



T. C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİYE ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT, ANKİLOZAN SPONDİLİT VE PSÖRİYATİK ARTRİTTE
İNFLAMASYON GÖSTERGESİ OLARAK SERUM AMİLOİD A

UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeliha Bilge DAĞLI GÖÇENER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU

ANTALYA

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR LİSTESİ	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Etiyopatogenezi:	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Ekonomi	4
2.1.3. Patofizyolojisi	4
2.1.4. Klinik	6
2.1.5. Tanı	7
2.1.6. Tedavi	10
2.2. Ankilozan Spondilit	12
2.2.1. Tarihçe	12
2.2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans	12
2.2.3. Genetik	13
2.2.4. Etiyoloji ve Patogenez	14
2.2.5. Klinik	14
2.2.6. Tanı	15
2.2.7. Fonksiyonel Durum ve Aktivite Değerlendirmesi	17
2.2.8. Tedavi	18
2.2.9. Prognoz	20
2.3. Psöriatik Artrit (PsA)	20
2.3.1. Tarihçe	20
2.3.2. Epidemiyoloji	20
2.3.3. Patogenez	21
2.3.4. Klinik	23
2.3.5. Tanı	25
2.3.6. Tedavi	26
2.3.7. Prognoz	27
2.4. Akut Faz Reaktanları	27
2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)	28
2.4.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)	29
2.4.3. Serum Amiloid A (SAA),	30
3. MATERYAL VE METOT	31
4. BULGULAR	33
4.1. Tüm grup	34
4.2. Romatoid artrit	35
4.3. Ankilozan Spondilit	36
4.4. Psöriatrit Artrit	37

5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 2. 1. RA'da eklem dışı tutulumlar	7
Tablo 2. 2. 2010 Amerikan Romatoloji Koleji / Avrupa Birliği'ne Karşı	9
Tablo 2. 7. Akut faz reaktanları.....	28
Tablo 4. 1. Grupların yaş, cinsiyet, ESR, CRP ve SAA'nın 0, 3 ve 6. aylardaki düzeylerin karşılaştırılması	34
Tablo 4. 2. SAA düzeylerinin zaman içindeki değişimi.....	35
Tablo 4. 3 Tüm grupta SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR ve CRP ile arasındaki ilişki.....	35
Tablo 4. 4. RA grubunda yaş, cinsiyet, ESR, CRP ve SAA 0, 3 ve 6. aylardaki SAA düzeylerin tedavi ile karşılaştırılması	35
Tablo 4. 5. RA grupta SAA düzeylerinin zaman içindeki değişimi	36
Tablo 4. 6. RA grupta düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR, CRP ve hastalık şiddeti ile arasındaki ilişki	36
Tablo 4. 7. AS'li grupta yaş, cinsiyet, ESR, CRP ve SAA 0, 3 ve 6. aylardaki SAA düzeylerin tedavi ile karşılaştırılması.....	37
Tablo 4. 8. AS'li grupta SAA düzeylerinin zaman içindeki değişimi	37
Tablo 4. 9. AS'li grupta düzeyinin 0., 3. ve 6 ay SAA düzeylerinin ESR ve CRP ile arasındaki ilişki.....	37
Tablo 4. 10. PsA'lı grubunda yaş, cinsiyet, ESR, CRP ve SAA'nın 0, 3 ve 6. aylardaki düzeylerin tedavi ile karşılaştırılması	38
Tablo 4. 11. PsA'lı grupta SAA düzeylerinin zaman içindeki değişimi	38
Tablo 4. 12. PsA'lı grupta SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR ve CRP ile arasındaki ilişki	38
Tablo 4. 13. RA (şiddetli-hafif) için eğri altındaki alan, kesim değeri, sensitivite ve spesifite değerleri	39
Tablo 4. 14. RA şiddetine etki eden faktörler	40
Tablo 4. 15. AS (şiddetli-hafif) eğri altındaki alan, kesim değeri, sensitivite ve spesifite değerleri	40
Tablo 4. 16. AS şiddetine etki eden faktörler	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2. 1. Ankilozan Spondilitte Farmakolojik Tedavi.....	19
Şekil 4. 1. RA (şiddetli-hafif) için ROC eğrisi.....	39
Şekil 4. 2. AS (şiddetli-hafif) için ROC eğrisi	40



KISALTMALAR LİSTESİ

ACPA:	Anti-sitrüline edilmiş protein antikorları
ACR:	Amerikan romatoloji cemiyeti
AFP:	Akut faz proteinleri
ANA:	Antinükleer antikor
Anti-CCP:	Anti-siklik sitrüline peptid
AS:	Ankilozan spondilit
ASQoL:	AS Quality of Life
BASDAI:	Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi
BASFi:	Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
CASPAR:	Classification of Psoriatic Arthritis
COX:	Siklooksijenaz
CRP:	C-reaktif protein
DMARD:	Hastalık değiştirici antiromatik ilaçlar
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR:	Romatizmaya karşı avrupa birliği
GH:	Genel değerlendirme
Ig G:	İmmunglobulin G
KİÖ:	Kemik iliği ödemi
Mkf:	Metakarpophalangeal
MRG:	Manyetik rezonas görüntüleme
MTX:	Metotreksat
NSAID:	Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar
OPG:	Osteoprotegerin
PIP:	Proksimal interfalanks
PsA:	Psöriatik artrit
RA:	Romatoid artrit
RANK:	Nükleer faktör kappa B
RANKL:	Nükleer faktör kappa B ligandı
RF:	Romatoid faktör
SAA:	Serum amiloid A
SW:	Şiş eklem sayısı
TEN:	Hassas eklem sayısı
TNF:	Tümör nekrotizan faktör

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve mesleki değerleriyle de kendime örnek edindiğim, tez danışmanım çok değerli hocam Prof. Dr. M.Ender Terzioğlu ' na,

Mesleki bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, sevgileri ve sonsuz güvenleriyle hep yanımda olan babam Adil Dağlı annem Zeybegül Dağlı ve abim Dr.Seçkin Dağlı ' ya, hayatın her aşamasında yanımda olan biricik eşim Dr.Ahmet Anıl Göçener ' e yürekten teşekkürler...

Dr. Zeliha Bilge Dağlı Göçener

Antalya 2020

ÖZET

ROMATOİD ARTRİT,ANKİLOZAN SPONDİLİT VE PSÖRİATİK ARTRİTTE İNFLAMASYON GÖSTERGESİ OLARAK SERUM AMİLOİD A

Serum amiolid A'nın (SAA); romatoid artrit (RA), Ankilozan spondilit (AS) ve psöriatik artrit (PsA) inflamasyon belirteci olarak kullanılabilirliğini; hastalık aktivite ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamız 2014-2019 tarihleri arasındaki tüm erişkin RA, AS ve PsA'lı hastalardan SAA düzeyi ölçülmüş olan hastalar diğer prediktif faktörleri de içerecek şekilde retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Hastaların verilerine hastane otomasyon ve hasta dosyalarından temin edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c-reaktif protein (CRP), SAA düzeyi (0. ay, 3. ay ve 6. ay), RA şiddeti (DAS 28), AS şiddeti ve tedavi grupları değerlendirildi.

Çalışmamızdaki hastaların 387'si (%59,9) RA, 238'i (%36,8) AS ve 21'i (%3,3) PsA idi. RA'lı hastaların yaş ortancası, AS grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). PsA'lı hastaların yaş ortancası, RA ve AS ile benzer olarak saptandı

($p>0,05$). RA grubunda kadın hasta sıklığı, AS ve PsA'lı gruplardaki kadın sıklığından anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). RA'lı hasta grubun ESR ortancası AS ve PsA'lı hastalardan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). AS ve PsA'lı hastaların ESR değerleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). RA'lı hastalarda CRP ortancası, AS'li gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). PsA'lı grubun CRP düzeyi ortancası RA ve AS'li gruplar ile benzerdi ($p>0,05$). RA'lı grubun SAA 0., 3. ve 6. aylardaki düzeyleri; AS ve PsA grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). AS ve PsA gruplarının 0., 3. ve 6. aylardaki SAA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Tüm grubun SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$). Tüm grubun 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). RA ve AS'li grupların SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$). RA ve AS'li grupların 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). PsA grubunun SAA düzeyinin zaman içinde değişimi istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). Biyolojik ve antiromatizmal tedavi alan grupların SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$). Biyolojik ve antiromatizmal tedavi alan grupların 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR ve CRP arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,05$). RA şiddet yüksek olan hastaların, RA şiddeti düşük olanlara kıyasla yapılan ROC eğrisinde ESR'nin eğri altında kalan alanının daha büyük olduğu CRP ve SAA'dan üstün olduğu saptandı. RA şiddetine etki eden faktörler incelendiğinde ESR'nin tek başına etkili, iken CRP ve SAA'dan daha üstün olduğu saptandı. AS şiddet yüksek olan hastaların, AS şiddeti düşük olanlara kıyasla yapılan ROC eğrisinde CRP'nin eğri altında kalan alanının daha büyük olduğu; SAA0 ve ESR'yi takip ettiği saptandı. ESR, CRP ve SAA parametrenin AS şiddeti üzerinde tek başına etkili olmadığı, en güçlü faktörün CRP, takiben SAA olduğu saptandı.

Sonuç olarak ESR, CRP ve SAA romatolojik hastalık tanı ve takibinde kullanılabilecek parametrelerdir. Ayrıca hastalık şiddetini göstermede RA'lı olgularda ESR daha üstün iken, AS'de SAA'nın üstün olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, Ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Serum amiolid A, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein

ABSTRACT

SERUM AMYLOID A AS INDICATING INFLAMMATION IN ROMATOID ARTHRITIS, ANKYLOSIS SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

We aimed to show that serum amyloid A (SAA) can be used as an indicator of inflammation in rheumatoid Arthritis (RA) , ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic Arthritis (PsA), and can be used to evaluate disease activity and treatment response.

Our study was performed retrospectively on all patients with RA, AS, and PsA who had measured SAA levels between 2014-2019 followed by the Rheumatology Clinic of our hospital, including other predictive factors.

Patient data were obtained from hospital automation and patient files. Age, gender, erythrocyte sedimentation rate (ESR), c-reactive protein

(CRP), SAA level (0 months, 3 months and 6 months), RA severity (DAS 28), AS severity and treatment groups were evaluated.

In our study, 59.9% patients were RA, 36.8% were AS and 3.3% were PsA. The median age of patients with RA was significantly higher than the AS group ($p < 0.05$). The median age of patients with PsA was similar to RA and AS ($p > 0.05$). The incidence of female patients in RA group was significantly higher than that of women

in AS and PsA groups ($p < 0.05$). The ESR median of the RA group was significantly higher than the patients with AS and PsA ($p < 0.05$). ESR values of patients with AS and PsA were not different ($p > 0.05$). The median CRP was significantly higher in patients with RA than in the AS group ($p < 0.05$). The median CRP level of the PsA group was similar to that of the RA and AS groups ($p > 0.05$). SAA levels of RA group at 0, 3 and 6 months; It was significantly higher than AS and PsA groups ($p < 0.05$). There was no significant relationship between levels of SAA in AS and PsA groups at 0, 3 and 6 months ($p > 0.05$). SAA levels of the whole group decreased significantly over time ($p < 0.05$). SAA reductions of the whole group between 0 and 3 months, between 3 and 6 months, and between 0 and 6 months were statistically significant ($p < 0.05$). SAA levels of RA and AS groups were found to decrease significantly over time ($p < 0.05$). SAA reductions of RA and AS groups between 0 and 3 months, between 3 and 6 months, and between 0 and 6 months were statistically significant ($p < 0.05$). The change in SAA levels of the PsA group over time was not statistically significant ($p > 0.05$). SAA levels of biological and antirheumatic treatment groups decreased significantly over time ($p < 0.05$). SAA reductions between 0 and 3 months, between 3 and 6 months, and between 0 and 6 months were statistically significant in the groups receiving biological and antirheumatic treatment ($p < 0.05$). There was a positive correlation between ESR and CRP levels of serum amiloid levels at 0, 3 and 6 months ($p < 0.05$). Patients with high RA severity were compared with patients with low RA severity. In the ROC curve, the area under the curve of the ESR was larger and superior to CRP and SAA. When the factors affecting RA severity were examined, it was found that ESR was effective alone, but superior to CRP and SAA. Patients with high AS severity were found to have greater area of CRP under the curve, followed by SAA and ESR in the ROC curve compared to those with low AS severity. ESR, CRP and SAA parameters were not found to be effective on AS severity, and CRA was the most powerful factor, followed by SAA.

In conclusion, ESR, CRP and SAA are the parameters that can be used in the diagnosis and follow-up of rheumatologic diseases. In addition, ESR was superior in patients with RA, while SAA was superior in AS.

