng SC, Liao Z, Yu DT, et al. Epidemiology of spondyloarthritis in the People's Republic of China: review of the literature and commentary. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37:39-47.
135. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008; 58:15-25.
136. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 747-56.
137. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci* 2011; 341:284-6.
138. Onen F, Akar S, Birlik M et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritis in an urban area of İzmir, Turkey. *J Rheumatol* 2008;35: 305-9.
139. Saraux A, Guedes C, Allain J et al. Prevalence of rheumatoid arthritis spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rheumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999; 26:2622-7.
140. 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; 51:1432-9.
141. Jang JH, Ward MM, Rucker AN, et al. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement a reexamination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology* 2011; 258:192-8.

142. El Maghraoui A, Bensabbah R, Bahiri R, et al. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 94-8.
143. Breban M. Animal models and in vitro models for the study of aetiopathogenesis of spondyloarthropathies. *Baillieres Clin rheumatol* 1998 Nov; 12 (4):611-26.
144. Kabasakal Y. Spondylartritler. Doğanavargil E, GümüdiG (ed). *Romatoloji El kitabı*. İzmir. Güven Kitapevi, 2003; 501-39.
145. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2478-81.
146. Brown MA, Kennedy LG, Mac Gregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1823-28.
147. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis--beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 296-304.
148. Feltkamp TE, Mardjuadi A, Huang F, Chou CT. Spondyloarthropathies in eastern Asia. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 285-90.
149. 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; 64:1407-11.
150. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 2013; 19:822-4.
151. Tani Y, Tiwana H, Hukuda S, et al. Antibodies to Klebsiella, Proteus, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24:109-14.
152. Hermann E, Sucké B, Droste U, Meyer zum Büschenfelde KH. Klebsiella pneumoniae-reactive T cells in blood and synovial fluid of patients with ankylosing spondylitis. Comparison with HLA-B27+ healthy control subjects in a limiting dilution study and determination of the specificity of synovial fluid T cell clones. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1277-82.
153. Vernon-Roberts, B. Ankylosing spondylitis: Pathology. *Rheumatology*, (Eds) Klippel, J.H., Dieppe, P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:28.1-6
154. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:784-8.
155. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:535-43.

156. Weisman MH. Inflammatory back pain: the United States perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38:501-12.
157. Sampaio-Barros, P.D, Bertolo M.B et al. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001; 28:560-5.
158. Ramos-Remus C, Major P, Gomez-Vargas A, et al. Temporomandibular joint osseous morphology in a consecutive sample of ankylosing spondylitis patients. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:103-7.
159. Berdal G, Halvorsen S, van der Heijde D, et al. Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility: a comparative study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R19.
160. 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; 60:717-27.
161. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, et al. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 2011; 38:1656-60.
162. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:128-30.
163. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:955-9.
164. 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* 2015; 74:65-73.
165. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:487-505.
166. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37:23-31.
167. De Keyser F, Mielants H. The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface. *J Rheumatol* 2003; 30:2306-7.
168. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011; 22:554.

169. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002; 29:511-5.
170. Wright V, Watkinson G. Sacro-Illitis And Ulcerative Colitis. *Br Med J* 1965; 2:675-80.
171. Edmunds L, Elswood J, Kennedy LG, Calin A. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthropathy: a controlled analysis. *J Rheumatol* 1991; 18:696-8.
172. Li Y, Zhang S, Zhu J, et al. Sleep disturbances are associated with increased pain, disease activity, depression, and anxiety in ankylosing spondylitis: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R215.
173. Ward MM, Reveille JD, Leach TJ, et al. Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population. *Arthritis Rheum* 2008; 59:497-503.
174. Eder L, Sadek M, McDonald-Blumer H, Gladman DD. Aortitis and spondyloarthritis--an unusual presentation: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39:510-4.
175. Vinsonneau U, Brondex A, Mansourati J, et al. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies. *Joint Bone Spine* 2008; 75:18-21.
176. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol* 2006; 25:24-9.
177. Boushea DK, Sundstrom WR. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 1989; 18:277-81.
178. Kchir MM, Mtimet S, Kochbati S, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1992; 19:913-6.
179. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:342-5.
180. Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, et al. Lung findings on high resolution CT in early ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol* 2003; 47:71-6.
181. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1538-41.
182. Van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2012; 31:1529-35.

