



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
Romatoloji Bilim Dalı**

ANKİLOZAN SPONDİLİT VE ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA ANTİ-MCV ANTİKOR SEVİYELERİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Nesrin ŞEN

Antalya, 2012



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
Romatoloji Bilim Dalı**

ANKİLOZAN SPONDİLİT VE ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA ANTİ-MCV ANTİKOR SEVİYELERİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Nesrin ŞEN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Cahit KAÇAR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum değerli danışman hocam Prof.Dr. Cahit KAÇAR'a, bilgi ve deneyimleriyle eğitim sürecime ışık tutan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri Prof.Dr. Mehmet İhsan ARMAN, Prof.Dr. Tiraje TUNCER, Prof.Dr. Bülent BÜTÜN, Prof.Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT, Prof.Dr. Nilüfer BALCI, Doç.Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN, Doç.Dr. Erdal GİLGİL'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezime katkılarından dolayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM, Dr. Gülbahar UZUN'a teşekkür ederim.

Tezim için kit alınmasını destekleyen Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Antalya Şubesi Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca, destek, hoşgörü ve dostluklarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan ve hemşire arkadaşlarıma, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı nadide sekreterlerine ve tüm çalışanlarına, İnsan Kaynakları Departmanı'ndan Hakan GENÇ'e ve Foto Film Merkezi'nden Necati SAĞIROĞLU'na teşekkür ederim.

Ayrıca bana her konuda destek olan, her zaman yanımda bulunan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ankilozan Spondilit	3
2.1.1. Tanım ve epidemiyolojisi	3
2.1.2. Etiyoloji ve patogeneze	3
2.1.2.1. Ankilozan spondilit ve genler	4
2.1.2.2. HLA-B27'nin patogenezeindeki rolü	5
2.1.2.3. Ankilozan spondilit ve sitokinler	6
2.1.3. Klinik özellikleri	7
2.1.3.1. İskelet bulguları	7
2.1.3.2. İskelet dışı bulgular	7
2.1.3.3. Laboratuvar bulguları	8
2.1.3.4. Radyolojik bulguları	9
2.1.3.5. Tanı	9
2.1.3.6. Ankilozan spondilitte hasta izlemi ve değerlendirme	10
2.1.4. Tedavi	11
2.1.4.1. Farmakolojik tedavi	12
2.1.4.1.1. Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar	12
2.1.4.1.2. Kortikosteroidler	12
2.1.4.1.3. Sülfasalazin	12
2.1.4.1.4. Metotreksat	12
2.1.4.1.5. Anti Tümör Nekrozis Faktör α (anti-TNF- α) tedavisi	12
2.1.4.2 Cerrahi tedavi	13
2.2. Romatoid Artrit	13
2.2.1. Tanım	13
2.2.2. Epidemiyoloji	14
2.2.3. Etiyolojik faktörler	14
2.2.3.1. Genetik faktörler	14
2.2.3.2. Enfeksiyonlar	15
2.2.3.3. Cinsiyet ve hormonal etkenler	15
2.2.3.4. Isı şok proteini (İŞP)	15
2.2.3.5. Diyet ve alışkanlıklar	15
2.2.3.6. Otoimmünite	16

2.2.4. Patogenez	16
2.2.5. Klinik	19
2.2.5.1. Eklem hastalığının belirti ve bulguları	19
2.2.5.2. Eklem dışı bulgular	21
2.2.6. Laboratuvar bulguları	22
2.2.7. Radyolojik bulgular	23
2.2.8. Tanı	23
2.2.9. Tedavi	25
2.2.9.1. Non Steroid Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ)	25
2.2.9.2 Kortikosteroidler	26
2.2.9.3. Metotreksat	26
2.2.9.4. Sülfasalazin	26
2.2.9.5. Antimalaryal ilaçlar	26
2.2.9.6. Leflunomid	27
2.2.9.7. Azotiyopirin	27
2.2.9.8. Siklosporin	27
2.2.9.9. Anti Tümör Nekrozis Faktör α (anti-TNF- α) tedavisi	27
2.2.9.10. Anakinra	28
2.2.9.11. Ritüksimab	28
2.2.9.12. Abatacept	28
2.3. Anti Vimentin Antikoru	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hasta Grubunda Değerlendirilen Klinik Özellikler	31
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	41
7. ÖZET	42
8. ABSTRACT	43
9. KAYNAKLAR	44
10. EKLER	55
EK 1: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji indeksi (BASMI)	55
EK 2: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)	56
EK 3: Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFI)	57
EK 4. HAQ Sağlık Değerlendirim Anketi (Health Assessment Questionnaire)	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACPA	Anti-Sitrüline Protein Antikoru
AS	Ankilozan spondilit
ASAS	Ankilozan Spondilit'te Çalışma Grubu
BASDAİ	Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi
BASFİ	Bath AS Fonksiyonel İndeksi
BASMI	Bath AS Metroloji İndeksi
CRP	C-Reaktif Protein
ESGG	Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HAQ	Sağlık Değerlendirim Anketi (Health Assessment Questionnaire)
IŞP	Isı Şok Proteinini
NSAİİ	Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar
PAD	Peptidil Arginin Deaminaz
RA	Romatoid Artrit
SpA	Spondiloartropati
SSZ	Sülfasalazin
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör- α
VAS	Görsel Analog Ölçek

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Peptidlerin sitrülasyonu	29
2.2.	ACPA-pozitif RA gelişiminde etyolojik model	30
4.1.	Hasta ve kontrol grubunun Anti-MCVseviyelerinin logaritmik dağılımı	34

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Modifiye New York Kriterleri	10
2.2. TNF- α bloker ilaçların özellikleri ve endikasyonları	13
2.3. 1987 ACR RA Tanı Kriterleri	24
2.4. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri	24
2.5. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan başlıca non-biyolojik DMARD'lar	25
4.1. Hasta ve kontrol grubunun kadın ve erkek sayısı	33
4.2. Hasta ve kontrol grubunun Anti-MCV düzeyleri	33
4.3. Hasta grubunda cinsiyetlere göre Anti-MCVantikoru seviyeleri	34
4.4. AS hastalarının anti-MCVdüzeyleri ile laboratuvar, klinik parametrelerle ilişkisi	35
4.5. RA hastalarının anti-MCVdüzeyleri ile laboratuvar, klinik parametrelerle ilişkisi	35
4.6. RF negatif ve pozitif olan hastaların anti-MCV seviyeleri	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan Spondilit (AS); etyolojisi bilinmeyen dünya genelinde prevalansı %0.9'a varan, inflamatuvar bel ağrısı ile karakterize, sıklıkla periferik artrit eşlik ettiği kronik romatizmal bir hastalıktır (1). Romatoid artrit (RA), en yaygın görülen inflamatuvar artrit olup, tüm dünyada yaklaşık %0.5-1 oranında görülmektedir (2). Her iki hastalığın patogenezinde de genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Biyolojik ajanlar gibi yeni ve etkili tedavi yaklaşımlarının giderek artarak kullanılmasıyla erken teşhisin ve erken tedavinin önemi giderek artmaktadır. Erken teşhis içinde yeni biyolojik laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Romatoid artrit tanısında anti sitrüllinize peptid antikorları daha spesifik ve sensitif diagnostik test iken ankilozan spondilit için otoantikorlar henüz tanımlanmamıştır (3).

Intermediate (ara) filamentler hücre iskelet yapısında önemli rol oynayan protein yapıları moleküllerdir. Vimentin mezenşimal hücrelerde sentezlenen intermediate filamenttir(4). Hücrelerde temel fonksiyonda rol oynayan proteinlerin spontan veya enzimatik aktivite ile post-translasyonel modifikasyonları sıktır ve bu proteinlerin antijenik özellik kazanmasına neden olur. Bu modifikasyonlardan biri sitrüllinasyondur ve sıkı genetik kontrol altında aktivitesi peptidil arjinin deaminaz enzimi tarafından gerçekleştirilir (5). Serum antikor reaksiyonuna neden olan sitrüllinize proteinler romatoid artrit için çok sensitif ve spesifik belirteçlerdir. Diğer taraftan, sitrüllinize proteinler ve bu proteinlere karşı gelişmiş antikorların RA patogenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bugüne kadar, sitrüllinize proteinlere karşı antikor oluşumunu tetikleyen diğer en iyi bilinen proteinler filaggrin, Tip 2 kollajen, alfa enolaz, fibrinojen ve vimentindir (6).

Bang ve arkadaşları tarafından RA'lı hastaların sinovyal sıvı ve fibroblast hücrelerinden saflaştırılmış vimentin analizini sağlayan mutated (mutasyona uğramış) izoform vimentin tanımlanmıştır. Daha sonra, sitrüllinize edilmiş mutasyona uğramış vimentin antikorları [(Anti-mutated citrullinated vimentin (MCV)] RA hastalarında ELISA (enzim-like immun assay) yöntemiyle standardize edilerek araştırılmış, binyüzellibir RA'li hasta değerlendirildiğinde, sensitivite anti

MCV antikorlarının %82 anti-CCP antikorlarının %72 spesifite anti MCV antikorlarının %98 anti-CCP antikorlarının %96 olduğu saptanmıştır (7).

Birçok çalışmada erken RA'de anti-MCV düzeylerinin anti-CCP ile kıyaslandığında daha yüksek oranda sensitif ve spesifik olduğu bildirilmiştir. Ankilozan spondilitte bazı HLA-B27 allel varyantlarının özellikle HLA-B*2705 ve B*2709 sitrllinizasyon ile antijen sunum kapasitelerinin değişebileceği gösterilmiştir (8). AS hastalarında anti-MCV antikor seviyelerinin yüksek olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (3).

Bu alışmalar ışığında RA'de vimentinin rolü ve anti-MCV antikor düzeylerinin klinik ile ilişkisi tespit edilmişken; AS'de vimentinin rolü ve Anti-MCVantikor düzeyleri ile ilişkisine yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu alışma AS ve RA hastalarında Anti-MCVantikor seviyelerini belirlemek ve hastalık aktivitesi parametreleriyle ilişkili olup-olmadığını saptamak amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

2.1.1. Tanım ve epidemiyolojisi

Ankilozan spondilit (AS), sakroiliit ve spondilit nedeniyle inflamatuvar bel ağrısı ile karakterize, ankiloza yol açan sindesmoitlerin oluştuğu ve sıklıkla periferik artrit, entezit ve akut anterior üveitle ilişkili kronik, inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Semptomlar sıklıkla geç adolesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. Kuzey Avrupalı beyaz popülasyonda %0.9 tahmini prevalans ile AS toplum için önemli bir sağlık sorunudur (1). AS, spondiloartropati (SpA) olarak bilinen ve birbiri ile ilişkili hastalıkların prototipidir. Bu hastalıklar reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ve farklılaşmamış spondiloartropati olarak sayılabilir. Spondilartropatiler, romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, romatoid faktörün negatif olduğu, özellikle fibrokıkırdak içeren dokuları etkileyen, sakroiliak eklemler ve omurga tutulumu yanında entesopati, alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti ile karakterize bir hastalık grubudur (9). Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülen hastalığın başlama yaşı, adolesandan genç erişkin yaşa kadar değişebilir ve yaklaşık 28 yaşlarında doruk sıklığına ulaşır (10).

2.1.2. Etyoloji ve patogenezi

Ankilozan spondilitin kesin etyolojisi halen bilinmemektedir, ancak; hastalığın HLA-B 27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir (11).

Ankilozan spondilit tipik olarak agrekan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal bileşke, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokıkırdak içeren bölgeleri tutar (12). Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (Ör. Aşil tendonu) daha sık tutulur. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdak etkiler. Vertebral son plak gibi subkondral kemiğin olmadığı yerlerde

de doğrudan fibrokıkırdak etkilenir. İnsan fetal kıkırdak proteoglikanı ve fetal tip II kollajeni aşıl原因 olarak agrekan ve kollajene karşı humoral ve hücresele bağışıklık oluşturulması ile deneysel spondilartrit modelleri elde edilmiştir (13). Versikan da agrekan molekülü ile benzerlik gösteren, intervertebral diskte bulunan, arter duvarlarındaki düz kas hücreleri ve osteoblastlar tarafından sentezlenen bir proteoglikandır. Versikanlar ile aşılama sonucunda da sakroiliit ve spondilit geliştiğı gösterilmiştir (12).

2.1.2.1. Ankilozan spondilit ve genler

Patogeneğinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Etiyopatogeneğinde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. B27 genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının %90-95'inde pozitifdir (12). HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β 2-mikroglobulin ile birlikte 3 moleküllü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. B27 molekülünde yer alan B cebinin artritogenik peptidler için özgül bir bağlanma yeri olduğu kabul edilmektedir (14). Pozisyon 45'de yer alan glutamin kalıntısı, pozisyon 2'deki arjinin içeren doğal peptidler ile etkileşme özelliğine sahiptir. Peptidlerin, pozisyon 116'nın yer aldığı F cebinde bulunan amino asit kalıntıları ile bağlanma yetenekleri de farklılık gösterir. Bu özellik alt tiplerde hastalık ile ilişkiyi belirler. Örneğin, hastalık ile ilişkili olmadığı saptanan Güneydoğu Asya'da sık görülen B2706 ve Sardinya'da görülen B2709 alt tipleri bu pozisyonda tirozin ve histidin içerirken, hastalık ile ilişkili olan tüm dünyada yaygın olarak görülen B2705 alt tipinde burada aspartat yer almaktadır (12). Hastalık ile ilişkili olduğu bildirilen diğer alt tipler Kuzey Avrupa ve Yahudilerde görülen B2702, Çin ve Japonya'da görülen B2704 ve Hindistan ve Avrupa'da görülen B2707 olarak sayılabilir (12,14). Major histokompatibilite (MHC) genlerinin yer aldığı 6. kromozom üzerinde HLA-B27 dışında, beyazlarda B60 ve Japonlarda B39'un hastalık ile ilişkisi saptanmıştır (15,16). HLA-B27 prevalansının düşük olduğu Japonlarda saptanan B39 ile B27'nin B cebini oluşturan amino asitler ortaktır ve aynı peptidleri bağlarlar. MHC sınıf I molekülleri ile ilişkili A geni (MICA) ileri derecede polimorfizm gösteren, HLA sınıf I moleküllerine yapısal olarak benzeyen, başlıca fibroblast ve epitel

hücrelerinde izlenen bir moleküldür. Sardinya'daki HLA-B27(-) AS'li olgularda MICA-A4 sıklığı artmıştır (17). Bazı çalışmalarda AS'de HLA sınıf III molekülleri içinde yer alan TNF- α bölgesi ile ilgili polimorfizmler de bildirilmiştir (18,19). İngiltere'de yapılan bir çalışmada HLA DRB1*01 ve *08 allelleri ile ilgili zayıf ama artmış bir risk olduğu saptanmıştır (20).