Key words: Rheumatoid Arthritis , ankylosing spondylitis, psoriatic Arthritis, serum amiolid A, erythrocyte sedimentation rate, c-reactive protein



1. GİRİŞ

Romatizmal hastalıkların bir kısmı sistemik hastalık ile kendini gösterirken, bir kısmı da kas-iskelet sistemini etkilemektedir. Yüzden fazla romatizmal hastalık tanımlanmış olup, hastalığın seyri akut veya kronik olabilir. Genellikle kronik seyir gösteren romatizmal hastalıklar klinik değişkenlik gösterebilir. Romatizmal hastalıkların yaklaşık üçte biri dejeneratif eklem hastalığı ile kendini göstermektedir. Romatizmal hastalıkların yaklaşık %10'u romatoid artrit (RA) gibi inflamatuvar hastalıklardan oluşmaktadır. İnflamatuvar hastalıkların etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, immünogenetik mekanizmaların ve çevresel faktörlerin (bakteriyel veya viral ajanlar) rolü olduğu düşünülmektedir. Zaman içinde teknolojinin gelişmesi ile inflamasyonun niteliği ve mekanizmaları hakkında önemli bilgilere ulaşılmıştır. Nötrofil, antijen sunan hücre ve lenfositler başta olmak üzere, birçok hücrenin inflamasyonda rol aldığı ve bu hücreler arası etkileşimde sitokin ve adezyon moleküllerinin önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (1).

RA etyolojisi belirsiz, eklem dejenerasyonu ile karakterize kronik, otoimmün, multisistemik bir hastalıktır (2). RA, T helper hücrelerinin spesifik aktivasyonu sonucu sinovyal sıvıda infiltrasyon gelişimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Aktive T hücrelerden lenfokinler salgılamasını takiben, eklem içerisine lökosit ve makrofajların göçü ile inflamasyon başlar. Bu inflamasyon zaman içinde kıkırdak ve eklemlerde, erozyon ve destrüksiyon yaparak kendini gösterir (3).

Ankilozan spondilit (AS) etyolojisi aydınlatılamamış kronik, sistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır. Genel olarak omurga ve komşu yapıların tutulumu ön planda olsa da, periferik eklem tutulumu da olabilir (4). Erkeklerde daha fazla oranda görülen AS, 30'lu yaşlarda ortaya çıkar. Sakroileit ve inflamatuvar bel ağrısı AS'nin en temel bulgularıdır. Hastalık şiddeti asemptomatik sakroileitten, deformitelere kadar uzayabilir. Şiddetli olgularda ekstraartiküler bulgular görülebilir.

Psöriatik artrit (PsA), eklem harabiyeti ile seyreden, psöriasis ile ilişkili inflamatuvar bir patolojidir. Genellikle romatoid faktör (RF) negatiftir. Sinovit, daktilit, entezit ve spondilit ile karakterize bir tablodur. Klinik asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit veya spondiloartrit şeklinde olabilir. Olguların çoğunda artrit gelişimden

önce, psöriatrit deri lezyonları mevcuttur. Psöriazisli olguların% 15-20'sinde artrit mevcuttur (5).

Enfeksiyon, travma, alerji, cerrahi girişimler ve romatolojik hastalıklarda gelişen inflamasyona yanıt olarak vücutta artan veya azalan proteinler akut faz proteinleri (AFP) olarak adlandırılırlar. AFP'lerin farklı mekanizmalar ile aktive olduğu ifade edilse de, çoğunluğu IL-1, IL-6 ve tümör nekrotizan faktör (TNF) gibi sitokinlerin etkisi ile hepatositlerden salınır. Gelişen reaksiyonlar doğal ve adaptif immün sistem aracılığıyla meydana gelmektedir. Akut inflamasyon sırasında artış gösteren AFP'ler c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) fibrinojen, alfa1 antitripsin, haptoglobulin, seruloplazmin, serum amiloid A (SAA) ve kompleman 3'tür. Klinik pratikte en rahat ulaşılabilen ve en sık kullanılan AFP'ler ESR ve CRP'dir (6).

Yapılan çalışmalarda CRP ve ESR'nin romatolojik hastalıklarda pozitifleştiği ve hastalık şiddeti ile arasında pozitif yönlü ilişki olduğu gösterilmiştir (3, 4). SAA ise CRP ile benzerlik gösteren IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin etkisi sonucu hepatositlerden salınır. SAA, tüm AFP'lerin içinde serum düzeyi en hızlı yükselen ve en güvenilir AFP'dir. İnflamasyon geçtikten kısa bir süre sonra seviyeleri hızla normale döner. Ulaşılması güç ve pahalı olması sebebiyle kullanımı kısıtlıdır (7).

Bu çalışmada SAA'nın; RA, AS ve PsA inflamasyon belirteci olarak kullanılabilirliğini; hastalık aktivite ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabileceğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

RA; etiyojisi tam olarak bilinmeyen, genel olarak eklem tutulumu ile karakterize, eklemlerde Şekil bozukluğuna yol aĀan, kronik, inflamatuvar, multisistemik otoimmün bir hastalıktır (8, 9).

2.1.1. Etyopatogenezi:

RA'nın etiyojisi henüz tam aydınlatılamamıştır. RA otoimmün bir hastalıklar olup etiyojisinde genetik faktörlerin, çevresel ve hormonal faktörlerin olduğu düşünölmektedir. RA hastalarının akrabalarında görölme riskinin artmış olarak bulunması RA'nın etiyojisinde genetik faktörlerinde rolünün olduğunu düşöndürmektedir (3).

6. kromozomdaki HLA genlerinden birden fazlasının RA etiyojisinde rol oynadığı belirtilmektedir. HLA-DR4 geni olan kişilerde RA'nın görölme sıklığının 6 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında DR1, DR6 ve DR10 alt guruplarının da RA için risk oluşturduğu belirtilmiştir (10).

Bazı viral enfeksiyonların (rubella, hepatit B) belirli dönemlerinde artrite yol aĀması sebebiyle, RA etiyojisinde çevresel faktörlerinde yer alabileceği düşünölmüştür. Ancak bu artritler RA'daki gibi kronikleşmemektedir (11).

RA'nın kadınlarda sık görölmesi, gebelikte düzelip gebelik sonrası tekrarlaması RA etiyojisinde hormonal değişikliklerin etkisi olduğunu düşöndürmektedir (12).

RA'da primer olarak sinovyumda inflamasyon olması RA'nın primer olarak sinovite yol aĀan bir hastalık olduğunu göstermektedir (12). Romatoid sinovyumda ilk olarak sinovyal mikro dolaşımda tıkanma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görölür. Öncelik olarak T hücrelerinde ve daha sonra makrofaj ve dentritik hücrelerde ve sitokinlerde artış meydana gelir. Sonuç olarak inflamasyonda artış görölür. Sinovyumda gelişen hipertrofi nedeniyle kıkırdak yavaş yavaş aşınmaya başlar. İnflamasyon artışına sekonder gelişen proliferen olmuş sinovyal oluşumlara pannus adı verilmektedir. Pannuslar deformite oluşumunda rol alırlar. Tedavide kullanılan NSAİİ ve steroidlerin anjiogenezi inhibe ederek etki ettikleri gösterilmiştir (13).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Ekonomi

Kuzey Amerika ve Avrupa'da, RA prevalansının % 0,50 ila 1,00 olduğu ve yıllık insidansın yaşamın 5. dekatında en yüksek olduğu tahmin edilmektedir (14). Prevelans, Amerikan yerlilerinin popülasyonlarında daha yüksektir ve RA'nın etiyolojisinde genetik ve çevresel rollere işaret eden bazı Afrika popülasyonlarında daha düşüktür (14, 15).

Kadınlar yaklaşık iki ila üç kat daha yüksek bir hastalık riskine sahiptir ve sigara içme artmış RA riski ile ilişkilidir (14, 16). RA, sırasıyla% 48 ve% 60 oranında artmış kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir (17-19). Genel olarak, RA'lı hastalar başlangıç yaşlarına ve hastalık şiddetine bağlı olarak sağkalımda 3-10 yıl azalma yaşarlar (14).

RA, inflamatuvar artrit en yaygın şeklidir ve büyük bir mali yük ile birlikte gelir (20, 21). Kanada'da hasta yılı başına maliyetin 19.000 dolar olduğu ve RA'ya tahakkuk eden yıllık maliyetin yaklaşık 5,5 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (21, 22) .

2.1.3. Patofizyolojisi

Sinovit ve Kemik İliği demi

RA patofizyolojisi bozulmuş immünolojik süreçlere dayanırken, patogenezinin kronolojisi biraz karışıktır. Bu yapıda, diarthrodial eklemleri kaplayan sinovyal membran, inflamatuvar saldırının orijini olarak işlev görür (23).

İnflamatuvar bir sinovyal ortam oluşturma süreci, muhtemelen önceden belirlenmiş bir serum sitokinler ağı ve CRP gibi AFP'leri ile sitokastik olaylar tarafından yürütülür. (23, 24).

Sinovyal dokunun bu iltihaplanması, sitokinlerin ve matris parçalayıcı enzimlerin salınımını artıran sinovyal fibroblastlar ve monositlerle birlikte sinovit olarak adlandırılır (25). İnflamasyonlu sinovyum, kemik iliği ödeminin (Kİ) ncs olarak işlev görerek hastalık ilerlemesini aktive eder (25).

Akut dönemde sitokinler ödeme yol açar. Sinovyumda kalınlaşma meydana gelir ve eklem mesafesi artar. Eklem içindeki sıvı artışı nedeniyle semptom artar. Eğer fibrozis veya kemik hasarı oluşmazsa olay geri dönüşümlü olabilir.

İnflamasyon nedeniyle ilk aşamada dokuda kalınlaşma meydana gelir. Daha sonra kemik dokuya kadar uzanım gösterir. Daha ileri dönemlerde subkondral kistler oluşur. Akut dönemde sinovyumun direkt kortikal kemikle temas ettiği alanlarda görülürken, daha ileri dönemlerde eklem yüzeyinin santral kesimlerinde de görülebilmektedir (26).

Manyetik rezonans görüntüleme ile sinovyal kalınlaşma ve hacmi değerlendirilebilir. Eklem içi sıvı ile sinovyal hipertrofi ayırımı İV kontrast madde yapılabilmektedir (27).

Kemik Erozyonu Oluşumu ve Sinovit ve Kemik İliği Ödemi Roller

Kemik erozyonlarının oluşumu RA'da önemli bir patofizyolojik olaydır, Hastaların % 20-50'sinde hastalığın ilk üç yılında eraziv hasar gelişir ve bazı çalışmalarda bu oran % 75'in üzerinde olduğu belirtilmiştir (28, 29). Kemik remodeling normal bir fizyolojik süreçtir ve osteoblastların aracılık ettiği kemik oluşumu ile osteoklastların aracılık ettiği kemik rezorpsiyonu arasında bir denge içerir. RA'da bu denge kemik erimesine doğru kayar. Nükleer faktör kappa B (RANK) ile ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü arasındaki etkileşim, kemik remodelinginin bozulması için ana hedeftir (30).

RANKL, osteoklast öncüllerinin ve olgun osteositlerin hücre yüzeyinde eksprese edilen RANK'a bağlandığında, sinyal osteoklast farklılaşmasını artırır (31, 32). Osteoprotegerin (OPG), RANKL'a bağlanarak ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunu baskılayarak bu yolda inhibe edici bir kompleman görevi görür (33, 34). Standart fizyolojik koşullar altında, osteoblastlar genellikle RANKL'ın ana üreticisidir (30). Bununla birlikte, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL21 ve IL-23 gibi RA patolojisinde bulunan yüksek proinflamatuvar sitokin seviyeleri, RANKL ekspresyonunu yükseltir ve / veya RANK'ın duyarlılığını artırır (30, 35-38). Fibroblast benzeri sinoviyositler de osteoblastlardan daha büyük miktarlarda RANKL üretmeye başlar (30). Toplu olarak, bu işlemler RANKL: OPG'nin RANKL'a oranını değiştirir ve böylece osteoklast aktivasyonunu ve ardından kemik yıkımını artırır. Bazı çalışmalar TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın osteoklastları RANKL'dan bağımsız olarak aktive edebileceğini öne sürse de, bu sitokinlerin osteoklastojenik etkilerini

sergilemeleri için asgari düzeyde bir RANKL seviyesi gerekli olduğu görülmektedir (39, 40).

Conaghan ve ark. RA hastalarının değerlendirildiği çalışmalarında, erozyonların sinovitin olmadığı eklemlerde oluşmadığını, erozyonların gelişmeden önce ulaşılması için bir sinovit eşiği (yani minimum sinovyal kalınlık) gerektirdiğini ve sinoviyal inflamasyon derecesi ile korele olduğunu bulmuşlardır (41). Diğer çalışmalarda, sinovitin erozyon gelişimini öngörme yeteneğinin olduğu ve kortikal kırılmaların sinovyal membran yerleştirme bölgelerine yakın konumlarda olduğu belirtilmiştir (42, 43). Haavardsholm ve ark. KİÖ'nün bir yıl boyunca takip edilen RA hastalarının bir alt grubunda eraziv ilerleme olduğunu belirtmişler, ancak bu hastalarda sinovit görülmediğini vurgulamışlardır (44). Hetland ve ark. KİÖ'nün iki yıllık bir süre içinde eraziv hastalığın en güçlü belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir (45). Mundwiler ve ark. KİÖ yokluğunun bir yıl boyunca kemik erozyonunun gelişmeyeceğini garanti ettiğini bildirmişlerdir (46). Birlikte ele alındığında, bu veriler erozyon oluşumunda yer alan olayların sırasının hala spekülatif olmasına rağmen, KİÖ'nün hem doğrudan hem subkondral kemik hasarı yoluyla hem de dolaylı olarak inflamatuvar sızıntıların eklem boşluğuna taşınması ve ardından sinovit yoluyla erozyonlara neden olabileceğini göstermektedir. Ne olursa olsun, sinovit ve KİÖ kemik erozyonu gelişiminde açıkça önemli rol oynamaktadır.