183. Geusens P, Lems WF. Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:242.
184. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int* 2011; 22:421-33.
185. 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; 42:2319-24.
186. Dos Santos FP, Constantin A, Laroche M, et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2001; 28:547-9.
187. El Maghraoui A, Borderie D, Cherruau B, et al. Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26:2205-9.
188. Mundwiler ML, Siddique K, Dym JM, et al. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction. *Neurosurg Focus* 2008; 24:E6.
189. Ciurea A, Scherer A, Exer P, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65:3096-106.
190. Khedr EM, Rashad SM, Hamed SA, et al. Neurological complications of ankylosing spondylitis: neurophysiological assessment. *Rheumatol Int* 2009; 29:1031-40.
191. Chaudhary SB, Hullinger H, Vives MJ. Management of acute spinal fractures in ankylosing spondylitis. *ISRN Rheumatol* 2011; 2011:150484.
192. Bartleson JD, Cohen MD, Harrington TM, et al. Cauda equina syndrome secondary to long-standing ankylosing spondylitis. *Ann Neurol* 1983; 14:662-9.
193. Sant SM, O'Connell D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1995; 14:224-6.
194. Lee SH, Lee EJ, Chung SW, et al. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker. *Rheumatol Int* 2013; 33:1689-92.
195. Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis: review of the literature illustrated by case reports. *Clin Rheumatol* 1998; 17:524-30.
196. Levy AR, Szabo SM, Rao SR, et al. Estimating the occurrence of renal complications among persons with ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66:440-5.
197. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease and spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 23-31.
198. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1756-65.

199. Reveille J.D, Arnett F.C. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine* (2005) 118;592–603.
200. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, et al. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3:iii8-18.
201. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, et al. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis* 2012; 15:56-61.
202. Maksymowych WP. What do biomarkers tell us about the pathogenesis of ankylosing spondylitis? *Arthritis Res Ther* 2009; 11:101.
203. Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Maddison PJ, Isenberg PA, Woo P, Glass DN editors. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford University Press, Oxford, 1998:1058-70.
204. Van der Linden S, van der Heijde D, Braun J. Ankylosing Spondylitis. In: Harris Jr. ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, vol. II, seventh Edition Elsevier Saunders; 2005: 1125–41.
205. 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.
206. Bennett PH, Burch TA. *Population Studies of the Rheumatic Diseases*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968: 456-57.
207. Van den Berg R, Lenczner G, Feydy A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:2403-11.
208. Kınıklı, G. Spondiloartropatiler, Romatoloji, Tokgöz, G. (ed), Antıp yayınları, 2000, s.187-204
209. Yu DT, Tubergen AV, Diagnosis and differential diagnosis of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in adults, Up to date, Sep 17, 2015.
210. Atagündüz P, Aydın SZ, Direskenli H. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitte radyografik görüntüleme. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:39-49
211. Arasıl, T. Ankilozan Spondilit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, (Eds) Beyazova, M., Gökçe-Kutsal, Y., Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2000, 1577-91.
212. Amor B, Santos RS, Nahal R, et al. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21:1883-7.
213. Doran MF, Brophy S, MacKay K, et al. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003; 30:316-20.

214. 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, Böhm H., BJ van Royen, Braun J. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
215. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (Suppl III); 40-50.
216. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1761-4.
217. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:124-6.
218. 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; 62:829-34.
219. Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1346-52.
220. Temekonidis TI, Alamanos Y, Nikas SN, et al. Infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis: an open label 12 month study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1218-20.
221. 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 open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:186-95.
222. Barthel HR. Rapid remission of treatment-resistant ankylosing spondylitis with etanercept--a drug for refractory ankylosing spondylitis? *Arthritis Rheum* 2001; 45:404.
223. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthritis: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2112-7.
224. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346:1349-56.
225. Davis JC Jr, 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; 48:3230-6.

226. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1594-600.
227. Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:590-6.
228. Birlik AM, Akkoç N. Ankilozan Spondilit özel sayısı. Ankilozan spondilitin medikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:56-64.
229. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:243-6.
230. Van der Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:73-81.
231. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; 28:144-55.
232. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:766-73.
233. Cairns AP, Wright SA, Taggart AJ, et al. An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:338-9.
234. Grover R, Shankar S, Aneja R, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with pamidronate: an open label study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:688-9.
235. Cansu DU, Çalışır C, Savaş Yavaş U, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. Predictors of radiographic severity and functional disability in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2011 Apr;30 (4):557-62.
236. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology* 1999; 26:980-4.
237. Calin A. Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1975; 34: 244-8.
238. 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 Jul;74(4):330-7.