Monozigotik ikizlerde hastalık görülme oranı %75 iken, HLA-B27(+) dizigotik ikizlerde %27'ye düşmesi (21), genel popülasyonda HLA-B27(+)’lerde AS görülme oranı %2-5 iken, AS’li olguların HLA-B27(+) birinci derece yakınlarında görülme oranının %10-20 olması (22), AS’de HLA-dışı genlerin önemli katkısı olduğunu destekleyen bulgulardır. Kromozom 22’nin uzun kolunda yer alan sitokrom P450 CYP2D6 geni dışında, kromozom 1p, 2q, 9q, 11q 16q ve 19q’da zayıf ama anlamlı ilişkiler saptanmıştır (23-25).

Erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olması ve erkeklerde spinal hastalık şiddetinin fazla olması yanında X kromozomunda etkili hiçbir bölge olmaması ilginçtir (26,27). Kadın hastaların çocukları, erkek hastaların çocuklarına oranla daha fazla etkilenmektedir (28,29). Ancak bu artmış genetik yatkınlık yüküne karşın, çocuklardaki hastalık aktivitesi, işlev ve radyolojik bulguların erkek hastaların çocukları ile benzer olduğu bulunmuştur (30). Aile üyelerinde hastalık şiddetinin benzerliği konusunda yapılan bir diğer çalışma ebeveyn ile çocuk arasında hastalık aktivitesi ve işlevsel indeks ilişkisinin düşük, ancak kardeşler arasında bu indekslerin ilişkisinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulguya dayanarak, anne ve babadan gelen genlerin birlikte ortaya çıkan etkisinin daha önemli olduğu sonucuna varılabilir (31).

2.1.2.2. HLA-B27’nin patogenezdaki rolü

HLA-B27’nin patofizyolojik rolü ile ilgili çeşitli varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, eklem ya da entezis kaynaklı artritojenik peptidlerin HLA-B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesi, diğer bir deyişle “oto-immunite”dir. Ek olarak, HLA-B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin HLA-B27’den kaynaklanan bölümünün artritojenik olması olasıdır (32). Başka bir varsayım da HLA-B27 molekülünün antijen sunumu dışında özgül biyolojik özelliklerinin olması ve patofizyolojik uyarılar sonucu inflamasyona neden

olmasıdır. HLA-B27'nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı HLA-B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek pro-inflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir (33,34). Serbest HLA-B27 ağır zincirleri taşıyan monositlerin hastalık patogenezinde rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (35). Patogeneizde intestinal bakterilerin rolü, barsak geçirgenliğinde artış ve intestinal inflamasyon ile ilgili kanıtlar üzerinde de durulmaktadır. AS'li olgularda yapılan endoskopik çalışmalarda, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olanların %60'ında intestinal inflamasyon saptanmıştır (36). Ek olarak, spondiloartropatili olguların serumlarında *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir. İntestinal bakteriler ile karşı karşıya kalma sonucunda HLA-B27 molekülü işlemlerinde bozulma ve HLA-B27'ye bağlı peptid repertuarında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca HLA-B27'nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır (19).

2.1.2.3. Ankilozan spondilit ve sitokinler

Sakroiliyak eklemden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) mRNA'sı bulunmuş, IL-1 mRNA'sı bulunmamıştır (37). TNF- α 'nın AS etyopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir (12). Hem AS'li olgular, hem de HLA-B27(+) sağlıklı yakınlarında TNF- α (+) T hücre sayıları HLA-B27(-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin (IL-2 ve IFN-g) ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN-g üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir (12,38). Anti-TNF tedaviler ile Th1 yanıtlarında düzelme sağlanması da bu bulguları destekler niteliktedir.

2.1.3. Klinik özellikleri

2.1.3.1. İskelet bulguları

AS'nin en karakteristik ve en sık ortaya çıkan belirtisi, sinsi başlangıçlı ve künt özellikli kronik omurga ağrısı ve tutukluktur. Hastaların %75'inde ilk yakınma olarak görülür. Bu ağrı, çoğu hastada, erken dönemde yer değiştiren gluteal ağrı biçiminde olup, uyluğun önünden ve arkasından dize kadar yayılabilir; ancak her zaman kolay olarak tanımlanmayabilir. Birkaç ay içinde bilateral ve sürekli olmaya başlayan ağrı, gece artış gösterir. Ardından kronik bel ağrısı ve tutukluğu gelişir. Kronik bel ağrılı hastaların ancak %5'inde AS veya SpA gelişir.

AS'de inflamatuvar tipte bel ağrısı görülür. Bel ağrısı 40 yaşından önce başlar, sinsi başlangıçlıdır. Uzun süreli hareketsizlik sonrası bel ve sırt ağrılarında artış görülür ve egzersizle rahatlama gözlenir. Hastaların gece kalkıp, egzersiz yaptıktan sonra rahatlama tipiktir. En az yarım saat süren sabah tutukluğu, 3-4 saati bulabilir.

Entezit nedeniyle, aşil tendonunun ve plantar fasiyanın entezis yerlerinde, interkostal kas bağlantılarında, kostokondral bileşkelerde, iliak kristada, büyük trokanterde, iskiyal tuberositazda, tibial tüberkülde ağrı, duyarlılık saptanır.

Periferik artrit, AS'li hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Genellikle oligoartiküler, asimetrik, alt ekstremitelerde büyük eklemlerinin etkileyen artrit ortaya çıkar. Bazen hastalık omuz kalça gibi kök eklemlerden başlar. Bu eklemlerin tutulması juvenil çağda başlayanlarda daha siktir. İlk 10 yılda kalça tutulması görülmezse, geç dönemde tutulma olasılığı düşüktür. Torakal veretbraların tutulması veya kostovertebral, kostosternal, manubriosternal ve sternoklaviküler bileşkelerdeki entezit alanları, göğüs ağrısına neden olur; atipik angina pectoris veya perikardit benzeri yakınmalar gelişebilir. Bazı hastalar, derin inspiryumda göğüs kafesinin rahat açılmadığını fark eder. Servikal bölgede ağrı ve tutukluk ilerlemiş hastalık bulgularındandır (39-41).

2.1.3.2. İskelet dışı bulgular

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

Akut anterior üveit (akut irit ya da iridosiklit), en sık görülen eklem dışı tutulum şeklidir (%25-40). Genellikle tek taraflıdır, sekel bırakmaz ve rekürrensler görülür. Gözde ağrı, fotofobi, sulanma, hafif bulanık görme bulguları verir (42).

AS’de akciğer parankim tutulumu nadirdir, hastaların %1’inde üst loblarda kronik fibrotik ve infiltratif değişiklikler içeren apikal fibrozis gözlenir. Bu durum kaviteleşip tüberkülozu taklit edebilir ya da içlerine aspergillus yerleşip mantar enfeksiyonlarına yol açabilir (43).

Asendan aortit, aort dilatasyonu, aort kapak yetmezliği, atriyoventriküler veya dal blokları ya da miyokardiyal disfonksiyon gibi kardiyovasküler bulgular görülebilir. Genellikle HLA-B 27 pozitifliği ile birlikte (11).

AS’de artan Ig A’ya bağlı Ig A nefropatisi, non steroidale anti inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı böbrek bulguları ortaya çıkar. %1-3 sekonder amiloidoz izlenebilir (44).

Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Atlantoaksiyal subluksasyon AS’li hastaların %2’inde görülür, spinal kord basısı ile veya bası olmadan oksipital ağrı olabilir. Kauda ekuina sendromu, nadir ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur (11).

AS’li hastaların %60’ında terminal ileum ve kolonda, etyopatogeneziyle ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir (11).

2.1.3.3. Laboratuvar bulguları

Kronik hastalığa bağlı normokrom normositer anemi %15 sıklıkta görülebilir. Hastaların %75’inde ESR ve CRP artmıştır. AS ve SpA’lerin tanısında sensitiviteyi suboptimal olmasına rağmen belirgin ESR ve CRP yüksekliğinin klinik değeri vardır.

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

Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir. Dışkıda gizli kan aranması inflamatuvar barsak hastalığı açısından anlamlı olabilir (11).

HLA-B27 antijeni hastaların %90’ı veya daha fazlasında pozitifdir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran artabilir (45).

2.1.3.4. Radyolojik bulguları

Sakroiliit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur, genellikle bilateralidir. İlk bulgu yalancı genişlemedir, daha sonra skleroz olur (Evre 1-2). Alt 1/3'de belirgindir. İliak kenarda kıkırdak daha ince olduğu için ilk bulgular iliak kanatta görülür. İlerlediğinde skleroz ve erozyon eklem her iki kenarında olur (Evre 3). Daha sonra kemik füzyon oluşur (Evre 4). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans şüpheli olgularda endikedir. Bilgisayarlı tomografi, kemik lezyonları göstermede duyarlı ve spesifiktir. Manyetik rezonans artiküler kıkırdakta erken lezyonu ve komşu kemik iliği ödemi göstermede üstündür (46-48).

Vertebralarda kareleşme konkav anterior superior ve inferior yüzeylerde erozyona bağlı oluşur, parlak köşeler Romanus lezyonu olarak adlandırılır. Simfizis pubiste skleroz ve düzensizlik ile osteitis pubis olabilir. İskial tuberositlerde erozyon, iliak krista ve proksimal trokanterlerde entesitler görülür. Spinal ligamentlerde ossifikasyon ile intervertebral disklerde köprüleşme olur ve sindesmofitler oluşur. Simetrik sindesmofitler ile bambu kamışı görünümü olur. AS'de simetrik ve bilateral (46). Zigoapofizeal eklemler de kemik füzyon ile oblitere olur. Jeneralize spinal osteopeni oluşur (49). Osteopeni; immobilité, lokal sitokin salınımına bağlı oluşur ve minör travma ile spinal kırıklar olabilir (50). Füzyon olan bölgede ani gelişen ağrı kırık düşündürür. Ayrıca spondilodiskit (Andersson lezyonu) olabilir. Destruktif diskovertebral bir lezyondur. %8'e varan oranlarda bildirilmiştir. Genellikle alt torakal bölgededir ve %50 multipl seviyededir (51). Periferik eklemlerde de osteopeni ve erozyonlar olabilir (46).

2.1.3.5. Tanı

AS tanısında Modifiye New York Kriterleri (1984) kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre kesin tanı için sakroiliit şarttır (Çizelge 2.1) (52).

Çizelge 2.1. Modifiye New York Kriterleri (1984).

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

Hastalığın erken tanınması deformiteler gelişmeden müdahale etmeyi ve erken tedaviyi olası kıldığı için erken tanıda New York kriterleri yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle hastalığın preradyografik dönemde erken tanısı için aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılanlar Amor tarafından önerilen ölçütler, Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthropathy Study Group- ESSG) sınıflama ölçütleri, Ankilozan Spondilit'te Çalışma Grubu (Assessment of Spondyloarthritis International Society -ASAS) kriterleridir (53-55).

2.1.3.6. Ankilozan spondilitte hasta izlemi ve değerlendirme

AS, uzun dönemde önemli ölçüde fonksiyon kaybına neden olan kronik romatizmal hastalıklardan biridir. Hastalık sürecinin etkileri ve sonuçlarını belgelemek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları değişik ortamlarda nesnel ve standart bir biçimde yapmak kuşkusuz araştırmacılar için olduğu kadar hekimler ve hastalar için de önemlidir. İnflamasyon bulguları olan eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein (CRP) tanıda ve izlemde değerli olabilir. Ancak omurga ve kimi zaman da periferik eklemlerde yıkıcı değişiklikler gelişmekte iken hastalığın durumu ve şiddetini tanımlamada çoğu kez yetersiz kalır. Bu nedenle eskiden beri kullanılmakta olan klinik ölçümler yanında, günümüzde pek çok hastalık için geliştirilmekte olan hasta merkezli hastalık aktivitesi, işlevsel yetersizlik ve özgül yaşam kalitesi değerlendirme anketleri AS için de geliştirilmiş ve yaygın kullanım alanı bulmuştur.

AS'de ağrı ve tutukluğun değerlendirilmesinde görsel analog ölçek (VAS) en etkili yöntemdir. Spinal mobilitenin değerlendirilmesinden sık başvuru alan yöntemler;

oksiptut-duvar ve tragus-duvar uzaklığı, modifiye Schober testi, lateral lomber fleksiyon mesafesi, el yer mesafesi, el-yer uzaklığı ve göğüs ekspansiyonunun ölçülmesidir (9).

Yirmi farklı klinik değerlendirme yöntemi değerlendirilerek, içlerinde en yüksek geçerlilik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik ve değişime duyarlılık özelliği olan 5'i seçilerek Bath AS Metroloji İndeksi (BASMI) geliştirilmiştir (EK 1). BASMI ile radyolojik değerlendirme arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş, tedavi ile oluşan iyileşmeye duyarlı oluşu nedeniyle de aksiyel etkilenmenin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olarak kullanıma girmiştir (56). Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, duyarlılık ve sabah tutukluğundan oluşan 6 adet VAS ölçümünden oluşmaktadır (57). Kısa sürede tamamlanabilen bu indeksin değişime duyarlılık, tekrarlanabilirlik özellikleri ile geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiştir (58). İşlevsel değerlendirme için geliştirilmiş bir ölçüm olan Bath AS Fonksiyonel İndeksi'nin (BASFI), değişime duyarlılık açısından aynı amaçla geliştirilmiş Dougados Fonksiyonel İndeksinden (DFI) daha üstün olduğu saptanmıştır (59). Tüm bu indekslerin Türkçe versiyonlarının geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir (EK 2,3) (60-63).

2.1.4. Tedavi

AS'de tedavi, hastanın özelliklerine göre planlanmalıdır. Bu planlama;

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

AS'nin ideal tedavisi için farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler birlikte uygulanmalıdır. Nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları; başta hasta eğitimi ve düzenli

egzersiz programı (yer ve su içi egzersizleri) olmak üzere kaplıca tedavisi, fizik tedavi modaliteleri, iş ve uğraşı tedavisini içerir (64).

2.1.4.1. Farmakolojik tedavi

2.1.4.1.1. Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar

NSAİİ, ağrı ve tutukluğu gidermede ilk basamaktır. Gastrointestinal yan etki yönünden daha yüksek risk taşıyan hastalarda, NSAİİ ve gastroprotektif ajan kombinasyonu veya selektif COX-II inhibitörü verilebilir. NSAİİ'lerin yetersiz, kontrendike olduğu veya iyi tolere edilemediği durumlarda, parasetamol ve opioidler gibi ağrı kontrolünde analjezikler düşünülebilir (64).

2.1.4.1.2. Kortikosteroidler

Lokal inflamasyon bölgelerine kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir. Aksiyel hastalıkta sistemik steroidlerin kullanımına dair yeterli kanıt yoktur (64).