2.1.4. Klinik

RA hastalarındaki ilk tutulum bölgesi, eklem sinovyal membran olup, bu membran sinovyal boşluğunu kaplayan yumuşak bir dokudur (20). Bu nedenle eklem ağrısı ve şişmesi, RA'nın başlıca semptomlarından iki tanesidir. Genellikle metakarpofalanks (MKF) gibi el ve ayakların küçük eklemlerini içeren simetrik bir dağılım ile karakterizedir. Dirsek ve diz gibi daha büyük eklemler hastalık ilerledikçe etkilenebilir. Bu özellikler sıklıkla hastaların bir saatten fazla süren sabah tutukluklarından şikâyet etmelerine neden olur. Zaman içinde deformite deki artış, kapı tokmağını çevirme veya kavanoz açma gibi basit günlük işleri bile yapabilmek yeteneklerini sınırlandırır (20).

RA'da eklem ve eklem dışı tutulumlar görülebilir. Eklemlerde simetrik olarak şişlik ve hassasiyet saptanır. Eklem hareket açıklığının aktif ve pasif dönemlerde

ölçülmesi gerekir. Eklemlerdeki şekil bozuklukları daha geç dönemlerde meydana gelir. Parmakların ulnar deviasyonu, MKF eklemlerin sublukse olması ve proksimal inrefalanks (PIP) eklemlerinde hiperekstansiyona bağlı kuğu boynu deformitesi ya da hiperfleksiyona bağlı düğme iliği deformitesi görülebilir. Deviasyonlara bağlı olarak ulnar sinirde tuzak nöropati oluşabilir. Büyük eklemlerde meydana gelen fazla efüzyonlar ve kistler, omuz ve diz eklemlerinde hareket kısıtlılığına yol açabilir. Ayak bileği tutulumlarında ise başlangıçta inversiyon ve eversiyon kısıtlılığı görülmesi de ilerleyen dönemler kısıtlılık, hatta tuzak nöropatiler görülebilir (47).

Olguların yarısında eklem dışı tutulumlar bildirilmiş olup, eklem dışı tutulumlar Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

Tablo 2. 1. RA'da eklem dışı tutulumlar (47)

Deri	Romatoid nodüller (%25-50)
Hematolojik	Normokrom normositer anemi (%25-30), Trombositoz, Trombositopeni (<%5), lenfadenopati
Felty sendromu	Nötropeni, büyük granüllü lenfositler, trombositopeni ile beraber splenomegali
Karaciğer	Transaminazlarda spesifik olmayan artış
Akciğer	Plevrada kalınlaşma, plevral efüzyon, pulmoner nodüller, difüz interstisyel akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, Caplan sendromu, Krikoaritenoid eklem artrit (pulmoner arterit, pulmoner hipertansiyon, büzülmüş akciğer<%5)
Kalp	Perikardit, valvülit <%5, hızlanmış ateroskleroz
Göz	Keratokonjunktivit sikka (%10-15), episklerit, sklerit, üveit <%5, ülseratif keratit <%5
Nörolojik	Periferik tuzak nöropati, servikal subluksasyona bağlı servikal miyelopati
Kas	Kas atrofisi, infalmatuar miyozit <%5
Böbrek	Membranöz glomerulonefrit, reaktif amiloid
Damar	Küçük damar vaskülit, sistemik vaskülit <%5

2.1.5. Tanı

Birçok biyolojik belirteç; RA hastalarının klinik bakımında, tanı ve prognostik amaçlar için daha fazla bilgi sağlama aracı olarak kullanılır. En sık kullanılan biyobelirteçlerin dördü ESR, CRP, RF ve anti-siklik sitriline peptiddir (anti-CCP). ESR ve CRP, inflamasyon belirteçleridir ve hastalığın aktif döneminde hastaların çoğunda yükselir, ancak hastaların %35-45'inde normal seviyelerde olabilir (48). Yüksek ESR ve CRP hastalığın radyografik progresyonu ile ilişkilidir ve terapötik ajanlarla yapılan klinik çalışmalarda seviyelerin azaldığı bulunmuştur (49). RF ve anti-CCP, otoantikörler olduklarından ESR ve CRP'den farklıdır. RF, immünoglobulin G'nin (IgG) Fc kısmı için bir antikordur ve RA hastalarının hastalığının seyri boyunca % 70-85'inde yükselir (20, 50). RF (> 45 IU / mL) pozitifliği, RA tanısı için yaklaşık % 66 duyarlılığa ve % 82 özgüllüğe sahiptir (20). RF pozitifliği kötü prognozu gösterebilir (20, 51). Anti-CCP, sitriline edilmiş proteinleri hedef alan ve anti-sitriline edilmiş protein antikörleri (ACPA) ailesine ait olan bir antikordur. Anti-CCP, RA tanısı için benzer bir duyarlılığa (% 70), ancak RF'den daha yüksek bir özgüllüğe (% 95) sahiptir (20). RF'de olduğu gibi, artmış anti-CCP de RA'da olumsuz prognoz ile ilişkilidir (51, 52).

1987 yılında, Amerikan Romatoloji Derneği, daha sonra Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR), RA'nın teşhisi için kriterleri belirleyerek, 1988'de kılavuzları yayınladı (53). RA tanısı alabilmek için, bir hastanın aşağıdaki yedi kriterden dördünü karşılaması gerektiği, 1 ila 4 arasındaki maddelerin en az altı hafta boyunca olması gerektiği belirtildi.

- 1) Sabah sertliği (eklemlerin içinde ve çevresinde, maksimum iyileşmeden en az 1 saat önce)
- 2) Üç veya daha fazla eklem alanının artriti (doktor tarafından gözlenen üç veya daha fazla eklem bölgesinde aynı anda yumuşak doku şişmesi veya sıvısının olması)
- 3) El eklemlerinin artriti (bir bilek, MKF veya PIP ekleminde yukarıda tanımlandığı gibi en az bir bölgede şişlik)
- 4) Simetrik artrit (vücudun her iki tarafında, madde 2'de tanımlandığı gibi aynı eklem alanlarının eşzamanlı katılımı; PIP'lerin, MKF'lerin veya metatarsal falanksların bilateral tutulumu mutlak simetri olmadan kabul edilebilir)

5) Romatoid nodüller (deri altı nodüller, kemik çıkıntılarının üzerinde veya ekstansör yüzeyler üzerinde veya bir hekim tarafından gözlemlenen juxta-artiküler bölgelerde)

6) Serum romatoid faktörü pozitifliği

7) Radyografik değişiklikler

2010 yılında ACR ve Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (EULAR) RA için yeni sınıflandırma kriterleri geliştirdi (54). Bu kriterler, en az bir eklemden sinovit mevcudiyetini ve sinovit için daha uygun bir açıklama sunan alternatif bir teşhis bulunmamasını gerektiriyordu. Tablo 2.2'de belirtildiği gibi, “kesin RA” olarak sınıflandırma için toplamda 10 veya 6'dan fazlasının gerekli olduğu bir puanlama sistemi geliştirilmiştir.

Tablo 2. 2. 2010 Amerikan Romatoloji Koleji / Avrupa Birliği'ne Karşı (54).

Kriter	Puan
A. Ortak Katılım	
1 büyük eklem	0
2 - 10 büyük eklem	1
1 - 3 küçük derz (büyük derzler dahil veya katılmadan)	2
4 - 10 küçük derz (büyük derzler dahil veya katılmadan)	3
> 10 bağlantı (en az 1 küçük bağlantı)	5
B. Seroloji (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekli)	
Negatif RhF ve negatif ACPA	0
Düşük pozitif RhF veya düşük pozitif ACPA	2
Yüksek pozitif RhF veya yüksek pozitif ACPA	3
C. AFP (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekli)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Anormal CRP veya anormal ESR	1
D. Belirtilerin Süresi	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1
ACPA: anti-sitrüline protein antikorları. CRP: C-reaktif protein. ESR: eritrosit sedimentasyon hızı. RF: romatoid faktör.	

Hastalık şiddetinin gösterilmesinde DAS 28 hastalık aktivitesi skorudur. Bu değerlendirme yönteminde, esas olarak hassas ve şiş eklem sayısı dikkate alınır (47). Dört

değişkenli DAS 28 skorudur. Bu skora hassas eklem sayısı (TEN), şiş eklem sayısı (SW), ESR ve hastanın genel değerlendirmesini (GH) içerir.

$$\text{DAS28} = 0.56 \sqrt{(\text{TEN28})} + 0.28 \sqrt{(\text{SW28})} + 0.70 \text{Ln}(\text{ESR}) + 0.014 (\text{GH})$$

Bu hesaplamaları yapan özel tip hesap makinesi mevcuttur. DAS 28 aktivitesinin 5.1'den fazla olması yüksek hastalık aktivitesini, 3.2-5.1 arasında olduğunda orta hastalık aktivitesini, 2.6-3.2 arasında düşük hastalık aktivitesini göstermektedir (47).

2.1.6. Tedavi

RA hastalarının tedavisi için pek çok ilaç seçeneği mevcuttur ve hedef hastalık aktivitesini en aza indirmektedir (55, 56).

Hastalık Değiştirici Antiromatizmal İlaçlar

Hastalık değiştirici antiromatik ilaçlar (DMARD), RA için mevcut ön cephe tedavisini temsil eder. Bir folik asit analogu olan metotreksat (MTX) güvenliği, etkinliği ve maliyet etkinliği nedeniyle RA için ilk sıra DMARD olarak kabul edilir (57).

MTX, özellikle poliglutamatlanmış metaboliti, aminoimidazol karboksamid ribonükleotit-transformilaz enzimini inhibe eder (28). Bu inhibisyon, hücre dışı alanda adenosin konsantrasyonunda bir artışa yol açar. MTX'in anti-enflamatuar etkilerinin, adenosin birikiminin neden olduğu endotel hücrelerine azalmış lökosit yapışması yoluyla meydana geldiği varsayılmaktadır (58). Bu antiinflamatuar mekanizma literatürde desteklenirken, antijene bağımlı T hücresi proliferasyonunun azalması, Tcell apoptozisin teşviki ve sitokin üretiminin manipülasyonu gibi birçok başka yol önerilmiştir (59). MTX genellikle haftalık olarak, 7,5 ila 25 mg arasında değişen dozlarda oral yoldan verilir. Ayrıca zamanda subkutan veya intramüsküler olarak da verilebilir (60). Folik asit MTX uygulamasından kaynaklanan folat eksikliğinin giderilmesine yardımcı olmak için reçete edilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını izlemek için düzenli laboratuvar testleri önerilir (60).

Leflunomide başka antiromatik ilaçlar ve MTX ile birçok benzerliğe sahiptir. MTX gibi, leflunomidin terapötik etkilerine de bir metabolit aracılık eder (60). Leflunomid, pirimidin azotlu bazların oluşumundan sorumlu bir enzimi inhibe ederek nükleik asit sentezini bozar (60). Bu inhibisyon, azalmış lenfosit proliferasyonuna yol açar, bu da RA tedavisi için faydalı bir immünosupresan sağlar. Leflunomid oral olarak

(10-20 mg / gün) uygulanır ve hastalar MTX'e benzer şekilde laboratuvar testleri ile olası yan etkiler açısından yakından izlenmelidir (60). Yaygın olarak kullanılan diğer iki DMARD, sülfasalazin ve hidroksiklorokin. Sülfasalazin, 5 aminosalisiklik asit ve sülfapiridin yoluyla hem antiinflatuar hem de immünomodülatör etkiler sağlarken, hidroksiklorokin, makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerin antijen işleme yeteneğinin bozulması yoluyla immün tepkisini aşağı düzenlediğine inanılan bir antimalarialdır (60, 61). Sülfasalazin için 2-3 g / gün doz ve hidroksiklorokin için 400 mg / gün doz şeklinde oral olarak uygulanır. İlaçlara bağlı en sık gastrointestinal yan etkiler görülür ve hidroksiklorokin kullanan hastalar oküler toksisite açısından izlenmelidir (60).

Biyolojik Tepki Değiştiriciler

Biyolojik tepki değiştiriciler veya biyolojikler, spesifik immünolojik hedefleri olan bir ilaç sınıfını temsil eder ve bazen DMARD'ların uzmanlaşmış bir alt sınıfı olarak kabul edilir. TNF-a'yı bloke eden farmakolojik ajanlar, biyolojik yanıt değiştiricileri ana alt grubunu oluşturur. Bu ajanlar adalimumab, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab ve infliksimab olup, tümü TNF-a'ya bağlanarak inhibisyonlarını gerçekleştirir (60). Diğer biyolojik formlar arasında T lenfosit inhibitörleri (abatacept), B hücrelerini (rituximab) bağlayan ve yok eden monoklonal antikorlar ve IL-6 (tocilizumab) blokerleri bulunur (60). Toplu olarak, biyolojik ajanlar RA hastalarında aşırı otoimmün aktiviteyi bastırmak için etki eder, böylece hastalık aktivitesinde azalma meydana gelir.