239. Yanik B, Gursel YK, Kutlay S, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clin Rheumatol* 2005;24:41-7.
240. Bostan EE, Borman P, Bodur H, Barça N (2003) Functional disability and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 23:121-6.
241. 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. *J Rheumatol* 1999; 26: 971-4.
242. 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): 966-70.
243. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 91-104. 8. Blackburn WD. Validity of acute phase proteinase markers of disease activity. *J Rheumatol Suppl* 1994; 42: 9-13.
244. Mallya RK, De Beer FC, Berry H, Hamilton ED, et al. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1982; 9: 224-8.
245. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1050:295-303.
246. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (9): 1090-5.
247. Papadopoulos N, Tsiaousis G, Pavlitou-Tsiontsi A, Giannakou A Vassiliki K. Does the presence of Anti-CCP autoantibodies and their serum levels influence the severity and activity in rheumatoid arthritis patients? *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34 (1): 11-5.
248. Bas S, Genevay S, Meyer O and Gabay. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 677-80.
249. Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002;41:809-14.
250. De Rycke L, Peene I Rheumatoid Factor and Anti Citrullinated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis: Diagnostic Value, Associations with Radiological Progression Rate, and Extra Articular Manifestation. *Ann Rheum. Dis* 2004;63:1587-93.

251. Shovman O, Gilburd B, Zandman-Goddard G, Sherer Y, Orbach H, Gerli R, Shoenfeld Y. The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol* 2005 Sep; 12 (3):197-202.
252. El Maghraoui A, Dehhaoui M. Prevalence and Characteristics of Lung Involvement on High Resolution Computed Tomography in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review *Pulmonary Medicine*, Feb 22: 965956.
253. Miller JM, Sproule BJ. Pulmonary function in ankylosing spondylitis. *Am Rev Respir Dis* 1964;90:376-82.
254. Feltius N, Hedenström H, Hillerdal G, Hallgren R. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:736-40.
255. Seçkin Ü, Bölükbaşı N, Gürsel G, Eröz S, Sepici V, Ekim N. Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:503-6.
256. Sahin G, Çalıkoglu M, Özge C, İncel N, Biçer A, Ulsu B, Güler H. Respiratory muscle strength but not BASFI score relates to diminished chest expansion in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2004;23:199-202.
257. Rosenow EC, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977;52:641-9.
258. Casserly LP, Fenlon HM, Breatnach E, Sant SM. Lung findings on high resolution computed tomography in idiopathic ankylosing spondylitis—correlation with clinical findings, pulmonary function testing and plain radiography. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 677-82.
259. Ayhan-Ardıç FF, Oken Ö, Yorgancıoğlu ZR, Üstün N, Gökharman FD. Pulmonary involvement in life long non-smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. *Clin Rheumatol* 2006;25:213-8.
260. Horton MR. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Crit Rev Comput Tomogr* 2004; 45 (5-6): 429-40.
261. Cortet B, FLipo RM, Remy-Jardin M, Coqueralla P, Duquesnoy B, Remy J, Delcambre B. Use of high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 815-9.
262. Mc Donagh J, Greaves M, Wright AR, Heycock C, Owen JP, Kelly CA. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 118-22.
263. Chanin K, Vallejo-Manzur F, Sternbach GL, Fromm R, Varon J. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Hospital Physician* 2001; 23-8.

264. Saraç K, Yücel E, Baysal T, Kutlu R, Aladağ M, E Tayfun, E Baysal. Romatoid Artritli Hastalarda Yüksek Rezolüsyonlu BT. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996; 3 (4): 328-31.
265. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis. *Medicine* 1968; 47: 501-20.
266. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Guittiriez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza LR. Pulmonary involvement in reumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 242-54.
267. Tüzün M, Öztürk N, Ardıç S, Hekimoğlu B. Romatoid Artrit YRBT bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2002; 8: 344-50.
268. Alhamad EH, Lynch III JP, Martinez FJ. Pulmonary Function Tests In Interstitial Lung Disease. *Clinics in Chest Medicine* 2001; 22 (4): 715-44.
269. Geddes D, Weble H, Emerson P. Airway obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 222-5.
270. Hassan WU, Keaney NP, Hollnd CD, Kelly CA. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 5: 511-4.
271. Pinheiro GC. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 234-5.