2.1.4.1.3. Sülfasalazin

Sülfasalazin (SSZ), AS'de en iyi araştırılmış hastalık modifiye edici ajandır. Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde sonuç olarak SSZ aksiyel tutulum için önerilmemektedir; fakat periferik artritli hastalarda önerilmektedir (64).

2.1.4.1.4. Metotreksat

Metotreksat (MTX), aksiyel hastalığa etkisine dair kanıt yoktur (64).

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

TNF- α , AS'deki inflamasyon ve eklem hasarında rol oynayan önemli bir sitokindir. Hem AS'li olgular, hem de B27 (+) sağlıklı yakınlarında TNF- α (+) hücre sayıları, B27 (-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriada Th1 sitokin (IL-2 ve IFN- γ) ekspresyonunda bozulma olduğu (65), bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immünite ortaya çıktığı düşünülmektedir (66).

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

TNF- α bloker ilaçlar geliştirilmiştir. Romatolojide kullanılan üç farklı TNF- α bloker ilaç vardır. Bunlar: infliksimab, adalimumab, etanercepttir. Her ne kadar bu üç ilaç da TNF- α 'yı hedef alsa da kompozisyon, etki mekanizması, farmakokinetik ve biofarmasötik özellikleri farklıdır (Çizelge 2.2) (67-71).

Çizelge 2.2. TNF- α bloker ilaçların özellikleri ve endikasyonları.

	Etanercept	İnflksimab	Adalimumab
Yapı	İnsan p75, STNFR:FcIgG1	Şimerik mab	İnsan mab
Hedef	TNF- α ve TNF- β	TNF- α	TNF- α
Uygulama	25 mg/sc/haftada iki defa	3-10 mg/kg iv 4-8 haftada bir defa	40 mg SC haftada iki defa
Yarı ömür	3-4.2 gün	9.5-10.5 gün	10-20 gün
Endikasyonları	RA, AS, PsA, JKA	RA, AS, PsA, ÜK, Crohn H.	RA, AS, PsA, Crohn H

PsA: Psöriatik artrit, JKA: Jüvenil kronik artrit, UK: Ülseratif kolit

ASAS önerilerine göre geleneksel tedavilere rağmen ısrarlı şekilde yüksek hastalık aktivitesi bulunan hastalara anti-TNF- α tedavisi verilmelidir (64).

2.1.4.2. Cerrahi tedavi

Total kalça artroplastisi, refrakter ağrısı veya özürüllüğü olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı bulunan hastalarda, yaşa bağlı olmaksızın düşünülmelidir. Seçilmiş olgularda düzeltici osteotomi ve stabilizasyon işlemleri gibi spinal cerrahi yöntemleri yararlı olabilir (64).

2.2. Romatoid Artrit

2.2.1. Tanım

RA, özellikle periferik sinoviyal eklemleri simetrik olarak tutan, beraberinde eklem dışı tutulumun da eşlik edebildiği kronik, sistemik bir hastalıktır. İnflamatuvar artritler arasında en sık görülenidir. Hastalık eklem sinoviyasında enflamasyonla başlar. Zamanla hipertrofik sinovyumda (pannus formasyonu) kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformitelerine neden olur. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuç olarak hastaların yaşam kalitesinde azalmaya neden olur (72,73).

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde görülme sıklığı yaklaşık %0,5 -1 olan RA, dünyada ve ülkemizde en sık rastlanılan inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır, ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Antalya’da yapılan çalışmada %0.38 saptanmıştır (2,74,75). Hastaların %80’i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olarak bilinmekle birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 2-4 kat artmıştır. RA insidansı erişkin dönemde belirgin olarak artar; ancak erkeklerde 40 - 60 yaşları arasında bir artış vardır (73).

2.2.3. Etyolojik faktörler

2.2.3.1. Genetik faktörler

RA’li hastaların birinci derecede akrabalarında hastalık sıklığının genel popülasyona göre daha yüksek olması hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde hastalık oranı %30, çift yumurta ikizlerinde ise %5 olarak tahmin edilmiştir (76).

Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) veya diğer adıyla İnsan Lökosit Antijenleri (HLA), MHC sınıf I ve II ürünleri ile T hücrelerine antijenik peptidleri sunan sistemi sağlayan bir gen bölgesidir. HLA-DR4 (HLA-DR1*04) ile RA arasındaki ilişki gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda birkaç HLA-DRB1 (*0101, *0401, *0404, ve *0408) allelinin bu hastalıkla ilgili olduğu bildirilmiştir (77).

Hastalıkla ilgili bu allelleri taşımayanlarda hastalık daha hafif ve seronegatif seyretmektedir. İki (homozigot) DRB1*04 alleli olanlarda ise daha şiddetli ve ekstraartiküler tutulumun daha sık olduğu bildirilmektedir (78).

Değişik allellerin RA ile ilişkisi farklı düzeylerde. Örneğin hastalık gelişimi açısından HLA DRB1*0404, HLA DRB1*0101’den daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Yıllık takiplerde, HLA DR4 pozitif RA hastalarında, DR4 negatif hastalarla karşılaştırıldığında 5 kat daha fazla kemik erozyonları geliştiği görülmüştür (79).

Yakın zamanda yapılan geniş çaplı bir çalışmada da sadece HLA DRB1*0404’ün RA’e yatkınlıkla ilişkili olduğu, diğer ortak epitop taşıyan allellerin ise hastalığın progresyonu ve şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (80,81).

2.2.3.2. Enfeksiyonlar

RA'in, genetik olarak yatkın bir konakçıda, enfeksiyöz bir ajana yanıt olarak oluşabileceği öne sürülmüştür. RA'in dünya genelindeki yaygınlığı dikkate alınırsa ve eğer bir enfeksiyöz ajan etkense, bu mikroorganizmanın da dünya genelinde yaygın bulunması gerekmektedir. Mycoplasma Fermentans, Proteus Mirabilis, Mycobakterium Tüberculosis, E.Coli, Retro Virüs, Ebstein-Barr Virüs, Herpes-Simpleks Virüs Tip 6, Parvovirüs B-19, spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmıştır (82,83).

2.2.3.3. Cinsiyet ve hormonal etkenler

RA, diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda risk erkeklere göre 2-4 kat artmıştır. Bu oran kadınların doğurgan olduğu yaşlarda daha fazla artmaktadır. RA'de cinsiyet hormonlarının sitokin yapımında çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Östrojen fizyolojik konsantrasyonlarda periferik monositlerden interlökin-1 (İL-1) salınımını artırır. Ancak farmakolojik konsantrasyonlarda İL-1 salınımını inhibe eder. RA'li hastalarda menopoza sonra İL-1 salınımının arttığı gösterilmiştir. Östrojen replasman tedavisi ile bu durum tersine çevrilebilir. Oral kontraseptiflerin kullanımıyla hastalığın ortaya çıkmasının geciktiği ve hastalık şiddetinde azalma olduğu ileri sürülmüştür (84).

2.2.3.4. Isı şok proteini (İŞP)

Hücreler tarafından strese yanıt olarak üretilirler. Görevleri arasında, proteinlerin intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştırma ve bunun sonucunda da ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi etkenlerden hücreleri korumaları vardır. İnsan İŞP ile bakteri İŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler bulunabilir. İnflamatuar artritlerde sinovyal hücrelerin İŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir (72,85).

2.2.3.5. Diyet ve alışkanlıklar

Sigara kullanımı ile RA gelişme riski artar, ayrıca daha şiddetli hastalık için risk faktörüdür. Diyetle RA gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir, zeytinyağı ve balıkyağının RA gelişiminde koruyucu olduğu, selenyum ve bakır eksikliğinin ise RA ile bağlantısı olabileceği bildirilmiştir. Sosyoekonomik düzeyin etyolojideki rolü

araştırıldığında ise hastalığın ortaya çıkışı ile arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (86).

2.2.3.6. Otoimmünite

İmmünolojik açıdan bakıldığında RA otoimmün bir hastalık olarak düşünülebilir. Esas olarak kendinden olana karşı gelişen tolerans mekanizmalarında bozukluk vardır. Ancak bu bozulmayı tetikleyen nedenin ne olduğu halen tam olarak anlaşılamamıştır. Kendinden oluşan antijenlere (örneğin kollajen tip II, kalretikülin, katepsin gibi) karşı gelişen antikorlar RA hastalarında tanımlanmıştır. Bu antijenler bilinmekle birlikte bunların patolojik rolü çok net değildir. RA'da ilk tespit edilen otoantikor insan Ig G'nin Fc kısmına karşı gelişen, sıklıkla Ig M türündeki antikor olan Romatoid Faktördür (RF). RF, eklemden immünkompleks oluşumunda ve kompleman aktivasyonunda ve sonuçta damar geçirgenliğinde artış ve kemotaktik faktörlerin salınmasında önemlidir. Son zamanlarda RA patogenezinde anti-sitrüline peptidin önemine dair birçok yayın vardır. RA'da hedef olan antijenlerin atipik olarak aminoasit sitrülün taşıdığı görülmüştür. Anti-sitrüline protein antikorlar, RA hastalarında %60-70 oranında bulunmaktadır. RA hastalığı gelişmeden yıllar önce serumda saptanmaktadır ve ciddi, eroziv seyrin göstergesi olarak kabul edilmektedirler (87).

2.2.4. Patogenez

RA patogenezinde hümmoral ve hücrel bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. Temel patoloji, eklem kıkırdığı ve subkondral kemiğin ektopik ve hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır. RA'da ana tutulumun gerçekleştiği sinovyal membran, intima ve subintima şeklinde 2 tabakadan oluşur. İntima tabakası tip A sinovyal (makrofaj benzeri) hücre ve tip B sinovyal (fibroblast benzeri) hücre olmak üzere iki major hücre tipi içerir. Tip A hücreler kemik iliğinden köken alır ve CD68, Fc reseptörleri, CD14 ve HLA DR gibi makrofaj yüzey belirteçlerini sunar. Tip B hücreler vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), CD55, cadherin 11 ve proteoglikan sentezleyen enzim üridin difosfoglukoz dehidrogenaz gibi bazı proteinleri ekspres eder. Normal sinovyumda tip A ve tip B hücrelerinin sayısı hemen hemen eşittir. RA'da her iki hücre tipinde belirgin artış görülür (2,88).

RA da immun aktivasyonun primer bölgesi sinovyumdur. Tutulan eklemlerde histolojik olarak;

- ✓ Sinovyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu
- ✓ Sinovyumda CD4 + T hücreler, plazma hücreleri ve makrofajlardan meydana gelen yoğun perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu (sıklıkla lenfoid foliküller yapar)
- ✓ Anjiogenezis nedeni ile artmış vaskülarite
- ✓ Sinovyal yüzeyde ve eklem mesafesinde nötrofiller ve organize fibrin kümeleri; alttaki kemikte, erozyona yol açmış osteoklast aktivitesi ile karakterli kronik sinovitis görülür (88).

RA'da sinovyumı infiltre eden başlıca hücreler T hücreleri, özellikle CD4+T lenfositlerdir. RA sinovyasındaki hücrelerin %50 veya daha fazlasını oluşturmaktadır (9).

RA patogenezinde başlangıç stimülüs bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD 4+T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. CD4+T hücrelerin, Th1 ya da Th2 olarak adlandırılan hücre popülasyonlarına farklılaşması, patogenezin önemli adımlarından birini oluşturur. Bu aşamada yanıt ya makrofaj aktivasyonuna ve hücresel bağışıklığa sapacak (Th1), yada humoral yanıt (Th2) yoluna girecektir. IFN- γ ve IL-12 varlığında uyarılmış T hücreleri Th1 yönüne; IL-4 ya da IL-10 varlığında uyarılmış T hücreleri ise Th2 yönüne doğru yönelir. Th1 ve Th2 arasındaki denge immün yanıtın en önemli öğelerindendir. Romatoid sinovyumdaki T hücre klonları incelendiğinde ana hücre popülasyonunun Th1 yönüne doğru farklılaştığı görülür (89,90).

Aktive CD4+ T hücreleri IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- α salgılanır. IFN- γ , kollagen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir (9).

Th1 tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immunglobülin ve RF salgırlar. Salgılanan immunglobülinler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immün kompleksler, komplemanı

aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği arttırırlar, polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosite ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi vazoaktif peptitler de inflamatuvar bölgeye inflamatuvar hücrelerin girişini sağlarlar (9).

RA patogenezinde sitokinler önemli role sahiptir. Sitokinler, hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immün cevabın regülasyonunu sağlarlar ve immün sistem hücreleri tarafından salgılanırlar (91). Sinovial sıvıda makrofaj ve fibroblast kökenli sitokinlerin hakimiyeti görülür. T hücre aracılı immün yanıtın etkili olduğu RA da T lenfositlerce üretilen sitokinler şaşırtıcı derecede azdır. Başlıca T hücre sitokinleri IFN- γ , IL-2, IL-17, TNF- α , TNF- β , IL-3, IL-4, IL6, GM-CSF2'dir. T hücrelerinin prototip sitokini IFN- γ 'dır. IFN- γ , VCAM-1 ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi endotel hücrelerinin yüzey adezyon moleküllerini indükler ve yaralanma yerinde inflamasyon hücresi birikimini sağlar. Ayrıca ekstrasellüler matriks sentez ve yıkım dengesini değiştirebilir. IL-2 otokrin ve parakrin T hücre büyüme faktörü olarak görev alır. IL-17, IL-1 ve TNF- α 'nın birçok fonksiyonunu taklit ederek iş görür. RA'da makrofaj fibroblast kökenli sitokinler IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, granülosit monosit koloni stimülan faktör (GM-CSF), monosit koloni stimülan faktör (M-CSF) ve çeşitli büyüme faktörleridir (92).

TNF- α ve IL-1'in RA patogenezindeki rolleri çok önemlidir. Hem sinovyal membranda hem de sinovyal sıvıda bulunurlar. TNF- α sinovyal membrandaki yüzey hücrelerinin %40'ında, derin hücrelerin ise %5-10'unda görülmüştür. Bu iki sitokin, özellikle makrofaj yüzey belirleyicilerini içeren hücrelerce sentezlenir. TNF- α ve IL-1, yanıt veren hücrelerde proinflamatuvar bir fenotip oluştururlar. Bu fenotip, artmış kemotaksis, anjiogenesis, damar permeabilitesinde artış, matriks metalloproteinaz (MMP) oluşumu ve T ve B hücrelerinin iltihap ortamına daha fazla çekilmesi gibi sonuçlara yol açar. Etkileri sinerjiktir. İnhibitörleri ya da reseptörleri tarafından homeostatik olarak kontrol edilirler ve etkileri frenlenir. IL-1 daha çok hastalığın yıkıcı etkilerinden sorumludur. Proteoglikan ve kıkırdak yıkımını gerçekleştirir.