Steroid Olmayan Anti-İnflatuar İlaçlar ve Kortikosteroidler

Steroid olmayan anti-enflatuar ilaçlar (NSAII), prostaglandin kaynaklı enflatuar aktivitede bir azalmaya neden olan siklooksijenaz (COX) enzimi alt sınıfları I ve II'yi inhibe eder (62). RA'da, selekoksib, diklofenak ve naproksen de dahil olmak üzere, klinik kullanım için çeşitli NSAII'ler mevcuttur. Bu ilaçlar genellikle günlük olarak alınmakta, dozlar markalara göre değişmektedir (60). NSAII'ler daha önce ağrı nedeniyle RA için ilk tedavi olarak kabul edilirken, RA patofizyolojisini yönlendiren altta yatan hastalık süreçlerini değiştirmedeği görülmüştür (63, 64). Ayrıca NSAII'ler artmış gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etki riskinin arttığı olduğu görülmüştür. Kortikosteroidler NSAII'lere benzer şekilde, hastalara antienflatuar

olarak etki ederler. Prednizon gibi kortikosteroidler, semptomatik rahatlama sağlayan ve oral veya eklem içi olarak verilebilen bir adrenal hormon sınıfını temsil eder (60). Hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkilerine dair karışık kanıtlar bulunmasına rağmen, 2007'de yayınlanan bir Cochrane incelemesi, kortikosteroidlerin, DMARD'lar gibi diğer ilaçlarla birlikte verildiğinde eraziv hasar oranını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (65). Bununla birlikte, NSAII'lerde olduğu gibi, oral yoldan verilen kortikosteroidler bir yan etki spektrumuyla ilişkilidir (60, 66).

2.2. Ankilozan Spondilit

AS eklem tutukluğu ile giden dünyada yaklaşık olarak % 0,9 oranında görülen, ilk olarak omurga ve sakroiliak eklemden başlayan yaşam kalite ve konforunu bozan karmaşık kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (67).

AS, seronegatif spondiloartropatiler arasında sık görülmektedir (68). AS'de özellikle sabahları görülen eklem hareket kısıtlılığı, omurga ve sakroiliak eklem tutulumuna bağlı kalçada görülen tutukluk ve göğüs kafesinin yeterince genişleyememesi en sık görülen komplikasyonları arasındadır (69).

2.2.1. Tarihçe

Yapılan çalışmalarda AS'nin çok eski uygarlıklardan beri bilindiği görülmüştür (70). AS'nin patolojik tanımı 1693'de Doktor Betnard Connor tarafından tanımlanmıştır (71). 1970 yılında Moll ve Right spondiloartropati kavramını tanımlamıştır (68). Günümüzde tanı kriterleri için 1984 yılında modifiye edilen New York kriterleri kullanılmaktadır.

2.2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

AS Türkiye'de %0,14 oranında görüldüğü belirtilmiştir. Bu oran Amerikalı beyazlarda % 0,2, Kuzey Avrupalılarda ise %1,4 olduğu belirtilmiştir (71).

AS daha çok genç erişkin dönemde, genellikle 3. dekatta görülmektedir. 16 yaş öncesi ve 45 yaş sonrasında görülmesi nadirdir (72, 73). Erkeklerde AS görülme sıklığı kadınlardan fazla olmakla birlikte, klinik yansıması her iki cinsten de benzerdir. Ancak erkeklerde radyolojik bulguların daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (74).

2.2.3. Genetik

AS'li hastaların yaklaşık %20'sinde aile öyküsü pozitifdir (75). AS patogeneğinde genetik faktörlerle ilgili çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Etiyopatogeneğinde HLA-B27'nin rolü tartışılmazdır. HLA-B27 AS patogeneğinde genetik riskin yaklaşık %30'una katkıda bulunmaktadır (76).

HLA-B27 sıklığı ile prevalansı etnik yapılarda farklılık göstermektedir (77). Sağlıklı kişilerde HLA-B27% 8-14 oranında pozitif iken, AS'li hastalarda % 90'dan fazla pozitif bulunmaktadır (78). HLA-B27 negatif hastalarda eklem bulguları pozitif olanlarla benzerlik gösterir. Ancak bu hastalarda klinik daha geç başlangıçlı olup aile öyküsü yoktur (75). HLA-B27 negatif hastalarda sakroiliit bulguları varlığında AS dışlanamaz (79).

AS'de HLA-B27 geninin etken olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda AS olan tek yumurta ikizlerinde HLA-B27 geninin çift yumurta ikizi AS hastalarından daha yüksek olduğu bildirilmiştir. AS'li tek yumurta ikizlerinde HLA-B27'nin %63 oranında pozitif olduğu belirtilmiştir (67).

Yapılan bir çalışmada HLA-B27 pozitif olanlarda HLA-B60 gen varlığının AS riskini arttırdığı belirtilmiştir (80).

AS'li hastalarda B27'den başka B60 ve B39'un hastalık ile ilişkisi olduğu belirtilmiştir (81, 82)

Erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olmasına rağmen X kromozomunda etkili hiçbir bölge olmadığı belirtilmektedir (83, 84). Kadın hastaların çocuklarında, erkek hastaların çocuklarına göre daha fazla etkilenim olduğu görülmektedir (85, 86). Ancak klinik ve radyolojik bulguların erkek hastaların çocukları ile benzer olduğu belirtilmiştir (87).

AS'li anne veya babanın çocuklarında ebeveyn ile çocuk arasında hastalık aktivitesi ve işlevsel indeks ilişkisinin düşük olduğu, ancak kardeşler arasında bu indekslerin ilişkisinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu durumun ebeveynlerden gelen genlerin birlikteliğinde ortaya çıkan klinik etkinin daha önemli olabileceği belirtilmiştir (88).

2.2.4. Etiyoloji ve Patogenez

AS'nin etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, son zamanlarda çevresel ve genetik faktörlerin etyolojideki yerini belirlemek amacıyla çalışmalar yapılmıştır (89).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada sıçanlara HLA-B27 ve insan beta-2 mikroglobulin transfer edilmiş, sıçanlardaki AS gelişiminin insanlarla benzer olduğu gösterilmiştir (90).

AS hastalarında HLA-B27 pozitifliği 90 oranında pozitif görülse de tek başına tanı kriteri değildir. HLA-B27 geni dışında IL-1 α , IL-1 β , IL-1 reseptör antogonisti, IL-23 reseptörü, endoplazmik retikulum aminopeptidaz1 genlerinin AS gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (91).

AS patogenezinde inflamasyon ve sıklıkla omurga ve sakroiliak eklemlerdeki yeni kemik oluşumuna ek olarak HLA-B27'nin rol aldığı söylenebilir (92).

2.2.5. Klinik

Genelde ilk semptom kronik bel ağrısı ve tutukluktur (93). Hastalar genellikle bel ağrısından şikâyet ederler. Sabahları belirgin olan bu bel ağrısı istirahat ile artar ve egzersiz ile azalır (71). Bu ağrılar non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla azalır.

Kas iskelet sisteminde tendon, ligament ve eklem kapsülünde inflamasyon görülür. Sıklıkla aşıl tendonunda inflamasyon ve plantar fasiit şeklinde klinik bulgu gösterir (75). Bu sistemde periferik artrit daha az sıklıkla görülmekle birlikte alt ekstremitelerin büyük eklemleri, asimetrik ve oligoartiküler olarak gözlenir. AS'de ayrıca kalça ve omuz eklem tutulum sıklığı %15 oranındadır ve bu tutulum prognoz açısından önemlidir (94). Diz eklemi tek veya bilateral etkilenmiş olabilir (95).

AS'de ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi ekstra-artiküler tutulumlar görülebilmektedir (92, 96). Ayrıca üveit, kardiyak, böbrek, akciğer tutulumları da görülebilmektedir (97). Ekstra-artiküler tutulum periferik eklemlerin daha erken başlangıçlı olduğu durumlarda daha sık görülmektedir (98).

AS'de ekstraartiküler olarak göz tutulumunda en sık akut anterior üveit görülmektedir. Hastaların yaklaşık %40'ında ve daha çok HLA-B27 pozitif hastalarda görülür (99). Bu durumda oluşabilecek görme kaybı geri dönüşümsüzdür. Klinik olarak hastalar tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi ve artmış gözyaşı şikâyeti ile

başvururlar. Tedaviye yanıt 2-3 ay içerisinde olur (100). AS hastalarında pulmoner tutulum klinik olarak genellikle asemptomatiktir, ancak öksürük, dispne ve hemoptizi şikâyetleri ile başvurabilirler (98).

Kostovertebral ve kostosternal eklem tutulumu nedeniyle AS'li hastalarda göğüs ekspansiyonunda azalma görülebilir. Ancak ventilasyon problemi görülmez (98). Direkt grafi çekilen hastaların bir kısmında apikal pulmoner fibrozis görülebilir ve bu durum hastalığın süresiyle korelasyon gösterir (101).

AS'li hastaların yaklaşık %35'inde böbrek tutulumu görülür ve bu durum mortalite ile ilişkilidir (102). Ayrıca bu hastalarda sekonder amiloidoz görülür ve böbrek yetmezliğine yol açar (98).

AS hastalarında ekstraartiküler olarak kardiyak tutulum görülür. Kardiyak tutulum en sık ölüm nedenidir (103). Kardiyak patolojileri arasında aorta dilatasyonu, valvüler disfonksiyon ve ileti bozukluklarına bağlı kalp bloğu görülmektedir. Kardiyak tutulum genellikle HLA-B27 pozitifliği ile birlikte (104, 105)

AS hastaların fizik muayenesinde lomber vertebrada ekstansiyon, gövdede fleksiyon hareket kısıtlaması mevcuttur (106). Genellikle fizik muayenedeki ilk bulgu sakroiliak eklemden ağrı ve hassasiyettir (71). AS tedavi edilmezse ilerleyen dönemlerde hastanın lomber lordozunda kaybolma ve torasik kifozunda belirginleşme görülür (106).

AS hastalarında spinal mobilitayı değerlendirmek için schober testi kullanılmaktadır. Servikal omurganın tutulumu tragus-duvar mesafesi ve servikal rotasyon ölçümü ile saptanmaktadır (107). Bath AS Metroloji indeksine göre testin referans değerleri Tablo 2.3'te belirtilmiştir.

Tablo 2.3. Fizik Muayenede Yapılan Ölçümlerin Patolojik Sınır Değerleri

	Hafif	Orta	Şiddetli
Lateral fleksiyon	>10 cm	5-10 cm	<5 cm
Tragus-duvar mes.	<15 cm	15-30 cm	>30 cm
Schober testi	>4 cm	2-4 cm	<2 cm
Servikal rot.	>70 °	20-70 °	<20°
Bimalleoler mes.	<100 cm	70-100 cm	<70 cm

2.2.6. Tanı

AS'nin tanısında Roma klinik kriterleri, New York klinik tanı kriterleri ve son olarak da modifiye New York kriterleri belirlenmiştir.

Roma klinik kriterleri (1961); istirahat ile rahatlamayan 3 aydan uzun süreli belde ağrı ve sertlik, göğüste ağrı ve sertlik, lomber omurgada hareket sınırlandırılması, göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ve iritis veya sekelinin öyküsü olarak belirlenmiştir (Tablo 2.4) (108).

Tablo 2. 4. Roma Tanı Kriterleri (108).

Klinik Kriterler
1. Dinlenme ile azalmayan 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve tutukluk
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma
5. İritis veya sekellerine ait öykü veya bulgu
Radyolojik Kriterler
1. AS'ye özgü bilateral sakroiliak değişiklikleri gösteren röntgenogram (bu bilateral sakroiliak eklem osteoartritini dışlayacaktır)
Kesin AS Tanısı İçin
1. En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3 ya da 4. derece sakroileit varlığı
2. En az dört klinik kriter varlığı

New York klinik kriterleri (1966); üç düzlemde lomber omurganın hareket kısıtlanması, dorsolomber bağlantıda veya lomber omurgada ağrı hikâyesi veya varlığı, 4. interkostal aralık seviyesinde ölçülen göğüs ekspansiyonunun bir inç veya daha az kısıtlanması şeklinde tanımlanmıştır (Tablo 2.5) (108).

Tablo 2. 5. New York Tanı Kriterleri (108).

Klinik Kriterler
1. Lomber omurgada her üç düzlemde hareket kısıtlılığı
2. Dorsolomber bileşkede ya da lomber omurgada ağrı
3. Dördüncü interkostal aralık düzeyinden ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2.5 cm ya da daha az olacak biçimde kısıtlanması
Radyografinin Derecelenmesi
Normal: 0, şüpheli: 1, minimal sakroileit: 2, orta şiddette sakroileit: 3, ankiloz: 4
Kesin AS Tanısı İçin;
1. En az bir klinik kriter ile birlikte bilateral 3 ya da 4. derece sakroileit varlığı
2. Klinik kriter 1 veya klinik kriter 2 ve 3'ün her ikisi birlikte unilateral 3 ya da 4. derece sakroileit veya bilateral 2. derece sakroileit varlığı
Olası AS Tanısı İçin;
Klinik kriter olmadan bilateral 3. veya 4. derece sakroileit varlığı

Modifiye New York kriterleri (1984); Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu, lomber omurga

hareketlerinde sagittal ve frontal planlarda kısıtlılık, göğüs ekspansiyonunun yaş ve sekse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlılık, radyolojik kriterler olarak bilateral grade 2-4 sakroiliit, unilateral grade 3-4 sakroiliit olarak belirlenmiştir. Kesin AS tanısı için 1 radyolojik ve 1 klinik kriterin sağlanması, olası AS tanısı için 3 klinik kriterin radyolojik kriter olmaksızın sağlanması ile konur (Tablo 2.6) (109).

Tablo 2. 6. Modifiye New York Kriterleri (109)

Tablo 2.3. (1984) Kriterler
1. En az 3 aydır var olan, egzersizle düzelip istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
4. 2-4. derece bilateral sakroileit
5. 3-4. derece unilateral sakroileit
Kesin tanı için;
Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral 3-4. derece veya bilateral 2-4. derece sakroileit.

AS hastalarında ESR’de hızında artış görülmektedir (71). Bu hastalarda serum IgA ve SAA düzeyi yüksek çıkarken, RF ve antinükleer antikor (ANA) negatif çıkmaktadır (110). Bazı etnik grupta hastaların yaklaşık % 90-95’inde HLA-B27 pozitifliği görülür. CRP düzeyi hastalığın aktif döneminde yüksek saptanır ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (111). Ancak hastalık aktivasyonu ile korelasyon göstermez (110).

AS hastalarının akut atak döneminde CRP ve ESR maliyet ve güvenilirliğinden ötürü sık kullanılan biyomarkırlardır (112). AS hastalarında böbrek tutulumu yoksa böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkikleri normal olarak görülecektir (98).

2.2.7. Fonksiyonel Durum ve Aktivite Değerlendirmesi

AS’de hastaların fonksiyonel kapasiteleri değerlendirilirken Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanılmaktadır. Bu indeks hızlı ve kolay uygulanabilen güvenilir bir indeks olup, AS’li hastalarda fonksiyonel durumun belirlenmesi ve takibi için kullanılmaktadır (113, 114).

Bu indeks hastaların pozisyonları ile ilgili değişiklikleri, günlük yaşam aktiviteleriyle başa çıkma yeteneklerini değerlendiren 10 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru için 0-10 cm aralığında VAS kullanılarak toplam alınan skorun 10’a

bölünmesiyle sonuç skoru elde edilir. BASFİ'nin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği 2003 yılında gösterilmiştir (114, 115) .

AS'de hastalık aktivitesi için Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) kullanılmaktadır. Bu indeks yorgunluk, eklem ağrısı, şişlik ve sabah tutukluğu gibi hastalığa özgü semptomları değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu indekste de 0-10 arasında bir skor kullanılır. Skor yüksekliği hastalık aktivitesinde artışı gösterir. Hastalık aktivitesi ve progresyonunu değerlendirmek için geliştirilmiş güvenilir ve değişiklere duyarlı bir indekstir. BASDAI, Türkiye'de 2003 yılında güvenilirlik ve geçerlilik sağlamıştır (116, 117).

AS'de AS Quality of Life (ASQoL) anketi kullanılmaktadır. Bu anket hastaların yaşam kalitelerini ölçmektedir. Yaşam kalitesi ve beklentileri sorgulamak amacıyla cevapları evet ve hayır olacak şekilde 18 sorudan oluşmaktadır. ASQoL skoru adı verilen bu skor evet cevabı olan soruların toplam puanından oluşmakta ve skorun yüksekliği hastanın günlük yaşam kalitesinin düştüğünü göstermektedir (118).

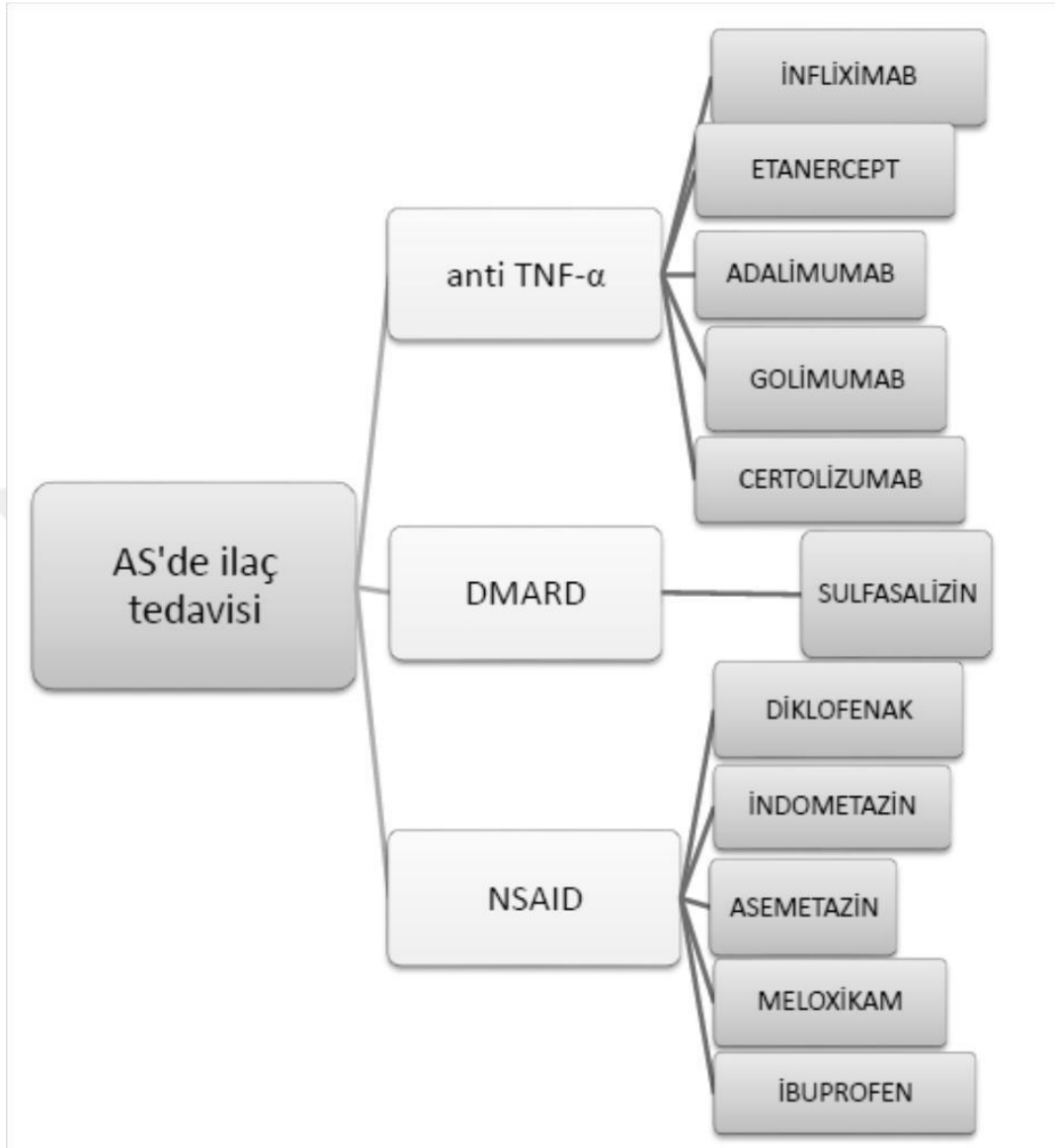
2.2.8. Tedavi

AS tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik olarak ikiye ayrılmaktadır. Egzersiz, fizyoterapi ve eğitim, yaşam tarzı değişiklikleri non-farmakolojik tedaviyi oluşturmaktadır (119).

AS tedavisinde NSAII ilaçlar önemli bir yer tutar, fakat bu ilaçlar hastalığı kontrol altına almada yeterli değildir (120). Kontrendikasyon olmadığı sürece ağrısı ve eklem katılığı olan AS'li hastalarda ilk kullanılan ilaçlardır. NSAII ile ağrı kontrol altına alınamıyorsa opioid ilaçlar veya parasetamol ağrı için kullanılabilir (121).

NSAII tedavisi yetersiz kaldığında anti TNF- α ilaçların kullanılması gerekmektedir (122). Yapılan bir çalışmada Anti TNF- α ilaçların hastalık üzerinde olumlu etkiler gösterdiği belirtilmiştir (123).

Anti TNF ilaçlar hastalıkların semptomlarını azaltır, eklem deformitelerini önler, sakroiliak ve omurga manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'lerinde gösterilen akut inflamasyonu azaltırlar (124). Fakat yapılan çalışmalarda radyolojik ilerlemeyi durdurmada etkili oldukları gösterilememiştir (125).



Şekil 2. 1. Ankilozan Spondilitte Farmakolojik Tedavi

AS tedavi stratejileri arasında fizik tedavi önemli bir yer tutmaktadır. Fiziksel aktivite ve egzersiz tedavisinin yaşam kalitesini arttırdığı ve semptomların iyileştirdiği gösterilmiştir (126).

AS tedavi protokolleri yüzeysel, hot-pack ve cold-pack gibi fizik tedavi uygulamaları, derin ısıtıcı ajanlar, analjezik tedavi yöntemleri, egzersiz reçetesini içermektedir. AS tanısı konduktan sonra fizyoterapi ve rehabilitasyon tedavisine başlanmalı ve kontrol altında tutulmalıdır. AS hastalarında gövde fleksiyon deformitesi görüldüğünden ekstansiyon yönünde sırt ve bel kaslarını güçlendirecek

şekilde spinal egzersizler bu deformiteyi önlemede yararlıdır (127). AS hastalarına postüral düzgünlüğü ve solunum kapasitesini koruyacak egzersizler öğretilmeli ve bu egzersizlerin yaşamlarının bir parçası olduğu bilinci yerleştirilmelidir (68). AS hastalarında ağrı yönetiminde düşük seviyeli lazer tedavisi ve pasif germe egzersizlerinin önemli bir yer aldığı belirtilmiştir (98).

AS ilerledikçe torakal ve lomber bölgede rijidite gelişmekte ve deformiteye neden olabilmektedir. Bunu sonucunda aksiyel mobilitede ortaya çıkan değişikliklerin postural kontrolde bozulmaya neden olabildiği ve denge bozukluğuna hatta düşme riskine yol açtığı belirtilmiştir (128).

2.2.9. Prognoz

AS 'li hastaların yaşam süreleri normal popülasyona eşittir. Prognoz hastalığın şiddetli başlaması ve eklem dışı komplikasyonların olmasına göre değişiklik göstermektedir. Kalça eklem tutulumunun genç yaşta ortaya çıkması, boyun bölgesi tutulumu, ESR yüksekliği prognozun kötü olmasını sağlamaktadır. Ölüm nedenleri içinde başta kardiyovasküler tutulum olmak üzere, spinal kırıklar ve tedavi komplikasyonları ilgili problemler sayılabilir (129).

2.3. Psöriatik Artrit (PsA)

2.3.1. Tarihçe

PsA, laboratuvar olarak RF'nin negatif olduğu cilt lezyonu olan psöriazis ile ilişkili inflamatuvar bir hastalıktır (130). Cilt lezyonları ile seyreden psöriazis ile artrit arasında 1818 yılında bir ilişki saptanmış, "Psöriazis arthritique" olarak isimlendirilmesi ise 1860 yılında Bazin tarafından kullanılmıştır (130). PsA'nın ayrı bir hastalık olarak değerlendirilmesi RF ve RA arasındaki ilişkisi ile RA için ayrı tanı kriterlerinin ortaya atılmasından sonra başlamış, 1964 yılında avrı bir hastalık olarak onaylanmıştır (131). ACR; PsA'yı RF negatif olduğu için, seronegatif spondilartritler arasında olması gerektiğini savunmuştur. PsA RF'nin negatif olduğu, ellerin distal eklemlerini ve sakroiliak eklem tutulumu ile giden asimetrik tutulum gösteren bir hastalık olarak belirtilmiştir (130).

2.3.2. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda inflamatuvar artritli olan hastalarda psöriazisin, psöriazisi olan hastalarda inflamatuvar artritli mevcut hastalığa eşlik ettiği belirtilmiştir. Psöriazisin inflamatuvar artritlerde yaklaşık %2 olduğu RA'lı hastalarda yaklaşık %4, sağlıklı kişilerde %2 oranında görüldüğü belirtilmiştir (130). Seronegatif artritli hastalarda ise %20 oranında görüldüğü (132) belirtilmiş bu oranın yüksekliği inflamatuvar artritler için psöriazisin bir risk faktörü olabileceğine bağlanmıştır (130). Yapılan çalışmalarda PsA'nın prevalansının %0,04 - 0,1 arasında olduğu belirtilmiştir (130). Başka bir çalışma da ise PsA'nın yıllık 3,6/100,000 oranında görüldüğü belirtilmiştir (133). Erkek ve kadınlarda görülme oranı eşittir (130).