TNF- α ise daha çok proliferatif ve inflamatuvar olaylardan sorumludur. Etkileri IL-1 kadar olmasa da kemik ve kıkırdak rezorpsiyonu, HLA Klas 2 ekspresyonu, kollagenaz ve prostaglandin E2 indüksiyonu, IL-8'i uyararak kemotaksis, IL-1, IL-6 ve GM-CSF gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmak, adhezyon molekülleri üzerinden endotel hücrelerini aktive etmek, T ve B hücrelerini uyarmak olarak özetlenebilir (89, 93).

Sonuç olarak, RA'daki eklem hasarı sinovyal intimal tabakanın komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için çoğalması sonucunda meydana gelir. Pannustaki temel hücreler fibroblast benzeri sinoviyositler ve makrofajlardır. Fibroblast benzeri tip B sinoviyositler MMP'ler, sitokinler ve araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar ve yıkıcı enzimler üretirler (94). Bunlar kıkırdak ve kemik yıkımında da etkili olan temel hücrelerdir. Makrofajlar IL-1 ve TNF- α üreterek patolojik döngüyü hızlandırırlar. Yeni kan damarları oluşumunu artırarak çoğalan pannusun daha derine inmesini sağlarlar (94,95).

2.2.5. Klinik

2.2.5.1. Eklem hastalığının belirti ve bulguları

RA, hastaların %55-65'inde haftalar aylar boyunca yavaş sinsi bir başlangıç gösterir. Hastaların %8-15'inde akut başlangıç, %15-20'sinde subakut başlangıç görülür. Başlangıç semptomları sistemik veya artiküler olabilir. Yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, yaygın kas-iskelet ağrıları ilk, spesifik olmayan yakınmalardır. Bazen düşük dereceli ateş olabilir. Eklemlerde tutukluk RA'nın en temel semptomlarından biridir, ağrıdan önce olabilir. Günün erken saatlerinde belirir, en az 30-45 dk devam eder (96).

En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF), metatarsofalangeal (MTF) eklemler ve el bilekleri gelir (97).

El - el bilekleri

Majör tutulum alanıdır. En sık MKF ve PİF eklemler etkilenirken, distal interfalangeal (DİF) eklemler genellikle korunur. Ekstansör kasların tendon kılıflarında dorsal şişlik hastalığın en erken bulgularından birisidir. Geç dönemlerde el bileğinde radial deviasyon, parmaklarda ulnar deviasyon, MKF'lerde subluksasyon, kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri, başparmakta Z deformitesi

gelişebilir. Sinovite bağlı ağrılara ilaveten tuzak nöropatileri sonucunda da ağrı ve disfonksiyon olabilir (98).

Ayaklar

Özellikle MTF eklemler sık tutulur ve parmaklarda subluksasyona neden olur. Çekiç parmak ve halluks valgus deformiteleri oluşabilir. Parmak üzerinde cilt ülserasyonları sıktır. Cilt ülserasyonları ve subtalar eklem tutulumu nedeniyle ağırlı ambulasyon görülür (98).

Büyük eklemler

Diz, ayak bileği, dirsek, kalça ve omuz gibi büyük eklemler sık tutulur. Ancak genellikle küçük eklemlerin tutulumundan daha sonra oluşur. Dirsekler, sık tutulan ve romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemlerdir. Diz eklemi, hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Medial ve lateral kompartmanların her ikisi de tutulur. Sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu baker kisti oluşur. Omuz eklemi tutulduğunda glenohumeral eklem, klavikulanın distal üçte biri, bursalar, rotator manşon, boyun ve göğüs duvarındaki birçok kas etkilenir (96).

Servikal vertebra

Servikal vertebra tutulumu, ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi açısından önem taşır. En sık atlantoaksiyal eklem tutulumu görülür. Subluksasyonun en sık ve en erken bulgusu oksiputa yayılan ağrıdır. Boyun fleksiyonda alınan lateral grafide odontoid çıkıntı ile aksis arkusu arasında 3 mm'den fazla ayrılma gözlenir (99).

Temporomandibular eklem

Hastaların öyküsünden, hastaların %55'inin hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda çene yakınmaları olduğu ortaya çıkmaktadır. Radyolojik tetkiklerde incelenen eklemlerin %78'inde yapısal değişiklikler olduğu görülmüştür (96,100).

Diğer eklemler

Ayrıntılı bir öykü ile RA'lı hastaların %30 kadarında ses kısıklığı saptanabilir. Otopsi incelemelerinde RA'lı hastaların neredeyse yarısında krikoaritenoid artrit olduğu gösterilmiştir ki, bu da larenksin çok daha belirgin tutulumlarının bile asemptomatik kalabileceğini desteklemektedir (96,100).

Birçok RA'lı hastada işitme azlığı mevcuttur. Bu durumun genelde salisilat toksisitesine bağlı olduğu düşünülür, ancak salisilat almayan hastalarda da iletim

tipi işitme kaybı bildirilmiştir. Romatoid artrite bağlı kulak kemikçiklerinin erozyonu ve kısılması işitme kaybının nedeni olabilir (96,97).

2.2.5.2. Eklem dışı bulgular

Romatoid nodüller

RA'nın en sık görülen deri bulgusudur. Ön kol ekstansör yüzeyinde veya diğer mekanik basıya maruz kalan bölgelerde oluşur. Hastaların %20-30'unda, genellikle RF pozitif hastalarda gözlenmektedir. Cilt altı yerleşimli olup yoğunlukları değişkendir. Yumuşak, amorf, tamamen hareketli olabildikleri gibi; periosta sıkıca yapışık, sert, lastik kıvamında da olabilirler. Boyutları 2 cm'ye kadar çıkan oval yuvarlak kitlelerdir. Nadiren akciğer, dalak, kalp gibi diğer organlarda gelişebilirler. Genellikle asemptomatik olan akciğer nodülleri, nadiren kaviteleşerek bronkoplevral fistüllere neden olabilirler (96-98).

Kardiyak tutulum

RA'da kardiyak hastalık granülomatöz proliferasyon veya vaskülitte bağlı ortaya çıkar. Perikardit, myokardit, endokardit, iletim defektleri, koroner arterit ve granülomatöz aortit oluşabilir (96).

Akciğer tutulumu

RA'da, plevra plöritisle, akciğer parankimi progresif interstisiyel fibrozis ile hasarlanabilir. Plörezi, genellikle asemptomatiktir. Eksudatif karakterdedir. Parankimal tutulum için en klasik örnek, diffüz interstisiyel fibrozisdir. Akciğer tutulumu ayrıca, nodüler akciğer hastalığı, bronşiyolit, pulmoner hipertansiyon, veya küçük havayolu hastalığı şeklinde görülebilir (96).

Romatoid vaskülit

Eroziv hastalıklı, romatid nodülü olan ve yüksek RF pozitif hastalarda, artmış vaskülitik sendrom geliştirme riski bulunur. Patolojik bulgu panarteritistir. Klinik vaskülit distal arterit, cilt ülserleri, periferik nöropati, palpabl purpura ve organ arteriti gibi formlardan birine uyar. Parmakların obliteratif endarteritisi vaskülitin en sık karşılaşılan görünümüdür (96).

Felty sendromu

Karakteristik olarak deformite yapmış, seropozitif, nodüllü, ağır hastalığı olanlarda görülen bir geç dönem komplikasyondur. Klasik olarak ağır RA, splenomegali ve lökopeni olarak tanımlanırsa da ek olarak bacak ülserleri,

hepatomegali, lenfadenopati, trombositopeni ve antinükleer antikor (ANA) pozitifliği de görülebilir (98,99).

Göz tutulumu

Keratokonjunktivitis sikka RA'da en sık görülen göz bulgusudur. Bunun dışında sklerit ve episklerit de görülebilmektedir (97).

Kas tutulumu

RA'da erken dönemde inflame ekleme komşu kaslarda sinsli bir atrofi başlar. Kas kuvvetsizliği sık görülür (96).

Osteoporoz

Hastalık aktivitesi, hareket kısıtlılığı ve steroid kullanımına bağlı olarak gelişen bir komplikasyondur (96).

Hematolojik anormallikler

Hastalığın aktif dönemlerinde hafif normositer hipokrom anemi olur. Mikst sebeplerle ortaya çıkar. Tüm hastalarda ayrıca B12 ve folat eksikliği üzerine eklenebilir. Eozinofili ve trombositoz görülebilir (96).

Renal tutulum

RA'da böbrek, direkt olarak nadir tutulmaktadır. Daha çok indirekt olarak kullanılan ilaçlar nedeniyle etkilenir. Amiloidoz gelişebilir. Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, intersitisyel nefrit ve papiller nekroz yapabilmektedir. Altın tuzları ve D-penisilamin membranöz nefropatiye sebep olabilir. Nadiren fokal nekrotizan glomerülonefrit görülebilir (101,100).

2.2.6. Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları RA'ya özgü değildir ve esas olarak klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılırlar.

Romatoid Faktör (RF), RA'lı hastaların %85'inde IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş çoğunlukla IgM yapısında olan otoantikordur. (101). Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikorları (Anti-CCP), RF'den daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı dikkatleri sitrülinlenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Sentetik olarak üretilmiş sitrülinlenmiş proteinlerin immünokimyasal yöntemlerde sabit fazda kullanılmasıyla duyarlılığı artmış bir test olan anti-CCP RA tanısında %90 duyarlılık ve %98,2 özgüllüğe sahiptir. Anti-CCP

pozitifliği ile eklem erozyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (102). Son yıllarda RA hastalarında çeşitli yeni otoantikörler (antiperinükleer faktör antikörleri, antikeratin antikörleri, antivimentin antikörleri) tanımlanmıştır.

Akut Faz Reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artar ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir. C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen hastalık aktivitesini daha erken ve daha duyarlı gösteren akut faz reaktanlarıdır. Yine hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak haptoglobülin ve serum amiloid-A proteininde de artışlar görülebilir (103).

2.2.7. Radyolojik bulgular

El bilekleri ve ellerin radyografileri, RA'lı hastaların hemen hepsinde tutuldukları için, hastalığın tanısını koyma ve gidişini göstermede önem taşırlar. Ayakların filmleri de, en az eller kadar tutulduğu ve %10 kadar hastada belirtiler ellerden önce ayaklarda görüldüğü için tanı da yararlıdır. Karşılaştırmalı (sağ-sol) ve uygun ışın dozunda çekilmesi gereken düz filmlerde görülen erken değişiklikler, simetrik yumuşak doku şişlikleri, ellerde özellikle PİF ve MKF, ayaklarda ise MTF eklem çevrelerinde periartiküler osteoporozdur. Hastadan hastaya değişen bir zaman dilimi içerisinde en erken triquetrum ve pisiform kemikler ile ulnar stiloidde ve daha sonra MTF ve PİF eklem köşelerinde küçük yenikler belirir (marjinal erozyonlar). Erozyonlar giderek büyüyerek ve bazıları da birleşerek büyük kistler oluşur. Son zamanlarda manyetik rezonans ve ultrasonografik incelemelerin erozyonların ve sinovitin erken teşhisinde değerini gösteren bir çok çalışma yayınlanmakla birlikte birçok klinikte rutin pratiğe girmiştir (104).

2.2.8. Tanı

RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında American College of Rheumatology (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir, bu kriterler tanıdan çok çalışmalar için ortak bir dil oluşturmak amacı ile yapılmıştır (Çizelge 2.3) (105).

Çizelge 2.3. 1987 ACR RA Tanı Kriterleri.

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

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

1987’de geliştirilen bu kriterlerin erken hastalığı tanımda yetersiz kalması ve birçok hastada yapısal hasar geliştikten sonra tanı konulması nedeni ile 2010 yılında ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yeni RA sınıflama kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler en az bir ekleminde klinik olarak bir uzman tarafından aktif sinovit saptanan ve bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığı olmayanlara uygulanmalıdır (Çizelge 2.4) (106).

Çizelge 2.4. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri.

Skor	
A. Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
B. Seroloji (klasifikasyon için en az bir test sonucu gereklidir)	
Negatif RF ve negatif Anti CCP	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif Anti CCP	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif Anti CCP	3
C. Akut faz reaktanları (klasifikasyon için en az bir test sonucu gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya Anormal ESH	1
D. Semptom süresi	
< 6 hafta	0
> 6 hafta	1

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

2.2.9. Tedavi

RA'nın erken tanısı ve tedavisi önemlidir ve multidisipliner bir yaklaşıma gerek vardır. Hastalığın tam kontrol altına alınamaması, fiziksel kısıtlılığın yanında psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabilir. Tedaviye başlamadan önce hasta değerlendirilmeli ve prognostik faktörler incelenmelidir. Tedavi kişiye göre planlanmalı ve mutlaka sık aralıklar ile hastalık aktivitesi kontrol edilmelidir. Tedavide ilk adım olarak hasta hastalığı hakkında eğitilmelidir. İnflamasyonun olduğu eklemler istirahate alınmalı ve semptomları baskılamak için non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidler başlanmalıdır. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) vakit geçirmeden başlanmalıdır.

Tedavide ilk seçenek olan DMARD'lar metotreksat (MTX), sülfasalazin (SSZ) ve antimalaryal ilaçlardır. Tek veya kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. Son yıllarda tedavi etkinliği bakımından kombine tedaviler daha üstün görünmektedir (Çizelge 2.5) (107).

Çizelge 2.5. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan başlıca non-biyolojik DMARD'lar.

İlaç adı	Etkinin başlaması	Uygulanan doz
Hidroksiklorokin	2 – 6 ay	2x200 mg/gün
Sülfasalazin	1 – 3 ay	2 - 3x1000 mg/gün
Metotreksat	1 – 2 ay	7.5-20 mg/hafta
Leflunomid	1 – 3 ay	10 – 20 mg/gün
Siklosporin A	2 – 4 ay	3 mg/kg/gün
Azatiyoprin	2 – 3 ay	2 mg/kg/gün
D-penisilamin	3 – 6 ay	250 – 750 mg/gün
Minosiklin	1 - 3 ay	Günde iki kez 100 mg

2.2.9.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler RA'lı hastalarda eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak rahatlama sağlarlar. DMARD'ların etkisinin geç başlaması nedeniyle başlangıçta DMARD'lar mutlaka NSAİİ'ler veya kortikosteroidler ile birlikte verilmelidir. Uygun NSAİİ seçimi etkinlik, güvenlik veya maliyet gözönünde bulundurularak yapılır. Siklooksijenaz 2 inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkileri klasik NSAİİ'lere göre daha azdır ancak etkinlikleri daha üstün değildir (108).