2.3.3. Patogenez

PsA'nın nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak patogenezde genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (134).

a) Genetik faktörler: PsA etiyolojisinde monozygotik ikizlerde, dizyotik ikizlere göre psöriazisin yüksek görünmesi (135), monozygotik ikizlerde PsA görülme oranının %30'un üzerinde görülmesi (136) ve hastaların birinci derecede akrabalarında PsA'nın görülme sıklığının artmış olmasından dolayı etiyolojide genetik faktörlerin olabileceği düşünülmüştür (130). Tüm seronegatif artritlerde olduğu gibi PsA'lı hastalarda da HLA ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda HLA-B13 ve B17'nin yüksek olduğu belirtilmiştir (137). HLA-B27 pozitifliği olan hastaların spinal tutulum ve spondilartrit ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (131). Ayrıca PsA hastalarında görülen HLA- B38 ise poliartrit ile ilişkilendirilmiştir (134).

b) Çevresel faktörler: PsA etiyolojisinde birçok çevresel faktörden bahsedilmektedir.

Enfeksiyonlar: PsA'da enfeksiyöz ajanların görülmesi, psöriazis tiplerinden olan guttat psöriazisin streptokok ilişkili üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikteliği etiyolojide enfeksiyonların da olabileceğini düşündürmüştür (138). Ancak PsA'lı hastalardan alınan eklem sıvısında herhangi bir enfeksiyöz ajan saptanamamıştır (139).

İmmün yetmezlik sendromları: Viral enfeksiyonların, PsA etiyolojisinde olabileceği düşünülmüş, özellikle HIV enfeksiyonlu hastalarda, PsA görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (140).

Yapılan bir çalışmada Zambia’da PsA’lı hastaların yaklaşık %94’ünde HIV’in pozitif görüldüğü ve toplumunda %30’unda pozitif olduğu belirtilmiştir (141). Bu durum HIV’in bağışıklık sistemini baskılaması sonucu olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle CD4 ve CD8 dengesinin PsA patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (130).

Travma: Koebner travmaya sekonder gelişen hasar cilt hastalığı varlığında o bölgede psöriazis gelişebileceğini belirtmiştir. Travma sonrası gelişen artrite Koebner fenomeni denmektedir (142). Travma sonrasında aktive olan inflamatuvar hücreler ve sitokinler hasarlı eklemlere gider ve substans P sinovyal dokuda artış gösterir (143).

Psikolojik stres: Psikolojik stres faktörünün PsA’lı hastalarda artrit gelişiminde etken olabileceği söylenmekle birlikte netlik kazanmamıştır (144).

İmmünolojik faktörler: PsA hastalarında genel olarak eklemde vasküler artış ve hiperplazi gözlenmektedir. Özellikle komşu kemik iliğinde İnflamatuvar hücreler gözlenmektedir (140).

1-T hücrelerinin rolü: Psöriazis ve PsA’da T hücrelerin ve proinflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu belirtilmektedir. Bu iki hastalığın tedavisinde T hücreleri veya sitokinleri hedef alan tedaviler uygulanabilmektedir. PsA’da deride en sık görülen hücreler CD4+ T hücreleri iken enteziste CD8+ T hücreleri görülmektedir (140). Yapılan çalışmalarda tedavi amaçlı direkt T hücrelerini hedef alan biyolojik ilaçlardan insan kaynaklı monoklonal IgG1 antikoru olan efalizumab ile insan kaynaklı LFA-3/IgG1 füzyon proteini olan alfaceptinin psöriazis ve PsA tedavisinde faydalı olduğu belirtilmiştir (145).

2-Vasküler rol: PsA’da damarlarda kalınlaşma ve perivasküler inflamasyon olduğu belirtilmektedir (130). Bu hastalık tedavisinde MTX denenmiş ve sonrasında inflamasyonda azalma olduğu görülmüştür (146). TNF- α , TNF- β , “platelet-kaynaklı growth faktör” ve “vasküler endotelyal growth faktör” gibi büyüme faktörleri psöriaziste yüksek saptanmış ve anjiyogeneze sorumlu olabileceği belirtilmiştir (147) .

3- Proinflamatuvar sitokinler: PsA’da proinflamatuvar sitokinler ciltte ve sinovyal membranda artmaktadır (147). Aktive T hücrelerden ve mezenkimal

hücrelerden salınan TNF-  ve  L-1 sinovyal hücre proliferasyonunu ve eklem yıkımında rol oynayan matriks metalloproteinazların salınımını uyarır. Proinflamatuvar sitokinlerden TNF- 'nın psöriazis ve PsA'daki rolü anti-TNF tedavisinin önemini ortaya koymaktadır. RANK seviyeleri PsA'lı hastaların cilt ve sinovyal membranında artmaktadır. Bu nedenle bazı sitokinlerin PsA'da inflamasyonu tetikleyici olabileceği belirtilmiştir. PsA hastalarındaki erozyon sebebi olarak osteoklastogeneziste RANKL reseptör aktivatör düzeylerinin eklem ve sirkülasyondaki osteoklast prek rs rlerinde artmış olması gösterilmektedir (148).

2.3.4. Klinik

PsA; reaktif artrit, RA, AS gibi hastalıklarla klinik özelliklerinden dolayı spondilartritler arasında sayılmaktadır (134). PsA kliniğinde mono artritten mutiple artrite kadar geniş bir yelpazede eklem tutulumu görülebilir. PsA'da periferik eklemler ve aksiyel omurgayı tutulabilmektedir (149).

PsA her iki cinste eşit g r l r. Psöriatik spondilartropati ise yaşlı erkeklerde daha sık görülmektedir (E/K: 6/1). Psöriatik spondilartropatinin şiddeti AS'den daha azdır. Psöriatik spondilartropatiye genelde periferik artrit eşlik eder (131). Moll ve Wright (108) ilk kez 1973'te PsA ile ilgili sınıflama yapmış, bu sınıflamada PsA denmesi için hastada psöriazis tanısı olması gerektiğini belirtmişlerdir (150).

‐Classification of Psoriatic Arthritis‐ (CASPAR) grubu 2006 yılında PsA için yeni bir sınıflama geliştirmiştir. Bu kriterlerin spesifitesi ve sensitivitesinin oldukça yüksek olduğu g r lm ştir. CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı için psöriazis varlığının zorunlu olmadığı belirtilmiştir (151).

Eklem tutulum şekilleri: PsA'da eklem tutulumu mono artrit şeklinde başlayıp sonrasında poliartrite dönebilmektedir (152).

1-Distal interfalangeal eklem tutulumu: D F tutulumu PsA'da diğer inflamatuvar artritlerden daha sık g r l r ve diğer artritlerden ayırt edici özelliktir (144). Simetrik D F eklem tutulumu PsA'lı hastaların %56'sında görülmektedir (152). PsA'da eklem tutulumu simetrik veya asimetrik olarak görülebilmektedir (134). D F eklem tutulumunun PsA'da daktilit ve tırnak distrofisi ile birlikte görülebilmektedir (144).

2- Oligoartiküler veya mono artiküler artrit: Psöriazisin en karakteristik eklem tutulum şekli olup, büyük ve küçük eklemlerde asimetrik tutulum gösterir (131). Ayrıca bu tutulum yapılan çalışmalarda farklı oranlarda saptanmış olup, %11-70 oranında olduğu belirtilmiştir (108, 130).

3-Simetrik poliartrit: Bu tutulum şekli el ve ayak parmaklarında daha sık görülmektedir. Ayrıca simetrik tutulum kadınlarda daha sık gözlenmektedir (130). Hastalık süresi uzun olan hastalarda poliaritiküler form PsA başlangıcında %3 oranında görülmektedir (144).

4-Artritis mutilans: Hastalık süresi uzun olan kadınlarda daha sık görülen, subluksasyonla giden bir artrit şeklidir. Bu klinik şeklinde eklemler ciddi hasar görülür ve teleskopik parmaklara neden olan destrüktif eraziv artrit son dönemi olarak tanımlanır (144, 153).

Diğer muskuloskeletal özellikler:

El veya ayak parmağının tamamen şişliği olup sosis parmak olarak ta bilinen daktilit, seronegatif spondilartritlerin genel bulgusudur. PsA'lı hastaların %30-40'ında görülebilmektedir (154). Ayak parmaklarında daha sık görülmekle beraber bir veya iki parmak etkilenir (155). Daktilit görülen parmakta erozyon daha fazla görülmektedir (155). Daktilit görülen parmakta çekilen MRG ile yumuşak doku ödemi, fleksör tenosinovit, kemik ödemi ve sinovit saptanabilmektedir (156).

Tüm spondilartritlerde tendonun kemiğe tutunduğu yerlerde inflamasyon gözlenir ve PsA'da %20-40 oranında görülmektedir (144). PsA'da entezit en çok aşıl tendonu ve plantar fasyada görülür ve genelde oligoartiküler tiptedir (131).

Periferik ödem alt ekstremitelerde ve simetrik olarak görülen, PsA başlangıcında veya daha sonra görülebilen steroid tedavisine iyi cevap veren bir semptomdur (157).

Sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis ve osteitis sendromu (SAPHO) sendromu nadir görülen bir klinik şekli olup, sıklığı %3'ten azdır (158).

Çok nadir görülen Psöriatik onikopakidermo periostitiste bir veya birden fazla parmak ucunda tutulum, tırnak değişikliği, yumuşak doku şişliği görülmektedir (159).

PsA şiddeti ile cilt lezyonu şiddeti arasında korelasyon olmadığı ancak psöriatik lezyonların arttığı dönemde PsA’da alevlenmeler olabildiği belirtilmiştir (130).

PsA’da tırnak tutulumu yaklaşık olarak %60-80 arasında görülmektedir (130). Tırnak değişikliği olarak onikoliz, pitting, çizgilenme, hiperkeratoz gözlenmektedir. DİF eklem artrit tutulumu olan hastaların %100’e yakınında tırnak değişikliği görülmektedir (144).

PsA’da göz tutulumunda konjunktivit ve üveit gözlenmektedir. Ayrıca PsA’lı hastalarda oral ülserasyon, üretrit, aort kapak hastalığı da görülebilmektedir (130).

2.3.5. Tanı

PsA tanısında spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Yapılan çalışmalarda PsA’nın aktif döneminde akut faz değerlerinin yükseldiği belirtilmiştir. Hipoalbuminemi, ESR, CRP ve fibrinojen düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (144). PsA hastalarında görülen poliartritli hastalarda CRP ve ESR değerleri ile hastalık aktivasyonu arasında korelasyon olduğu gözlenmiştir (158). PsA hastalarının %5-10’unda RF pozitif olarak saptanmıştır (130). Anti-CCP pozitif kadınlarda çoğunlukta görülür ve genelde poliartriküler tarzda görülür (160). ANA, PsA’lı hastaların yaklaşık %10’unda görülmektedir (130). Hastaların bir kısmında hiperürisemi görülmektedir ve bu durumun artmış nükleoprotein katabolizması sonucu olduğu belirtilmiştir, ancak ürik asit seviyesi ile cilt tutulumu arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (131).

PsA’nın periferik tutulumunda asimetrik tutulum görülmektedir. Radyolojik olarak entezis tutulumuna bağlı yeni kemik oluşumu gözlenebilir. PsA’lı hastalarda gözlenen deformasyon psöriazisi olan hastalarda daha fazla gözlenmektedir. Ancak RF pozitif olanlarda hasar daha az görülmektedir (132). PsA’lı hastalarda görülen erozyon hastalık süresinin uzaması ile ilişkilidir ve %35-70 arasında görülmektedir (154). DİF eklem tutulumunda periartiküler osteopeni PsA’da nadir görülmektedir. Radyolojik olarak görülen kalem hokka görünümü entezis nedeniyle oluşmaktadır (144).

PsA’da spinal tutulumda lomber vertebra tutulumu azdır ve sakroiliak eklem tutulumu asimetrik veya simetrik olarak görülebilmektedir. PsA’da servikal tutulum ve vertebra tutulumunda asimetri ve atlamalı tutulum görülmektedir (161).

2.3.6. Tedavi

PsA’da tedavide psöriazis ve tırnak değişikliklerinin olması, periferik eklem hastalığı, aksiyal tutulum, entezit ve daktilit dikkate alınarak yapılmaktadır (162). Tedavide kullanılan DMARD’ların hastalık üzerine etkisi hakkında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır (163).

PsA hastaların tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu NSAİİ’lerdir. Ancak bu konu ile ilgili plasebo kontrollü randomize çalışmalar yapılmamıştır (164).

Bu ilaçlarla ilgili de randomize çalışmalar yapılmamıştır ancak kullanımı sırasında tedavi dozunun azaltılması sırasında cilt lezyonlarının reaktivasyonu olabileceği düşünüldüğünden kullanımı önerilmemektedir (134).