2.2.9.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, hücre içine girdikten sonra (steroid-reseptör kompleksi) DNA'ya bağlanarak bazı genlerin transkripsiyonunu uyarırlar. Lipokortin B transkripsiyonu kortikosteroidler tarafından uyarılan proteinlerden biridir. Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder bu yolla prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe olur. Ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisini baskılar. Böylece birkaç saat-birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. Aktif RA'lı hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi (15 mg/gün prednisolon) inflamasyona bağlı semptom ve bulguları baskılanmada kısa ve orta vadede plasebo ve NSAİİ'lere göre üstündür. Aktif RA'da doz arttırılabilir, gerektiğinde pulse steroid tedavisi tercih edilebilir. Ancak kronik kullanımda çok fazla yan etkisi olması nedeni ile hastayı kontrol altında tutan en düşük doz verilmelidir (109,110).

2.2.9.3. Metotreksat

Metotreksat(Mtx), tedavide ilk tercih edilen altın standart ilaçtır. Mtx, esas olarak folik asit antagonistidir ve yüksek dozlarda folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu engelleyerek DNA yapımını baskılar. RA tedavisinde düşük dozlarda (10-25 mg/hafta) kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar etkisi vardır. Bu etkisini pürin sentezinin inhibisyonu, hücre dışı adenozin artışı, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu, lenfosit proliferasyonu ve nötrofil kemotaksisini baskılama ile serum immünglobinlerini azaltarak gösterir. Metotreksat, hastalık aktivitesinde düzelme sağlar ve radyolojik erozyon ve yapısal hasar gelişimini azaltır (111).

2.2.9.4. Sülfasalazin

Sülfasalazin, sülfopiridin ve salisilik asitin bir azo bağıyla birleşmesinden meydana gelir. Nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerinde etkileri vardır. Tedavide kullanılan etkin doz 2-3 gr/gün'dür. RA'da klinik, laboratuvar ve radyolojik iyileşme sağlar (112).

2.2.9.5. Antimalaryal ilaçlar

Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta yer alan ilaçlardır. Etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte; fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu baskılaması, immün kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri

olduğu düşünülmektedir. Tedavide günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. RA'te klinik ve laboratuvar olarak etkili oldukları ispatlanmış, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır (113-115).

2.2.9.6. Leflunomid

Leflunomid (LEF), dihidro oratat enzimi aracılığıyla DNA sentezini bloke eden, selektif denovo pirimidin nükleotid biyosentez inhibitörüdür. Leflunomid T hücrelerinin proliferasyonunu baskılar. Aynı zamanda sinoviyal hücreler tarafından salınan TNF, IL-1, reaktif oksijen radikalleri ve MMP-3 üretimini baskılar. Leflunomid tedavisinin hastanın fonksiyonel durumunda belirgin düzelme sağladığı ve radyolojik erozyonların ilerlemesini önlediği bildirilmiştir (116).

2.2.9.7. Azotiyopirin

Bir pürin analogudur. DNA sentezini engeller ve lenfositlerin çoğalmasını baskılar. İmmün supresif etkisi yanında antiinflamatuvar etkisi de bulunmaktadır. Karaciğerde aktif metaboliti olan 6-merkaptopürine dönüşür. İdrar yoluyla atılır. RA tedavisinde diğer uzun etkili ilaçlar kadar etkilidir. Kemik iliği üzerine önemli yan etkileri vardır (117).

2.2.9.8. Siklosporin

İmmüsupresif bir ilaçtır. DNA sentezini bozarak T lenfositleri selektif bir şekilde inhibe eder. Diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda veya metotreksat ile kombine olarak kullanılır. Yan etkileri fazla olduğundan ilk tercih ilaçlar arasında yer almamaktadır (118).

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

TNF- α RA'da inflamatuvar ve proliferatif süreçlerin başlaması ve sürdürülmesinde rol alan bir sitokindir. Çoğu hastada TNF- α bloker ilaçlar genellikle MTX olmak üzere, SSZ ve LEF gibi diğer bir DMARD'la kullanılabilir. MTX ile kombinasyon halinde verilmeleri ile monoterapi olarak verilmesinden daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bazı hastalarda ilk hastalık modifiye edici ilaç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir RA'da her üç TNF bloker ilaç da kullanılabilir. Tablo 2.2'de TNF- α bloker ilaçların özellikleri belirtilmiştir (119).

2.2.9.10. Anakinra

IL-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, metotreksat ile kombine edilerek veya tek başına kullanımı önerilmiştir. Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığı yönünde çalışmalar vardır (120,121).

2.2.9.11. Ritüksimab

Ritüksimab B hücre yüzey antijeni olan CD20'ye karşı geliştirilmiş şimerik monoklonal antikordur. B hücrelerinde azalmaya neden olur. DMARD'larla kombine MTX'in veya diğer non-biyolojik DMARD'ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir (122).

2.2.9.12. Abatacept

T hücrelerinin aktivasyonu sonrası salınımı uyarılan sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA4), T hücresinin aktivasyonunu kostimülatör yolu bloke ederek azaltır. Abatasept CTLA4'ün, insan Ig G1'in Fc parçasıyla birleştirilmesiyle oluşan rekombinant bir proteindir. DMARD'larla kombine MTX'in veya diğer non-biyolojik DMARD'ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir (123).

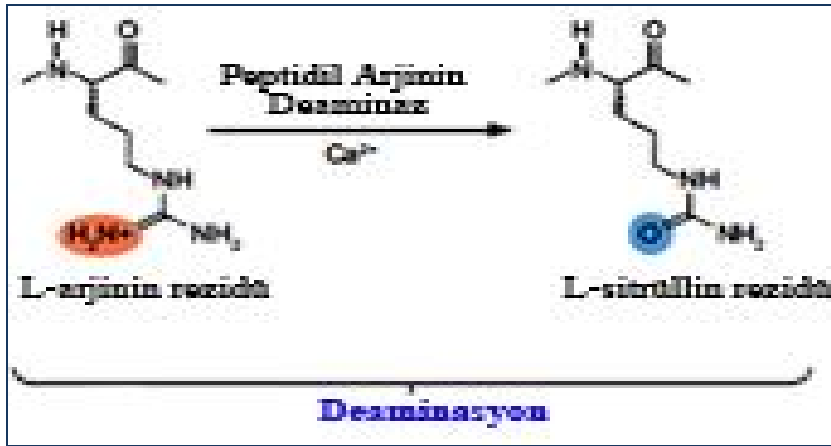
2.3. Anti Vimentin Antikoru

Ara filamanlar, ana hücre iskelet sisteminde bulunurlar. Hücre tipine bağlı olarak, farklı hücre iskeleti ara filaman proteinleri bulunmaktadır. Epitelyal hücrelerin ana filamanı keratinler, kas hücrelerinin desmin, mezenşimal hücrelerin (özellikle fibroblast ve endotel hücrelerinin) vimentin, nöronların nörofilamanlardır (4).

Vimentin sinovyal fibroblastlarda bol miktarda bulunan ara filamandır. Fibroblastların mekanik stabilitesinde, motilite ve migrasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (124). Vimentin, endotel hücrelerinin mekanik strese karşı dayanıklılığında önemli anahtar rol oynar (125). İnflamasyon sırasında aktive makrofajlardan sekrete edildiği gösterilmiştir. TNF- α tarafından vimentin sekresyonu

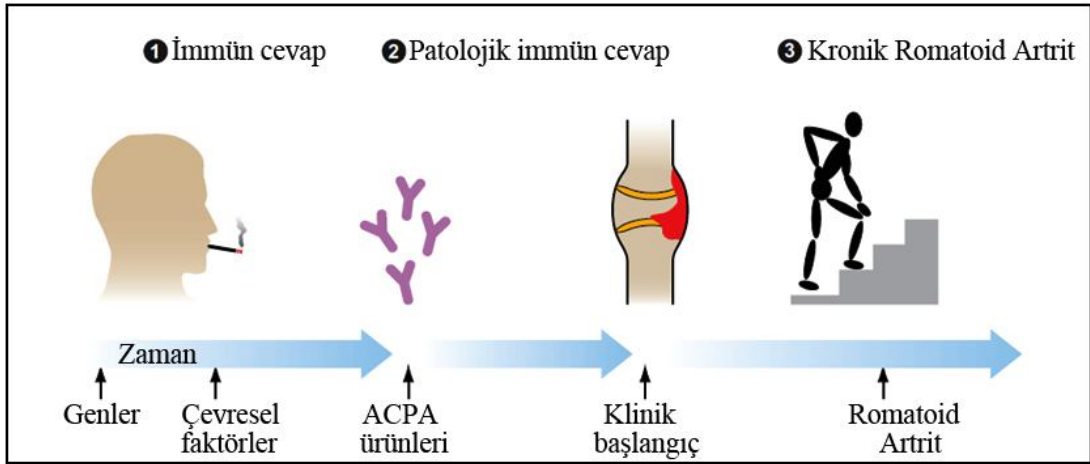
indüklenir ve ekstrasellüler vimentinin etkili bakteri öldürülmesi sırasında gerekli olduğu görülmüştür. Nötrofillerde hücre yüzeyinde eksprese olan vimentin apoptoziste rol oynadığı gözlenmiştir. Hem romatoid artrit hem de spondiloartropatide sinovyal sıvıda sitriline vimentinin varlığı gösterilmiştir (126).

RA hastalarında sitriline peptidlere karşı gelişmiş oto antikorların daha spesifik ve sensitif olduğu gösterilmiştir. Sitrülinasyon bir posttranslasyonel modifikasyondur ve *peptidil arjinin deaminaz* enzimi tarafından arjinin sitrülline modifiye olur (Şekil 2.1). Enzim aktivitesi yüksek kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır ve deaminasyon hücre içinde meydana gelir, apoptozis ile ilişkilidir. Sitriline proteinler immünohistokimyasal olarak farklı artrit formlarında eklemden, RA'de ekstartiküler inflamatuvar alanlarda, akciğerlerde, inflamatuvar kasta ve inflamatuvar lenfoid organlarda gösterilmiştir. Sitrülinasyona uğrayan peptidler filaggrin, Tip II kollajen, α -enolaz, fibrinojen ve vimentindir. Bunlara karşı gelişen antikorlara *anti-sitriline protein antikorlar (Anti-citrullinated protein antibody-ACPA)* denilmektedir (127).



Şekil 2.1. Peptidlerin sitrülinasyonu.

Sitrülinasyon inflamatuvar durumlarda, apoptozis sırasında makrofajlar, nötrofiller gibi farklı hücrelerde aktive olur. Sitriline proteinlere karşı antikor oluşumu ile immün sistem tetiklenir. Oluşan antikorların ve sitokinlerin etkisiyle kronik RA'de eklem inflamasyonunu sürdürdüğüne dair ACPA-pozitif olduğu RA'de etyolojik model ileri sürülmüştür (Şekil 2.2) (127).



Şekil 2.2. ACPA-pozitif RA gelişiminde etyolojik model.

Protein sitrülasyonunda genetik ve çeşitli çevresel faktörler rol oynamaktadır. Sigara özellikle akciğerlerde sitrülasyon ile ilişkilidir. Silika tozu ve mineral yağlara maruz kalmak ACPA-pozitif RA için riskin artmasıyla ilişkilidir. Diğer sitrülasyonu tetikleyen faktör enfeksiyöz ajanlar (Epstein-Barr virüs, Porphyromonas gingivalis) olabilir (127).

Vimentine karşı oluşmuş antikorların (anti-Sa) spesifitesi çok yüksek olmasına rağmen sensitivitesi sadece %22-43 olması büyük bir dezavantaj olmuştur. Bang ve arkadaşları, insan fibroblast hücrelerinin yüzeylerinde oksijen strese maruz kalmış antijenik mutasyona uğramış izoform vimentini bulmuşlardır. ELISA yöntemiyle tespit edilen mutasyona uğramış vimentine karşı oluşan antikorlar Anti-mutat sitriline vimentin antikorları (anti-MCV) olarak adlandırılmıştır. Bu izoform vimentin, RA hastalarının sinovyal sıvılarında tespit edilmiştir (128).

AS gibi spondiloartropatiler ile sitriline proteinler arasında olası ilişkiler hakkında çok az veri bulunmaktadır. Ankilozan spondilitte bazı HLA-B27 allel varyantlarının özellikle HLA-B*2705 ve B*2709 sitrülünizasyon ile antijen sunum kapasitelerinin değişebileceği gösterilmiştir (8). AS hastalarında anti-MCV antikor seviyelerinin yüksek olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon - Romatoloji polikliniklerine başvuran; Modifiye New York Kriterleri'ne göre AS tanısı almış 60 hasta, ACR tanı kriterlerine göre RA tanısı almış olan 60 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Tüm bireyler çalışma konusunda aydınlatıldılar ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 16/07/2012 tarihinde çalışmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına onayı alınmıştır.

3.1. Hasta Grubunda Değerlendirilen Klinik Özellikler

AS'in erkeklerde, RA'in kadınlarda daha sık görülme oranından dolayı kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması AS ve RA toplamına göre alınmıştır.

AS olgularının yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, kullandıkları ilaçlar, ekstraartiküler tutulumlar (üveit) açısından sorgulandı. Fizik muayeneleri yapılarak BASMİ değerleri ölçüldü. Hastalardan BASDAİ ve BASFİ sorgulama anketi doldurmaları istenildi.

BASMİ, fonksiyonel kapasiteyi spinal ölçümlerle değerlendiren ve 5 parametreden oluşan bir indekstir (Ek-1). Servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral fleksiyon, modifiye schober ve intermalleoler mesafenin ölçümünden oluşan bu değerlendirmede 0, 1 ve 2 puanlık skorlar kullanılarak, maksimum 10 puanlık bir skora ulaşılabilir (56).

Hastalık aktivitesini ölçmek için BASDAİ kullanıldı (Ek-2). BASDAİ hastalara kolaylıkla uygulanabilen, hastanın son bir haftalık genel durumunu, yorgunluk hissini, aksiyel ve periferik eklemlerdeki ağrının şiddetini, eklemlerin şişlik ve hassasiyetini, sabah tutukluğunun şiddet ve süresini ölçmeye yönelik 6 sorudan oluşan bir değerlendirme aracıdır (57).

Hastaların işlevselliğini değerlendirmek için kullanılan BASFİ, hastaların son bir haftalık günlük yaşamları esnasındaki fonksiyonlarını belirlemek üzere hastalara sorulan 10 soruya verilecek cevabın değerlendirilmesiyle elde edilmektedir (56) (Ek-3). Orijinali İngilizce olarak hazırlanmış olan bu indekste Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği sağlanmıştır (62).

RA olgularının yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, kullandıkları ilaçlar sorgulandı.

Dosyalarından RF değerleri kaydedildi (Hastanemizde Ig M sınıfı RF bakılmaktadır. 0-15 U/ml negatif, 15 üzeri değerler pozitif olarak alınmıştır.). Fizik muayeneleri yapılarak DAS 28 skoru hesaplandı. Hastalardan HAQ sorgulama anketi doldurmaları istenildi.

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

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

formülü ile yapılmaktadır. İnternette bu hesaplamayı yapan özel tip hesap makinesi kullanılarak ölçüm sonucu elde edildi (129).

RA'lı hastalarda özürlülük düzeyi sağlık değerlendirim anketi (Health Assessment Questionnaire-HAQ) ölçeği ile değerlendirildi (Ek-4). HAQ hastalığa spesifik bir ölçektir ve artritten etkilenen 8 fiziksel başlığı değerlendirir. Bunlar; giyinme, doğrulma, yeme, yürüme, kişisel hijyen, uzanma, kavrama ve aktivitedir. Bu konulara ilişkin sorulara verdiği cevaba göre; hiç zorluk olmadan yapabiliyorsa=0, biraz zorlanıyorsa=1, çok zorlanıyorsa=2, yapamıyorsa=3 olarak kabul edilir. Her alt grubun en yüksek skoru toplanarak toplam puanın 8'e bölünmesiyle HAQ puanı belirlenir. HAQ puanı 0 ile 3 arasındadır (130). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği vardır (131).

Kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri kaydedildi.

Tüm olgulardan yaklaşık 5 cc kan alınarak serumları ayrıldı. Anti MCV antikor analizi ELISA metoduyla ORG 548 Anti-MCVkitiyle çalışıldı. (Orgentec Diagnostika, Mainz, Germany). 20 ünite/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler 'Statistical Packages for Social Sciences Version 16.0 for MS Windows' programı ile yapılmıştır. Nominal değişkenlerin birbiri ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için Chi-Square testi kullanıldı. Numerik değişkenler arasındaki ilişkinin saptanması için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Numerik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Grupların yaş ortalaması karşılaştırması oneway testi kullanılarak hesaplandı ve Tukey Post Hoc Testi ile multiple kıyaslama yapıldı. $p<0,05$; anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 60 AS (11 kadın+49 erkek), 60 RA (51 kadın+9 erkek), 50 kontrol grubu (31 kadın+19 erkek) birey alınmıştır. AS, RA ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark mevcut olup AS+RA ve kontrol grubunda cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1. Hasta ve kontrol grubunun kadın ve erkek sayısı.

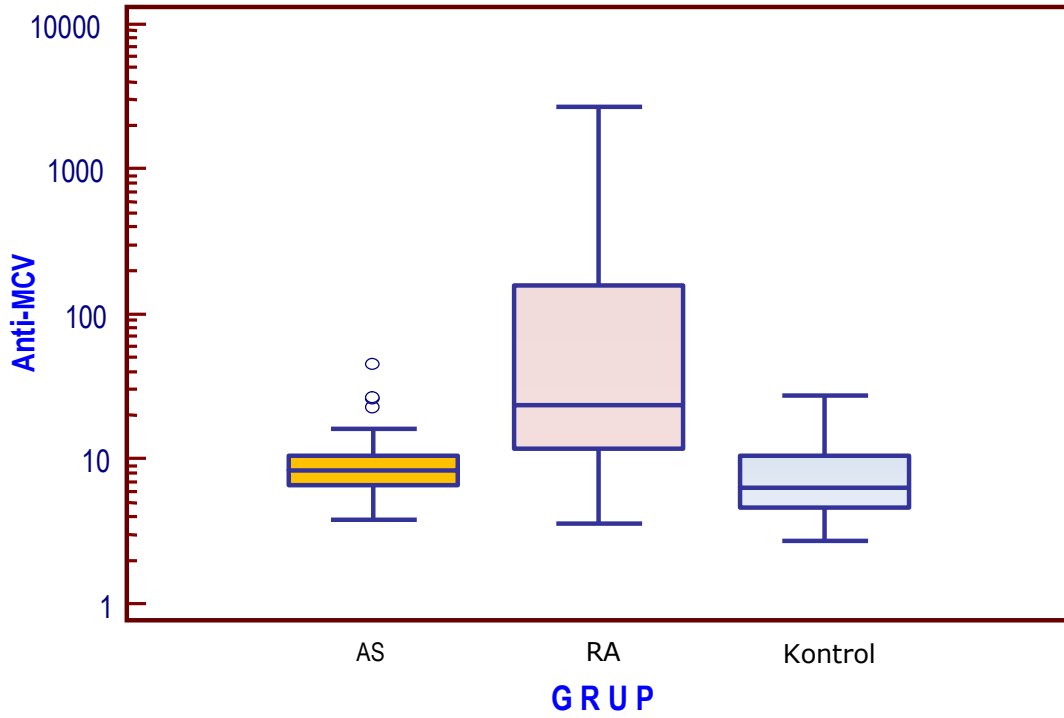
	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam	p
AS	11 (%19)	49 (%81)	60	.000
RA	51 (%85)	9 (%15)	60	
Kontrol	31 (%62)	19 (%38)	50	
AS+RA	62(%52)	58(%48)	120	.217
Kontrol	31(%62)	19(%38)	50	

Çalışmaya alınan AS hastalarının yaş ortalaması 39.42 ± 10.76 yıl, RA hastalarının yaş ortalaması 49.33 ± 12.17 yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması 41.90 ± 13.00 yıl saptandı. AS, RA ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark mevcut olup AS+RA ve kontrol grubunda yaş ortalaması açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

RA ve AS grubunda anti-MCV düzeyleri kontrol grubundan yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Çizelge 4.2.) (Şekil 4.1).

Çizelge 4.2. Hasta ve kontrol grubunun anti-MCV düzeyleri.

	Anti-MCV Düzeyi (U/ml)			P Değeri		
	Ortanca	Minimum	Maksimum	P _(I- II)	P _(I- III)	P _(II- III)
AS _(I)	8,42	3,82	44,97	,000	,006	,000
RA _(II)	23,43	3,60	2706,70			
Kontrol _(III)	6,35	2,70	27,20			



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun anti-MCV seviyelerinin logaritmik dağılımı

AS ve RA grubunda anti-MCV antikor seviyelerinin kadın ve erkek cinsiyetlerine göre kıyaslandığında; hem AS grubunda hem de RA grubunda cinsiyetlere göre anlamlı fark saptanmadı (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. Hasta grubunda cinsiyetlere göre anti-MCV antikor seviyeleri (U/ml).

	Kadın	Erkek	P değeri
	Ortanca (minimum-maksimum)	Ortanca (minimum-maksimum)	
AS	7.73 (4.07-10.96)	9.09 (3.82-44.97)	0.15
RA	18.60 (3.60-2706.70)	193.20 (13.01-737.38)	0.06

AS grubunda, anti-MCV seviyesinin diğer parametrelerle ilişkisini araştırmak için Spearman Nonparametrik korelasyon testi uygulandı. Anti-MCV seviyeleri ile hastalık süreleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.260$). Anti-MCV seviyeleri ile ESH, CRP, BASDAİ, BASFi, BASMi ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. AS hastalarının Anti-MCV düzeyleri ile laboratuvar, klinik parametrelerle ilişkisi.

		Yaş	H. Süre	ESH	CRP	BASDAİ	BASFİ	BASMI
Anti-MCV	r	,158	,260*	,105	,033	-,032	,180	,144
	p	,228	,045	,423	,801	,806	,169	,272

RA grubunda, anti-MCV seviyesinin diğer parametrelerle ilişkisini araştırmak için Spearman nonparametrik korelasyon testi uygulandı. Anti-MCV seviyeleri ile hastalık süresi, ESH, CRP, DAS 28, HAQ skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. (Çizelge 4.5). Anti-MCV seviyeleri ile RF seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. RF pozitif olan hastaların anti-MCV seviyeleri negatif olan hastalardan istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0.000$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.5. RA hastalarının anti-MCV düzeyleri ile laboratuvar, klinik parametrelerle ilişkisi.

		Yaş	H. Süre	ESH	CRP	RF	DAS28	HAQ
Anti-MCV	r	,006	-,117	-,026	-,110	,436**	-,018	-,230
	p	,962	,375	,846	,402	,000	,889	,078

Çizelge 4.6. RF negatif ve pozitif olan hastaların anti-MCV seviyeleri.

	N	Anti-MCV (U/ml)			P değeri
		Ortanca	Minimum	Maksimum	
RF negatif	17	11.91	6.81	100.15	.000
RF pozitif	43	122.72	3.9	2706.70	

AS hastalarında Anti-MCV seviyeleriyle kullandıkları ilaçlar (NSAİİ, metotreksat, sülfasalazin, infliksimab, etanercept, adalimumab), ekstraartiküler tutulum (üveit) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. RA hastalarında anti-MCV seviyeleriyle kullandıkları ilaçlar (NSAİİ, kortikosteroid, metotreksat, sülfasalazin, hidroklorokin, leflunomid, infliksimab, etanercept, adalimumab, ritüksimab) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

AS ve RA hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönden etkileyen ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan inflamatuvar hastalıklardır. Etyolojileri kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik, hormonal ve enfeksiyöz faktörler suçlanmıştır. Bu nedenle her iki hastalıkta da erken tanı ve tedavi önemlidir. RA tanısında radyografik bulgular yanında RF, anti-CCP pozitifliği erken tanıya yardımcı olmaktadır. Ancak, AS erken tanısı için laboratuvar belirteç bulunmamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar ışığında; AS ve RA hastalarında, anti-MCV antikor seviyelerinin belirlemek ve hastalık aktivite parametreleriyle ilişkisini saptamak için bu çalışmayı yaptık.

Anti-sitrüline protein antikorlardan olan anti-CCP ve anti-MCV antikorlarının varlığı özellikle seronegatif RA erken tanısında önemli rol oynamaktadır. Yapılan çeşitli araştırmalarda anti MCV'nin duyarlılığı ve özgüllüğü farklı olarak bildirilmiştir. Bang ve arkadaşları, 1151 RA'lı hasta değerlendirilerek anti-MCV antikoru duyarlılığı %82, özgüllüğü %98, anti-CCP antikoru duyarlılığı %72, özgüllüğü %96 olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada 189 SLE hastasının 43'ünde (%22.8), 68 Primer Sjögren Sendromu hastasının 11'inde (%16.2), 232 sağlıklı kontrolün 4'ünde (%1.7) anti-MCV antikoru pozitif bulmuşlardır (7). Poulsom H. ve ark. anti MCV'nin duyarlılığını yerleşmiş hastalığı olan (hastalık süresi>2 yıl) 68 ve erken RA tanısı olan (hastalık süresi <2 yıl) 24 hastayla değerlendirmişlerdir. Özgüllüğü değerlendirmek için toplam 92 RA hastası, 50 sağlıklı kontrolle ve diğer konnektif doku hastalıklarından (50 SLE, 50 Sjögren ve 50 skleroderma) 150 hasta ile birlikte analiz edilmiştir. Yerleşmiş hastalığı olanlarda anti MCV'nin duyarlılığı %81 (55/68), erken RA hasta grubunda anti MCV duyarlılığı %92 (22/24) saptanmış. Bu iki verinin kombinasyonunda RA'da anti MCV duyarlılığı %82 hesaplanmış. Kontrol grubu olan diğer hastalarda SLE'de %14 (7/50), Sjögren Sendromunda %24 (12/50), Skleroderma'da %16 (8/50) anti MCV pozitifliği saptanmış. Yalnızca 1 sağlıklı kontrolde sınırda anti MCV (+) saptanmıştır. Sonuç olarak RA için Anti MCV'nin özgüllüğü %87 olarak hesaplanmıştır (132). Dejaco ve ark. 164 RA hastası ve RA dışında romatizmal hastalık, osteoartrit ve inflamatuvar hastalığı olmayan kişilerden oluşan 467 kişilik

kontrol grubunda Anti CCP ve Anti MCV'nin duyarlılık ve özgüllüğünü araştırmışlardır. Çalışmalarında Anti MCV'nin duyarlılığını %69.5, özgüllüğünü %90.8, Anti CCP'nin duyarlılığını %70.1, özgüllüğünü ise %98.7 olarak bildirmişlerdir. Anti MCV'nin RA tanısında Anti CCP ile kıyaslanabilecek kadar duyarlı olduğu ancak yine de özgüllüğünün daha yüksek olması nedeniyle Anti CCP'nin tanısasal olarak daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (133). Mathsson L ve arkadaşları, 273 erken RA hastası ile yaptıkları çalışmada Anti MCV'nin duyarlılığını %70.7, özgüllüğünü %95 saptamışlardır. Aynı hasta grubunda Anti CCP'nin duyarlılığı %57.9, özgüllüğü %96 bulunmuştur. Ayrıca Anti MCV'nin Anti CCP'ye kıyasla hem hastalık aktivitesi hem de radyolojik progresyonla daha fazla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda Anti MCV duyarlılığı ortalama %30-%85, özgüllüğü ise %80-%90 arasında olduğu bildirilmiştir (134). Wagner ve arkadaşları 193 RA ve 332 sağlıklı kontrol grubunda anti-MCV ve anti-CCP seviyelerini belirleyerek özgüllük ve duyarlılığı hesaplamışlardır. Anti-MCV duyarlılığı %71.5 özgüllüğü %81.3 ve anti-CCP duyarlılığı %69.4 özgüllüğü %97.6 saptamışlardır. Seronegatif RA hastalarında anti-MCV'nin anti-CCP daha fazla duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir (135). Çalışmamızda 60 RA'lı hastanın 32'sinde (%53.3) anti-MCV antikoru pozitif saptandı. (median değeri:23.43 aralık: 3.60- 2706.70). Elli sağlıklı kontrol grubundan 1 kişide anti-MCV düzeyi cut off düzeyine yakın pozitif saptandı (27.2 U/ml). Çalışmanın sonucunda anti-MCV duyarlılığı ortalama %53.3, özgüllüğü ise %98 olarak hesapladık. Çalışmamızda ekonomik nedenlerden dolayı anti-CCP düzeylerine bakılamadığı için anti-MCV'nin duyarlılık ve özgüllüğünün anti-CCP'den daha yüksek olup olmadığını değerlendiremedik.

RA hastalarında anti-MCV seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki çalışmalarda araştırılmıştır. Bang ve arkadaşları anti-MCV seviyeleri ile DAS 28 skorlarının istatistiksel anlamlı ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bunun aksine anti-CCP seviyeleri ile orta derecede hastalık aktivitesi ile yüksek hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (7). Boire ve arkadaşları erken poliartritli hastaları 30 ay takip etmişlerdir. Anti-MCV antikorlarının bulunduğu RF ve anti-ccp antikorlarının bulunmadığı hastalarda daha hızlı ve daha şiddetli eklem hasarının bulunduğunu saptamışlardır (136).