Tedavide sık kullanılan, ancak tedavi etkinliği tam olarak kanıtlanamamış diye bir ilaç MTX’tir (165). Tedavi verilen hastalarla kontrol grubu karşılaştırılmış olup şiş ve hassas eklem sayısında azalma saptanmamıştır (166). Tedavide MTX 7,5-15 mg/hafta dozunda verilmesi önerilmektedir (134).

Sülfasalazin, literatür çalışmalarında etkili bir ilaç olduğu görüşü belirtilse de cilt bulgularına yanıt vermemesi ve gastrointestinal intolerans nedeniyle ilk seçenek ilaç olarak kullanılmamaktadır (165).

Siklosporin, cilt ve eklem bulguları üzerine etkili olduğu bulunmuştur (167). Nefrotoksisite, gingival hiperplazi gibi yan etkileri mevcut olsa da geri dönüşlüdür (143).

Leflunomid, T hücrelerin baskılayarak etki gösterir. Tedavi sonrası hassas ve şiş eklem sayısında azalma olduğu görülmüştür (130).

Anti TNF ilaçları; etanercept, infliksimab ve adalimumab TNF- α blokörü olup yeni dönem ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda plaseboya göre etkili oldukları belirtilmiştir (168). Bu 3 ilaç radyolojik hasarda etkili bulunmuştur. Psöriatik lezyonlar üzerine infliksimab ve adalimumab etkisi nin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Ko-stimölasyon blokerleri;tedavide T hücre düzenleyici ajanlar olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan alafasept psöriazisli hastalarda kullanılmaktadır (169). Abatacept ise RA’da kullanılmaktadır ve yapılan faz II çalışmada PsA’da etkin olduğu belirtilmiştir (170).

Ustekinumab, İL-12/İL-23 inhibisyonu üzerinden etki etmektedir. Psöriazis ve PsA’da faydalı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Cilt bulgularında ve entezitte iyileşme olduğu gözlenmiştir (171).

2.3.7. Prognoz

Literatürde PsA’lı hastalarda prognoz çalışmaları az sayıdadır. PsA’da sakatlık oranı RA’ya göre daha az oranda olduğu saptanmıştır (144). Yapılan çalışmalarda PsA hastalarında mortalite oranının normal toplumla benzer oranda olduğu belirtilmiştir (172). Mortalite en sık kardiyak ve solunum sistemi nedenli olmaktadır (173).

2.4. Akut Faz Reaktanları

Akut faz reaksiyonu azalma veya artma şeklinde kendini göstererek klinisyene tanıda yardımcı olan tetkiklerdir. Plazma konsantrasyonlarında azalma gösterenler negatif AFR, artış gösteren ise pozitif AFP olarak isimlendirilir (Tablo 2.7). Albümin en önemli negatif AFR olup, hepatik sentezinde azalma ve renal veya gastrointestinal kayıplarda görülür. Özellikle albümin sentezindeki azalma, albümin sentezinde kullanılan aminoasitlerin artmasına yol açması sebebiyle pozitif AFP’nin mekanizmasında da rol alır. Ayrıca artış miktarına göre AFP’ler;büyük (majör), ılımlı (moderate) ve küçük (minör) AFP’ler olarak sınıflandırılırlar. Genellikle büyük olarak kabul edilen AFP düzeyleri yangı esnasında 10-100 kat, ılımlı olanlar 2-10 kat, küçükler ise çok silik artışlar gösterir. Büyük AFP’lerin kan konsantrasyonları, uyarıcı faktörü takiben 48 saat içinde yükselir ve uyarının kalkmasını takiben kısa sürede düşmeye başlar. İlimli yada küçük AFP’ler ise uyarıyı takiben daha yavaş yükselir ve daha uzun süre pozitif kalır (174).

Tablo 2. 3. Akut faz reaktanları

	Artan	Azalan
Koagülasyon faktörleri	Fibrinojen Plazminojen Protrombin Faktör VIII	
Proteinaz inhibitörleri	Alfa1-antitripsin	İnter-alfa-antitripsin
Kompleman proteinleri	C1s C2 B C3 C4 C5 C1 inhibitör	Properdin
Transport proteinleri	Haptoglobin Hemopeksin Serüloplazmin	Transferrin
Diğer	CRP SAA Fibronektin Alfa1-asit glikoprotein	Albumin Transteyretin HDL LDL

2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Streptococcus pneumoniae'nin C-polisakkaridini presipite edilmesi sebebiyle CRP olarak isimlendirilir. CRP, enfeksiyon, travma, inflamatuvar romatizmal ve malign patolojilerde artış gösteren en iyi AFP'lerdir. CRP'nin sentezi temel olarak karaciğerde, inflamasyonun geliştiği dokulardan salgılanan başta IL-6 olmak üzere sitokinlerin etkisi ile karaciğerde üretilir (174). CRP, pentexin ailesine üye bir proteindir. 5 alt ünitesi olup, her alt ünite 187 aminoasit ve 106 kilodalton oluşur (175). CRP özgüllüğü düşük olan bir belirteç olsa da, hastalık riskinin belirlenmesinde ve izleminde çok önemlidir. CRP'nin fizyolojik rolü mikrobik ve yangı materyalinin temizlenmesidir. Bu etkiyi hücre duvarı membranına ya da çekirdek antijenlere bağlanarak fagositozu kolaylaştırmak suretiyle yapar (176). Plazma CRP seviyesi; bakteriyel enfeksiyonlarda, travma ve damar tıkanıklıklarında, doğumsal immun sistem hastalıklarında ve kötü huylu tümörlerde hastalık şiddetine göre 1000 katına

kadar çıkabilir (177). CRP seviyesi hastalığın bir belirleyicisi olmadığı, sağlıklı olan bireylerde CRP seviyesinde olan düşüklüğün kardiovasküler olayları azalacağını bildirmiştir (178).

2.4.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)

ESR, birçok hastalıkta tanıya yardımcı olsa da, duyarlılığı (sensitivite) ve özgüllüğü (spesifitesi) oldukça düşük bir kan testidir (179). Eritrosit hücre yoğunluğunun, plazmadan fazla olması sebebiyle kanın bekletilmesi durumunda yerçekiminin etkisiyle eritrositler aşağı çökmesi mantığı ile çalışır. Bu çökmenin bir saatlik süre zarfında çökme miktarı ESR olarak tanımlanır (179). ESR'nin üç ayrı fazı vardır:

1. Rulo formasyonu: ilk on dakikalık süre olup, eritrositlerde rulo veya kümelenme meydana gelir. Bu aşama nispeten yavaştır.
2. Hızlı düşme safhası: ikinci safha olup, 40 dakika kadar sürer. Bu dönemde hücreler sabit ve hızlı bir şekilde aşağı çökmeler devam eder. ESR bu ikinci aşamada ölçülür.
3. Paketlenme safhası: Son on dakikalık dönem olup, tüp altında hücre paketleri oluşur, çökme hızı yavaşlamaya başlar. Bu dönem uzayarak saatleri sürebileceğinden, klinik önemi yoktur (180).

Eritrositler dış ortamda tek aks boyunca agregate olarak rulo meydana getirmeye başlarlar. Oluşan bu partiküllerin daha yoğun olması sebebiyle, birim kareye düşen yoğunluk artacak ve çökme hızı artış görülecektir. Birçok plazma proteini pozitif yüklü olması sebebiyle, eritrositlerin itici kuvvetleri azalma gösterir ve agregate olarak rulo formasyonuna dönüşümü dolayısıyla çökme hızlarını artırır (179). Rulo oluşumu eritrositlerin özellikleri, plazma viskozitesine ve makro moleküllerin bağlayıcı kuvvetleriyle ilişkilidir. Bazı moleküller (Fibrinojen, gamaglobülin vb.) asimetrik yapıda olup, eritrosit agregasyonunun artmasında katkı sağlar. Bu nedenle akut inflamasyonlar, immünglobulin artışına yol açan kronik inflamasyonlar ve monoklonal artışa yol açan gammopatiler ESR'yi ciddi oranda artırır. Akut inflamasyon durumlarında alfa globulinlerin, fibrinojenin ve diğer AFR'lerin artışı zaman aldığından, ESR'nin artışı genellikle 24 saatten sonra gelişmektedir. ESR'deki düzelme bir aya kadar uzayabilmektedir (179).

ESR plazma, eritrosit ve diğer fiziksel faktörlerden etkilenir. ESR düzeyi değerlendirilirken yaş, cinsiyet, kişinin komorbid hastalıkları ve kullanılan ilaçlar dikkate alınmalıdır. Ayrıca kesin olmamakla birlikte ESR'nin fibrinojen düzeyi gibi bazı yapısal faktörlerden de etkilendiği bilinmektedir (179).

ESR ölçümü birçok yöntem tanımlanmış olup, her birinin avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Westergren yöntemi en eski, en sık kullanılan ve en üstün olanıdır. Bu yöntemde sodyum sitrat ile antikoagüle edilmiş kan, Westergren pipetine konur ve pipet dik olarak yerleştirilir. Bir saat sonra plazma ve eritrositlerin üst sınırı arasındaki mesafe okunarak mm/saat olarak ifade edilir. Referans değerleri erkeklerde yaş'ın ikiye bölünmesi, kadınlarda yaşın on fazlasının ikiye bölünmesi ile hesaplanır (181). Kadınlardaki ESR'nin, erkeklerden daha yüksek olduğu bilinir ve bunun altında yatan temel nedenlerin androjenlerin ESR'yi yavaşlatmasıdır (179).

Yüksek konsantrasyonda antikoagülan (tedavisel heparin) kullanılması, ortam ısısının yüksek olması, kolesterol yüksekliği, pipetin dik konmaması, pipet öncesi kanın yeterli çalkalanmaması ve eritrositlerin sayısında azalma gibi durumlar ESR'de yalancı pozitifliğe yol açarlar. Polisitemi, ağır lökositoz, anizositoz, akantositoz, orak hücreli anemi, mikrositoz, hipofibrinojenemi, pipet dar olması (genişlik <2 mm, kısa), numunede içinde pıhtı varlığı, testin ölçüldüğü zeminin instabilitesi, hastanın yüksek doz steroid alması, kalp yetmezliği, karaciğer patolojileri, pıhtılaşma bozuklukları ve safra tuzları yalancı negatiflik nedenleri arasındadır (179).

2.4.3. Serum Amiloid A (SAA),

SAA, CRP gibi ile benzer yapıda olan pentamer yapıdadır. Molekül ağırlığı 15 kD olan bir AFP'dir (182). SAA, rat dışındaki diğer memeliler ve kanatlılarda eksprese edilebilen bir proteindir. Enfeksiyon, travma, toksinler veya malignitelerde kan düzeylerinde ciddi artışlar gösterebilir (183, 184). Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α vb.), SAA'nın sentezini uyarması sonucu başta karaciğer olmak üzere birçok dokudan eksprese edildiği rapor edilmiştir (185). Birçok SAA geni ve proteini bildirilse de, dolaşımda SAA1, SAA2, SAA3 ve SAA4 olmak üzere 4 tipi mevcuttur. SAA1 ve SAA2 enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz inflamasyonlarda karaciğerden; SAA3 karaciğer dışı dokulardan eksprese edilen izoformudur (183). SAA4 ise, sağlıklı bireylerde HDL'nin yapısında bir apolipoprotein olarak bulunan ve

inflamasyondan minimal etkilenen bir izoformdur (183). SAA'nın fonksyonları net olarak tanımlanmasa da; üzerinde kalsiyum, laminin, heparin/heparan sülfat için bağlanma bölgeleri tanımlanmış olup, bu durum SAA'nın farklı işlevleri olduğunu düşündürmektedir (186). İnflamatuvar hadiselerde kan konsantrasyonları yüklesen SAA lenfositlerin antikor üretiminde, endotel hücrelerinde lökosit adezyonunun da ve trombosit aglütinasyonu artışa yol açarken, kollojenazı inhibe eder. Ayrıca hücre adezyonunu, migrasyon, proliferasyon ve agresyonunu da etkilediği gösterilmiştir (187). SAA'nın karaciğer dışında da, epitelde de ekspresyonu ile yangısal uyarıya karşı lokal savunmada da görev yaptığını düşündürmektedir (188). Yapılan çalışmalarda SAA'nın, mononükleer ve polimorf nükleer lökosit komotaksisini ve fagositozu indüklediği gösterilmiştir (189). Ayrıca matriks metalloproteinaz sentezini arttırdığı, anjiyogenezi uyardığı, lökositlerin artaksyonu ve kemokinlerin indüksiyonu düzenlediği, intestinal müsin sentezini arttırdığı, kolesterol metabolizmasında rol oynadığı da gösterilmiştir (190).

Akut faz yanıtta en hızlı ve en fazla yükselen proteinlerden olan SAA ve CRP arasında bir kıyaslama yapıldığında SAA'daki artışın CRP'den fazla olduğu görülmüştür. SAA'nın fizyolojik düzeyleri CRP'den daha yüksek olduğu için hafif düzeydeki artışları saptamakta mümkün olmaktadır. Ayrıca SAA düzeyindeki artış CRP'den daha uzun sürmektedir (191).