Innala ve arkadaşları anti-MCV pozitif hastaların anti-CCP pozitif hastalara kıyasla ESH, şiş eklem sayısı, DAS 28 ile belirlenen hastalık aktivitelerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ancak radyolojik progresyonun belirlenmesi açısından Anti CCP ile benzer olduğunu vurgulamışlardır (137). Wagner ve arkadaşları, RA hastalarında anti-MCV antikorları ile DAS 28 skorlarını ilişkili bulmuşlardır. ESH, CRP ile ilişki saptamamışlardır. 135).Ursum ve ark.162 erken artrit hastasını (123 RA, 39 andiferansiye artrit) 2 yıl takip etmişler ve anti-MCV düzeyleriyle DAS28, CRP ilişkisini araştırmışlardır. İkinci yılda anti-MCV pozitif erken artrit hastalarının radyolojik erozyon skorlarının, ESH, CRP değerlerinin anti-MCV negatif erken artrit hastalarından daha yüksek olduğu saptamışlardır. İki yıl boyunca DAS28 ve anti-MCV düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir (138). Biz çalışmamızda, anti-MCV titreleri ile ESH, CRP, DAS 28, HAQ skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık. Çalışmaya aldığımız hastalar DMARD tedavisi almaktayken anti-MCV seviyelerine baktık. Hastaların hastalık aktivitelerinin düşük olması nedeniyle ilişki saptamamış olabiliriz. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası anti-MCV düzeylerine bakılarak hastalık aktivite belirteçleriyle değerlendirme yapamamış olmamız bu çalışmanın eksik yönü oldu.

Wagner ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada RF pozitif olanlarda negatif olanlara göre anti-MCV düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır. Benzer şekilde bizde çalışmamızda anti-MCV titreleri ile RF seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki; anti-MCV seviyeleri RF pozitif olan hastalarda negatif olan hastalara göre daha yüksek saptadık.

Ayrıca Wagner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anti-MCV duyarlılık ve özgüllüğünde erkek ve kadınlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptamamışlardır (135). Bizde çalışmamızda anti-MCV değerleriyle cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık, ancak; hem RA hem de AS hastalarında anti-MCV düzeylerinin erkeklerde yüksek olması dikkat çekici olmuştur. Bu bulgular daha büyük kohort çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Syversen ve ark. anti-MCV'nin prognostik değerini araştırmak için 238 RA hastasını 10 yıl izledikleri çalışmada anti-MCV pozitifliğinin eklem hasarının belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca artan anti-MCV titreleri ile radyolojik progresyonun arttığını bu yüzden sadece anti-MCV'nin varlığı değil titresinin de

önemli olduğunu vurgulamışlardır (139). Bu çalışmada hem RA hem de AS'de radyolojik progresyonla anti-MCV seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmemiş olmamız çalışmanın eksik yönü oldu.

Literatürü incelediğimizde; anti-MCV antikor varlığının sadece romatoid artritte değil diğer inflamatuvar hastalıklarda da pozitif olabileceğini vurgulayan çalışmalar olduğunu belirledik. Damjanovska ve arkadaşları, 917 artrit (566 RA 99 PsA, 72 SPA, 38 reaktif artrit, ve diğerleri) hastasında anti-MCV ve anti-CCP antikor seviyeleri araştırmıştır. Anti-MCV seviyeleri RA hastalarının %62'inde, non-RA artritlerde %13.9-19.4 (SPA %13.9'ında, PsA %15.2) pozitif saptanmıştır (140). Beltrami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; inflamatuvar olaylara sitrülasyon posttranslasyonel modifikasyonun eşlik ettiğini ve bu modifikasyonun antijen sunumunu nasıl etkilediğinin açıkça bilinmediğini belirtmişlerdir. AS'de bazı HLA-B27 allel varyantlarının özellikle HLA-B*2705 ve B*2709 sitrüllinizasyon ile antijen sunum kapasitelerinin değişebileceği gösterilmiştir (8). Bodnar ve ark., 43 AS ve 44 sağlıklı kontrolde anti-MCV seviyelerini araştırmışlardır. 16 AS'li hastada (%37) anti-MCV antikorlarını pozitif saptamışlardır. Kontrol grubunda pozitif saptamamışlardır. (Median değeri 17.3 U/ml, aralık:8.3-31.5 U/ml) anti-MCV pozitifliği ile ESH ilişkili olduğunu saptamışlardır ve AS'de anti-MCV seviyelerinin yeni biyolojik belirteç olabileceği sonucuna varmışlardır (3). Bizde çalışmamıza 60 AS'li hastayı dahil ettik. Altmış AS'li hastanın 4'ünde (%6.6) anti-MCV antikoru pozitif saptandı (median değeri: 8.42 aralık: 3.82- 44.97). Anti-MCV titreleri kıyaslandığında sağlıklı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Çalışmanın sonucunda AS için Anti MCV duyarlılığı ortalama %6.6, özgüllüğü ise %98 olarak hesaplandı. Bodnar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi çalışmamızda anti-MCV düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptadık. Ancak; cut off değeri 20 U/ml ve üzeri pozitif kabul edildiğinde Bodnar ve arkadaşları 43 hastanın 16'ında (%37) çalışmamızda ise 60 hastanın 4'ünde (%6.6) pozitif saptandı. Bu oranlar nedeniyle AS erken tanısı için Anti-MCV seviyelerine bakılmasının yararlı olamayacağı kanısındayız. Anti-MCV seviyeleri ile ESH, CRP, BASDAİ, BASFi, BASMI ve ekstrartiküler tutulum arasında ilişki saptanmadı. Bu RA hastalarında olduğu gibi AS hastalarının da tedavi altında olmalarından kaynaklanabilir.

Yapılan çeşitli araştırmalar anti-MCV titrelerinin tedavi sonrası klinik yanıtla korele olarak azaldığını göstermektedir. Mathson ve ark., anti-MCV titrelerinde tedavi ile düşüş saptadıklarını ve bu düşüşün sülfasalazin veya auranofin ile tedavi edilen hastalarda metotreksat ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (141). Roland ve ark., infliksimab ile tedavi edilen 23 hastayı 6, 12, 18 ve 24. aylarda tedavi ile anti-MCV ve anti-CCP titrelerindeki değişimi saptamak amacıyla izlemişler. Başlangıçta anti-MCV titrelerinin DAS28 ile korele olmadığını ancak 18 ve 24. aylardaki takiplerinde anti-MCV titrelerinin anlamlı olarak azaldığını ve bu azalmanın DAS28 yanıtı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Anti-ccp titrelerindeki azalmanın sadece 24. ayda görüldüğünü bildiren araştırmacılar anti-MCV'nin anti-CCP'ye göre daha hızlı düşüş göstermesi nedeniyle infliksimab tedavisini monitörize etmek için anti-MCV'nin anti-CCP'den daha kullanışlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (142). Çalışmaya dahil ettiğimiz AS ve RA hastalarının tedavi almaktayken anti-MCV seviyelerini inceledik. Anti-MCV seviyeleri ile kullandıkları ilaçlar arasında ilişki saptamadık. Tedavi ile anti-MCV titrelerindeki değişikliği arştırmadık. Ayrıca; anti-MCV seviyeleri ile kullanılan ilaçların türü arasında farklılık (biyolojik veya nonbiyolojik) olup olmadığını belirleyecek kadar hasta sayısı yeterli değildi.

Tedavi ile belki de anti-MCV seviyelerini başlangıçtan daha düşük saptamış olabiliriz. AS ve RA hastalarında anti-MCV seviyelerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip eden ve tedavi ile ilişkisinin olup olmadığını inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Son yıllarda gündemde olan sitrülinlenmiş proteinlere karşı gelişen ve hem RA hem de AS patogenezinde rolü olan, anti-MCV antikorları erken tanıda ve prognozun öngörülmesinde kullanılabilirliği üzerinde yoğun çalışmalar yapılan otoantikorlardır. Çalışmamızda hem RA hem de AS hastalarında anti-MCV antikor seviyelerini ve klinik parametrelerle ilişkisini araştırdık.

Çalışmamızın sonucunda;

1. RA hastalarının anti-MCV seviyeleri, AS ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Cut off değerine göre bakıldığında; 60 RA'lı hastanın 32'sinde (%53.3) anti-MCV antikor pozitif saptandı. Anti MCV duyarlılığı ortalama %53.3, özgüllüğü ise %98 olarak hesaplandı. Klinik parametrelerden sadece RF ile ilişkili bulundu.
2. AS hastalarının anti-MCV seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Cut off değerine göre bakıldığında; 60 AS'li hastanın 4'ünde (%6.6) anti-MCV antikor pozitif saptandı. AS için anti-MCV duyarlılığı ortalama %6.6, özgüllüğü ise %98 olarak hesaplandı. Anti-MCV seviyeleri ile klinik parametreler arasında ilişki saptanmadı.

7. ÖZET

ANKİLOZAN SPONDİLİT VE ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA ANTI-MCV ANTİKOR SEVİYELERİ

Ankilozan spondilit (AS) ve romatoid artrit (RA), hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan romatizmal hastalıklardır. Bu nedenle her iki hastalıkta da erken tanı ve tedavi önemlidir. Sitrüline vimentine karşı oluşmuş antikorların (anti-MCV), RA’de seviyelerinin yüksek olduğuna dair çalışmalar bulunmasına rağmen AS’de seviyelerinin yüksek olduğuna dair az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, AS ve RA hastalarında anti-MCV antikor seviyelerini belirlemek ve hastalık aktivitesi parametreleriyle ilişkili olup-olmadığını saptamak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Çalışma grupları 60’ar olgudan oluşan AS, RA ve 50 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. ELİSA yöntemiyle anti-MCV antikor seviyeleri ölçüldü. AS’de ESH, CRP, BASDAİ, BASFi, BASMI, ekstrartiküler tutulum ile, RA’de ESH, CRP, RF, DAS 28, HAQ skorlarıyla ilişkisi araştırıldı.

RA hastalarının anti-MCV seviyeleri, AS ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Altmış RA’lı hastanın 32’sinde (%53.3) anti-MCV antikoru pozitif saptandı. Anti MCV duyarlılığı ortalama %53.3, özgüllüğü ise %98 olarak hesaplandı. Klinik parametrelerden sadece RF ile ilişkili bulundu. AS hastalarının anti-MCV seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Altmış 60 AS’li hastanın 4’ünde (%6.6) anti-MCV antikoru pozitif saptandı. AS için anti- MCV duyarlılığı ortalama %6.6, özgüllüğü ise %98 olarak hesaplandı. Anti-MCV seviyeleri ile klinik parametreler arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak anti-MCV seviyelerinin özgüllüğü yüksek olmasına rağmen RA ve AS’de duyarlılığı düşük saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit, Anti-MCV.

8. ABSTRACT

THE LEVEL OF ANTI-MCV ANTIBODY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA) are rheumatologic diseases which disturb quality of life and cause severe morbidity and mortality. For this reason, early diagnosis and treatment are important for both of these diseases. There are many studies showing elevated serum levels of antibodies against citrullinated vimentin (anti-MCV ab) in RA patients but, much is not known about levels of anti-MCV antibodies in AS. That's way we designed this study to measure the anti-MCV antibody levels in the RA and AS patients and explore whether it is associated with disease activity or not.

The study groups consisted of 60 AS, 60 RA patients and 50 healthy controls. The anti-MCV ab levels were measured by ELISA method. The relations between anti-MCV ab levels and various laboratory and disease activity parameters like ESR, CRP, BASDAI, BASFI, BASMI, extraarticular findings in AS and ESR, CRP, RF, DAS 28, HAQ score in RA were evaluated.

The anti MCV antibody levels of RA patients were found to be significantly higher than AS patients and the control group. Anti MCV antibody were positive in 32 of 60 RA patients. The sensitivity and spesifity of the anti –MCV antibody levels were 53,3% and 98% in RA patients respectively. Only RF is found to be correlated with Anti –MCV antibody levels among the clinical parameters. Anti MCV levels in AS patient were significantly higher than control group and anti MCV antibody were positive in 4 of 60 AS patients. The sensitivity and the spesifity of anti MCV antibody for AS were 6.6% and 98% respectively. No correlations could be found between anti MCV antibody levels and clinical parameters.

In conclusion, although the anti MCV antibody levels are highly spesific for RA and AS, it has a low sensitivity.

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

9. KAYNAKLAR

1. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:442-52.
2. Firestein GS. Romatoid Artrititi Etiyoloji ve Patogenezi. Çeviri Seçkin B, Başaran P. Kelley Romatoloji. Yedinci baskı. Güneş Kitabevi Ankara 2006; 996-1042.
3. Bodnar N, Szekanecz Z, Prohaszka Z. Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65kDa heat shock protein (anti-hsp65): New biomarkers in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011.
4. Eriksson JE, Dechat T, Grin B. Introducing intermediate filaments: from discovery to disease. *J Clin Invest* 2009; 119: 1763-71.
5. Migliorini P, Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C. The immune response to citrullinated antigens in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 561-4.
6. Van Steendam K, Tillemann K, Deforce D. The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 830-7.
7. Bang H, Egerer K, Gauliard A. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2503-11.
8. Beltrami A, Rossmann M, Fiorillo MT. Citrullination-dependent differential presentation of a self-peptide by HLA-B27 subtypes. *J Biol Chem* 2008; 283: 27189-99.
9. Sivrioğlu K. Ankilozan Spondilitte Sınıflama, Etiyopatogenezi ve Değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51(Özel Ek B): 44-50.
10. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001; 28(10): 2283-8.
11. Arasıl T. Ankilozan Spondilit. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Kitabevi 2000; Cilt 2: 1577-89.
12. Baeten D. Spondyloarthropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5th ed. Elsevier Limited, Philadelphia 2011; 1135-9.

13. Glant TT, Mikecz K, Arzoumanian A, Poole AR. Proteoglycan-induced arthritis in BALB/c mice. Clinical features and histopathology. *Arthritis Rheum* 1987; 30(2): 201-12.
14. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Aqbaba S. Zur epidemiologische rheumatischer syndrome in der Türkei. *Z Rheumatol* 1977; 36: 294-8.
15. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(4): 268-70.
16. Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9): 1135-41.
17. Ricci-Vitiani L, Vacca A, Potoicchio I, Scarpa R, Bitti P, Sebastiani G, et al. MICA gene triplet repeat polymorphism in patients with HLA-B27 positive and negative ankylosing spondylitis from Sardinia. *J Rheumatol* 2000; 27(9): 2193-7.
18. McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M. The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27. *J Rheumatol* 1999; 26(5): 1110-6.
19. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J, Fernandez Sanchez JA, Lopez-Vazquez A, Rodriguez Perez A, López-Larrea C. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001; 28(6): 1288-93.
20. Brown MA, Kennedy LG, Darke C, Gibson K, Pile KD, Shatford JL, et al. The effect of HLA-DR genes on susceptibility to and severity of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(3): 460-5.
21. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40(10): 1823-8.
22. Calin A, Marder A, Becks E, Burns T. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. *Arthritis Rheum* 1983; 26(12): 1460-4.
23. Brown MA, Edwards S, Hoyle E, Campbell S, Laval S, Daly AK, et al. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* 2000; 9(11): 1563-6.
24. Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, et al. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001; 68(4): 918-26.

25. Zhang G, Luo J, Bruckel J, Weisman MA, Schumacher HR, Khan MA, et al. Genetic studies in familial ankylosing spondylitis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2246-54.
26. Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* 1993; 20(11): 1900-4.
27. Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthrit Rheum* 2000; 43(6): 1353-5.
28. Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* 1999; 354(9191): 1687-90.
29. Miceli-Richard C, Said-Nahal R, Breban M. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis. *Lancet* 2000; 355(9209): 1097-8.
30. Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* 2003; 30(9): 2054-8.
31. Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J, Calin A. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2004; 31(9): 1775-8.
32. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum* 1995; 38(11): 1547-54.
33. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG, Rowland-Jones SL, Colbert RA. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999; 163(12): 6665-70.
34. Luthra-Guptasarma M, Singh B. HLA-B27 lacking associated beta2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett* 2004; 575(1-3): 1-8.
35. Tsai WC, Chen CJ, Yen JH, Ou TT, Tsai JJ, Liu CS, Liu HW. Free HLA class I heavy chain-carrying monocytes--a potential role in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2002; 29(5): 966-72.
36. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991; 18(10): 1542-51.

37. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(4): 499-505.
38. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNF- α and IFN gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(1): 36-42.
39. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68; ii1-ii44.
40. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, and Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(Suppl 3): iii8–iii18.
41. Kabasakal Y. Ankilozan Spondilitte Klinik Bulgular ve Tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3(25): 20-9.
42. Ritchlin C. Newer therapeutic approaches: spondyloarthritis and uveitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32(1): 75-90, viii.
43. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2005; 72(6): 496-502.
44. Montenegro, Viviane MD; Monteiro, Renato C. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(4): 265-72.
45. Khan MA, Braun WE, Kushner I. Comparison of clinical features of HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 909–12.
46. Çeliker R. Ankilozan spondilit: Klinik özellikleri. *Romatizma* 2000; 15(1): 15-21.
47. Çoğalgil Ş, Cerrahoğlu L, Şenel K. Ankilozan spondilit erken tanısında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması. *Romatol Tıp Rehab* 1998; 9(1): 10-14.
48. Battafarano DF, West SG, Rak KM, Fortenbery EJ, Chantelois AE. Comparison of bone scan, computed Tomography and magnetic resonans imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 1993; 23: 161-76.
49. Uzun Ü, Uçan H, Bodur H. Ankilozan spondilitli olgularda osteoporozun kemik mineral dansitometresi ile değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1998; 9(4): 230-3.
50. Kerr HE, Sturrock RD. Clinical aspects, outcome assessment, disease course and extra-articular features of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 235-7.
51. Ryall NH, Hellivell PS. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews in Physical Medicine and Rehabilitation* 1998; 10(3): 265-301.

52. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4): 361-8.
53. Healy PJ, Helliwell PS. Classification of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 1218-27.
54. Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 1218-27.
55. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; in press.
56. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21(9): 1694-8.
57. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2286-91.
58. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(9): 878-82.
59. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21(12): 2281-5.
60. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2005; 25(4): 280-4.
61. Karatepe AG, Akkoc Y, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. The Turkish versions of the Bath Ankylosing Spondylitis and Dougados Functional Indices: reliability and validity. *Rheumatol Int* 2004; Jul 10 (e-pub) DOI: 10.1007/s00296-004-0481
62. 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(1): 41-7.
63. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. Evaluation of the Turkish version of the Dougados functional index in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005; 25(5): 368-72.

64. Bodur H, Sivas F, Yılmaz Ö, Özgöçmen S, Günaydın R, Kaya T, Ataman Ş, et al. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Ankilozan Spondilit Ulusal Tedavi Önerileri. Turk J Rheumatol 2011; 26(3): 173-86.
65. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. Ann Rheum Dis 2001; 60(1): 36-42.
66. Maksymowych WP, Kane KP. Bacterial modulation of antigen processing and presentation. Microbes Infect 2000; 2(2): 199-211.
67. Keystone EC. Tumor necrosis factor-alpha blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2001; 27(2): 427-43.
68. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. Science 2002; 31; 296(5573): 1634-5.
69. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. N Engl J Med 1997; 10; 336(15):1066-71.
70. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, Kavanaugh A, Fleischmann R, Mease P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008; 67: Suppl 3:iii2-25.
71. Ertenli İ, Kalyoncu U. Anti-TNF Ajanlar Genel Bakış, Temel Farklılıklar. Türkiye Klinikleri İmmunoloji-Romatoloji Özel Sayısı 2009; 2(1): 56-62.
72. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. In: Beyazova M ve Gökçe- Kutsal Y eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, cilt 2, Ankara: Güneş Kitabevi 2000; 1549-76.
73. Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid Artrit. Tüzün F, Eryavuz M. Akarırmak Ü (eds). Hareket Sistemi Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1997; 85-98.
74. Akkoc N, Akar S. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey. Clin Rheumatol 2006; 25: 560-1.
75. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. Clin Rheumatol 2005; 24: 212-4.
76. Maddison PJ, Isenberg DA. Oxford Textbook of Rheumatology. New York, Oxford University Press 1998; 983-99.
77. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1987; 30: 1205-13.

78. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds). *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition 2000; 192-222.
79. Inotai A, Rojkovich B. Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011 Jan 18.
80. Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, Symmons D, Silman A: Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 757-62.
81. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Schreuder GM, D'Amato J, et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a followup study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 822-30.
82. Lipsky P. Rheumatoid arthritis. In: Braunwald E, Fauci A, Isselbacher K, Kasper D, Hauser S, Longo D (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*; 16th ed., McGraw-Hill 2004; 1968-77.
83. Carty S, Snowden N and Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 46-9.
84. Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of Rheumatoid arthritis. *Arthritis and Allied Conditions*. Ed. Kopman WJ, McCarty DJ. 13th. Ed. Vol.1, Williams-Wilkins Comp 1997; 979-93.
85. Peter E. Lipsky Romatoid Artrit. *Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe* 2000; 1928-37.
86. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenezi, Epidemiyoloji Klinik ve Laboratuvar Bulgular. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul* 2002; 422-49.
87. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 845-51.
88. Kumar V, Cotran RS, Robbins SJ. Robbins Basic Pathology. Türkçe 7. Edition 2003; 136-9.
89. Fresko I. Romatoid artrit etiyoloji ve patogenezi. *T Klin İmmünol Romatol* 2006; 2(25): 7-11.

90. Albani S, Carsan DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis and allied conditions. Kopman WJ, Mc Carty DJ, ed 13th ed. Williams-Wilkins Comp 1997; 152; 979-93.
91. Sack U, Kinner R, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993; 13: 45-51.
92. Özsoy MH, Altinel L, Başarır K, Çavuşoğlu AT, Dinçel VA, Romatoid artritte eklem hastalığı patogenezi TOTBİD Dergisi 2006; 5; 3-4: 101-10.
93. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002, 29 Suppl 65: 39-43.
94. Bresnihan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol* 1999, 26(3): 717-9.
95. Burmester GR, Stuhlmuller B, Keyszer G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid arthritis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum* 1997; 40: 5-18.
96. Firestein GS. Romatoid artrit klinik özellikleri In: Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, eds. *Textbook of Rheumatology*. 7th edition (Türkçe 1. Baskı) Ankara Güneş Kitabevi 2006; 1043-79.
97. Ertenli İ. Romatoid Artrit. Romatizmal Hastalıklara Giriş 2000; 97-101.
98. O'Dell JR. Romatoid artrit. Imboden J, Hellmann DB, Stone JH eds. *Current romatoloji tanı ve tedavi*. Birinci baskı 2006, Ankara Güneş Kitabevi 2006; 145-56.
99. Gümüşdiş G. Romatoid artrit. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G, eds *Klinik Romatoloji Güven Kitabevi İzmir* 2003; 169-93.
100. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
101. Hamuryudan V. Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No: 34, Nisan 2003; 19-29.
102. Zendman AJW. Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(1): 20-5.
103. Baum J, Zwiilich SH, Ziff M. Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. Lea and Febiger, Philadelphia 1993; 841-60.
104. Hamuryudan V. Romatolojik Hastalıklar Sempozyum Dizisi No: 34 Nisan 2003; 19-29.
105. Arnett FC. Edworthy SM. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the classification of rheumatoid arthritis *Arthritis and Rheumatism* 1988; 31(3): 315-24.

106. Aletaha D, eogi T. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative Arthritis & Rheumatism 2010; 62(9): 2569–81.
107. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. Arthritis Rheum 2002; 46: 328-46.
108. Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, Johnson DA, O'Dell R, Robbins ML. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 328–46.
109. Saag K, Konhne R, Cadwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmermann B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. Am J Med 1994; 96: 115-23.
110. Cecilia P, Chung S, Anthony S. Corticosteroids Updated 2003. specialist in care & Research.
111. Sewierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Pharmacol Rep 2006; 58(4): 473-92.
112. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 2005; 65(13): 1825-49.
113. Conagan PG, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and d-penicillamine. Curr Opin Rheumatol 1995; 7: 167-73.
114. Yurdakul S. Uzun Etkili İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, Ankara 2002; 80-7.
115. Rynes RI. Antimalarial Drugs. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders C 2001; 859-67.
116. Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. Acta Reumatol Port 2006; 31(3): 215-24.
117. Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(25): 52-9.
118. Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL. Cyclosporin A in severe treatment refractory rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1988; 109: 863-9.
119. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis 2008; 67: iii2-iii25.

120. Cohen S, Hurd E, Cush J. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptör antagonist. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
121. Bresnihan B, Alvaro-Garcia JM, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1999; 41: 2196-204.
122. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2008; 59(6): 762–84.
123. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherer Y, Kremer J. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1114-23.
124. Eckes B, Dogic D, Colucci-Guyon E, Wang N, Maniotis A Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblasts *J Cell Sci* 1998; 111 (Pt 13): 1897-907.
125. Henrion D, Terzi F, Matrougui K, Duriez M, Boulanger CM. Impaired flow-induced dilation in mesenteric resistance arteries from mice lacking vimentin *J Clin Invest* 1997; 1; 100(11): 2909–14.
126. Tilleman K, Van Steendam K, Cantaert T, De Keyser F, Elewaut D, Deforce D. Synovial detection and autoantibody reactivity of processed citrullinated isoforms of vimentin in inflammatory arthritides. *Rheumatology* 2008; 47: 597-604.
127. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to Citrullinated Proteins in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rev Immunol* 2008; 26: 651–75.
128. Van Steendam K, Tilleman K, Deforce D. The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011; 50: 830-7.
129. DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html).
130. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137-45.
131. Küçükdeveci AA, Şahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004; 15; 51: 14-9.

132. 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.
133. Dejaco C, Klotz W, Larcher H. Diagnostic Value of Antibodies Against a Modified Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: R119.
134. Mathsson L, Mullazehl M, Wick MC. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 36-45.
135. Wagner E, Skoumal M, Bayer PM, Klaushofer K. Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009; 29(11): 1315-21.
136. Boire G, Cossette P, Brum-Fernandes AJ. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 592-603.
137. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C. Antibodies Against Mutated Citrullinated Vimentin Are a Better Predictor of Disease Activity at 24 Months in Early Rheumatoid Arthritis Than Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptides. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35(6): 1002-8.
138. Ursum J, Nielen MM, van Schaardenburg D, van der Horst AR, van de Stadt RJ et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(1): R12. Epub 2008 Jan 28.
139. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 345-51.
140. Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EW, Stoeken-Rijsbergen G, van der Voort EI, Toes RE, et al. Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4): 730-2. Epub 2009 May 17.
141. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC. Antibodies Against Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis- higher Sensitivity and Extended Prognostic Value Concerning Future Radiographic Progression as Compared With Antibodies Against Cyclic Citrullinated peptides, *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58: 36-45.
142. Roland PN, Mignot SG, Bruns A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10: R142 (doi:10.1186/ar2570)

10. EKLER

EK 1. Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) (49).

SKOR	1	2	3
Servikal rotasyon	>70°	20°-70°	<20°
Tragus –duvar uzaklığı	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Lomber fleksiyon	>4 cm	2–4 cm	<2 cm
Lomber lateral fleksiyon	>10 cm	5–10 cm	<5 cm
İntermalleolar mesafe	>100 cm	70–100 cm	<70 cm
Toplam Skor (5-15)			

EK 2. Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI).

Adı-Soyadı:

Tarih:

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

ÖRNEK:



1.Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



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



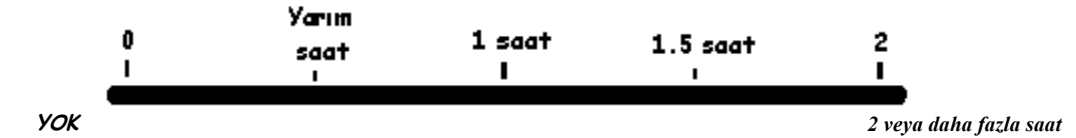
4.Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



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



6.Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



EK 3. Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI).

Adı-Soyadı:

Tarih:

BASFI

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

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

ÖRNEK:



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



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



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



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



5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak



6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak



7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak



8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak



9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)



10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak



EK 4. HAQ Sağlık Değerlendirim Anketi (Health Assessment Questionnaire).

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

Aşağıdakileri yapabilir misiniz?

AKTİVİTELER	Hiç zorluk olmadan	Biraz zorluk ile	Çok zorlanarak	Yapamam
1- GİYİNME-GENEL BAKIM • Kendi kendine giyinme (Ayakkabı bağlama ve düğme ilikleme) • Saçını yıkama				
2- OTURUP/KALKMA • Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma • Yatağa yatıp kalkmak				
3- YEMEK YEME • Bıçakla et kesmek • Dolu bir bardağı ağza götürmek • Açılmamış karton bir süt kutusunu açmak				
4- YÜRÜYÜŞ • Düz bir yolda yürümek • Beş basamak çıkıp inmek				
5- HİJYEN • Tüm vücudu yıkayıp kurulayabiliyor mu? • Banyo yapabiliyor mu? • Tuvalete gidip gelebiliyor mu?				
6- UZANMA • Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu? • Yerde bulunan bir giysiyi eğilip alabiliyor mu?				
7- KAVRAMA • Araba kapılarını açabiliyor mu? • Daha önce açılmamış kavanoz kapağını açabiliyor mu? • Muslukları açıp kapatabiliyor mu?				
8- DİĞER AKTİVİTELER • Evin dışındaki işleri örneğin alışveriş yapabiliyor mu? • Arabaya binip inebiliyor mu? • Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu? • Ufak tefek bahçe işleri yapabiliyor mu?				