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi etik kurulu yerel etik kurul onayı alındıktan sonra, Hastanemiz Romatoloji Kliniği tarafından takipli 2014-2019 tarihleri arasındaki

tüm erişkin RA, AS ve PsA'lı hastalardan SAA düzeyi ölçülmüş olan hastalar diğer prediktif faktörleri de içerecek şekilde retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Hastaların verilerine hastane otomasyon ve hasta dosyalarından temin edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ESR, CRP ve SAA düzeyi (0. ay, 3. ay ve 6. ay), RA şiddeti (DAS 28), AS şiddeti ve tedavi grupları değerlendirildi.

Çalışmamızda ESR yüksekliğine yol açan Lupus, sedef, ailevi akdeniz ateşli hastalığı, çölyak ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklar; RA, sinüzit, astım ve tüberküloz gibi iltihaplı hastalıklar ve akciğer kanseri gibi maligniteler; ESR düşüklüğüne yol açan ak hücreli anemi, hemoglobinopatiler, anizositoz ve diyabet gibi kan yoğunluğunu arttıran hastalıklar ve bazı dolaşım bozuklukları, sedimantasyonun düşmesine yol açan patolojiler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda CRP yükseliğine yol açan enfeksiyonu olan, kalp krizi, stroke, menenjit, belirlenen patolojiler dışındaki inflamatuvar hastalığı olan hastalar, akut pankreatitli olgular, akut pankreatit, travma, yanık ve kırıklar, organ ve doku hasarlı olgular, cerrahi girişimler sonrası ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda SAA yükseliğine yol açan enfeksiyon, travma, toksinler veya malignitelerde kan düzeylerinde ciddi artışlar gösterebilir

Veriler SPSS Windows 25.0 versiyonunda analiz edildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov Testi ile kontrol edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma ve frekans değerleri kullanıldı. Sayısal non parametrik verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi, niceliksel verilerin kıyaslanmasında Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tekrarlayan klinik ölçümlerin analizi Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılarak araştırıldı. Gruplar içerisinde Wilks' Lambda test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde farka neden olan durumları tespit etmek amacıyla Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. İkili zaman karşılaştırmasında paired sample test kullanıldı. Eğri altındaki alan, kesim değeri, spesifite ve snesitivite hesaplamasında roc eğrisinden faydalanıldı. Şiddete etki eden

faktörlerin analizi logistic regresyon testi ile yapıldı. Aksi belirtilmedikçe $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Tüm grup

Çalışmamızdaki hastaların 387'si (%59,9) RA, 238'i (%36,8) AS ve 21'i (%3,3) PsA idi. RA'lı hastaların yaş ortancası, AS grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). PsA'lı hastaların yaş ortancası, RA ve AS ile benzer olarak saptandı ($p>0,05$). RA grubunda kadın hasta sıklığı, AS ve PsA'lı gruplardaki kadın sıklığından anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). RA'lı hasta grubun ESR ortancası AS ve PsA'lı hastalardan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). AS ve PsA'lı hastaların ESR değerleri arasında farklılık saptanmadı ($p>0,05$). RA'lı hastalarda CRP ortancası, AS'li gruptan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). PsA'lı grubun CRP düzeyi ortancası RA ve AS'li gruplar ile benzerdi ($p>0,05$). RA'lı grubun SAA'nın 0., 3. ve 6. aylardaki düzeyleri; AS ve PsA grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). AS ve PsA gruplarının SAA 0., 3. ve 6. aylardaki düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Grupların yaş, cinsiyet, ESR, CRP ve SAA'nın 0, 3 ve 6. aylardaki düzeylerin karşılaştırılması

	RA (n:387)	AS (n:238)	PsA (n:21)	p
Yaş, Ortanca (Min-Max) ^a	58 (21-94)	45 (22-86)	48 (27-74)	<0,001*
Cinsiyet				
Erkek, n (%)	78 (20,2)	136 (57,1)	11 (52,4)	<0,001**
Kadın, n (%)	309 (79,8)	102 (42,9)	10 (47,6)	
ESR, Ortanca (Min-Max) ^{ab}	21 (2-120)	14 (0,6-104)	13 (2-76)	<0,001*
CRP, Ortanca (Min-Max) ^a	1,0 (0-2140)	0,6 (0,01-17,5)	0,5 (0,02-13)	0,001*
SAA 0. ay, Ortanca (Min-Max)	14,4 (2,32-1830)	10,8 (2,77-990)	7,8 (3,3-552)	0,003*
SAA 3. ay, Ortanca (Min-Max)	9,1 (1,5-1110)	7,0 (2,4-877)	5,7 (2,6-255)	0,017*
SAA 6. ay, Ortanca (Min-Max)	6,4 (2,1-637)	4,3 (2,3-561)	3,7 (2,1-97)	<0,001*

*Kruskal Wallis testi (2'li grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile yapıldı),

**Pearson kıkare testi (a: RA ve AS için $p<0,05$; b:RA ve PsA için $p<0,05$).

Tüm grubun SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$). Tüm grubun 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). RA ve AS'li grupların SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$). RA ve AS'li grupların 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). PsA grubunun SAA düzeyinin zaman içinde değişimi istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). Biyolojik ve antiromatizmal tedavi alan grupların SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$).). Biyolojik ve antiromatizmal tedavi

alan grupların 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. SAA düzeylerinin zaman içindeki değişimi

		0.ay SAA Ortanca (Min-Max)	3. ay SAA Ortanca (Min-Max)	6.ay SAA Ortanca (Min-Max)	p
Tüm grup	^{abc}	13 (2,32-1830)	8,3 (1,5-1110)	5,4 (2,1-637)	<0,001
Hastalık	RA ^{abc}	14,4 (2,32-1830)	9,1 (15-1110)	6,4 (2,1-637)	<0,001
gruplarına	AS ^{abc}	10,8 (2,8-990)	7,0 (2,4-877)	4,3 (2,3-561)	<0,001
göre	PsA	7,8 (3,3-552)	5,7 (2,6-255)	3,7 (2,1-97)	0,094
Tedavi	Biyolojik ^{abc}	13,8 (2,3-1830)	9,2 (1,5-1110)	6,0 (2,1-637)	<0,001
gruplarına	Antiromatizmal ^{abc}	12,1 (3,0-988)	7,5 (2,4-434)	4,9 (2,3-147)	<0,001
göre					

Wilks' Lambda test testi (zaman içindeki ikili karşılaştırmalar paired sample test ile yapılmıştır)

SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR ve CRP arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4. 3 Tüm grupta SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR ve CRP ile arasındaki ilişki

	0.ay SAA (n:646)		3. ay SAA (n:636)		6.ay SAA (n:614)	
	r	p	r	p	r	p
ESR	0.507**	<0,001	0.422**	<0,001	0.390**	<0,001
CRP	0.706**	<0,001	0.572**	<0,001	0.472**	<0,001

Spearman korelasyon analizi

4.2. Romatoid artrit

Çalışmamızda RA'lı grupta biyolojik tedavi verilen hastaların yaş ortancaları ve hastalık şiddeti anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında cinsiyet, ESR, CRP ve SAA'nın 0., 3. ve 6. aylardaki düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4. RA grubunda yaş, cinsiyet, ESR, CRP ve SAA 0, 3 ve 6. aylardaki SAA düzeylerin tedavi ile karşılaştırılması

		Biyolojik (n:205)	Antiromatizmal (n:182)	p
Yaş, Ortanca (Min-Max)		58 (21-83)	53 (23-94)	0,042*
Cinsiyet	Erkek, n (%)	42 (20,5)	36 (19,8)	0,863**
	Kadın, n (%)	163 (79,5)	146 (80,2)	
ESR, Ortanca (Min-Max)		24 (2-120)	19 (2-84)	0,061*
CRP, Ortanca (Min-Max)		1 (0-2140)	0,9 (0,01-15,7)	0,520*

Şiddet	2,7 (1,7-7,8)	2,61 (0,5-5,2)	<0,001*
SAA 0. ay, Ortanca (Min-Max)	13,2 (2,3-1830)	15,2 (3-988)	0,345*
SAA 3. ay, Ortanca (Min-Max)	9,9 (1,5-1110)	8,71 (2,4-434)	0,669*
SAA 6. ay, Ortanca (Min-Max)	6,5 (2,1-637)	6,17 (2,4-147)	0,260*

*Mann Whitney U testi **Pearson kıkare testi

RA grubunun tamamında ve tedavi verilen alt gruplarında (Biyolojik ve antiromatizmal tedavi) SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$). RA grubunun tamamında ve tedavi verilen alt gruplarında (Biyolojik ve antiromatizmal tedavi) SAA düzeylerinin 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. RA grupta SAA düzeylerinin zaman içindeki değişimi

	0.ay SAA Ortanca (Min-Max)	3. ay SAA Ortanca (Min-Max)	6.ay SAA Ortanca (Min-Max)	p
RA ^{abc}	14,4 (2,32-1830)	9,1 (15-1110)	6,4 (2,1-637)	<0,00
Tedavi				
Biyolojik ^{abc}	13,2 (2,3-1830)	9,9 (1,5-1110)	6,5 (2,1-637)	<0,00
Antiromatizmal ^{abc}	15,2 (3,0-988)	8,7 (2,4-434)	6,2 (2,4-147)	<0,00

Wilks' Lambda test (zaman içindeki ikili karşılaştırmalar paired sample test ile yapılmıştır)

RA'lı grupta SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR, CRP ve hastalık şiddeti arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6. RA grupta düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR, CRP ve hastalık şiddeti ile arasındaki ilişki

	0.ay SAA (n:646)		3. ay SAA (n:636)		6.ay SAA (n:614)	
	r	p	r	p	r	p
ESR	0,481	<0,001	0,408	<0,001	0,410	<0,001
CRP	0,700	<0,001	0,544	<0,001	0,491	<0,001
Şiddet	0,377	<0,001	0,282	<0,001	0,312	<0,001

Spearman korelasyon analizi

4.3. Ankilozan Spondilit

Çalışmamızda AS'li grupta biyolojik tedavi verilen hastaların ESR, CRP ve SAA 0., 3. ve 6. aylardaki hastalık şiddeti anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Gruplar arasında yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7. AS'li grupta yaş, cinsiyet, ESR, CRP ve SAA 0, 3 ve 6. aylardaki SAA düzeylerin tedavi ile karşılaştırılması

	Biyolojik	Antiromatizmal	p
Yaş, Ortanca (Min-Max)	43 (23-86)	48 (22-76)	0,063*
Cinsiyet			0,881**
Erkek, n (%)	72 (56,7)	64 (57,7)	
Kadın, n (%)	55 (43,3)	47 (42,3)	
ESR, Ortanca (Min-Max)	18 (2-104)	10 (0,6-72)	0,001*
CRP, Ortanca (Min-Max)	1,0 (0,01-15,81)	0,3 (0,01-17,5)	<0,001*
Şiddet	5,5 (2-10,9)	2,1 (1,7-3)	<0,001*
SAA 0. ay, Ortanca (Min-Max)	16,4 (2,8-990)	8,8 (3,1-400)	<0,001*
SAA 3. ay, Ortanca (Min-Max)	8,5 (3,1-877)	6,5 (2,4-176)	0,005*
SAA 6. ay, Ortanca (Min-Max)	5,0 (2,4-561)	3,4 (2,3-77)	0,008*

*Mann Whitney U testi **Pearson kıkare testi

AS grubunun tamamında ve tedavi verilen alt gruplarında (Biyolojik ve antiromatizmal tedavi) SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,05$). AS grubunun tamamında ve tedavi verilen alt gruplarında (Biyolojik ve antiromatizmal tedavi) SAA düzeylerinin 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8. AS'li grupta SAA düzeylerinin zaman içindeki değişimi

	0.ay SAA Ortanca (Min-Max)	3. ay SAA Ortanca (Min-Max)	6.ay SAA Ortanca (Min-Max)	p
AS ^{abc}	10,8 (2,8-990)	7,0 (2,4-877)	4,3 (2,3-561)	<0,001
Tedavi gruplarına göre				
Biyolojik ^{abc}	16,4 (2,8-990)	8,5 (3,1-877)	5,0 (2,4-561)	0,001
Antiromatizmal ^{abc}	8,8 (3,1-400)	6,5 (2,4-176)	3,4 (2,3-77)	0,003

Wilks' Lambda test (zaman içindeki ikili karşılaştırmalar paired sample test ile yapılmıştır)

AS'li grupta SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR, CRP ve hastalık şiddeti arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4. 9. AS'li grupta düzeyinin 0., 3. ve 6 ay SAA düzeylerinin ESR ve CRP ile arasındaki ilişki

	0.ay SAA (n:646)		3. ay SAA (n:636)		6.ay SAA (n:614)	
	r	p	r	p	r	p
ESR	0.495	<0.001	0.403	<0.001	0.296	<0.001
CRP	0.683	<0.001	0.601	<0.001	0.398	<0.001
Şiddet	0.357	<0.001	0.240	<0.001	0.181	,008

Spearman korelasyon analizi

4.4. Psöriatrit Artrit

Çalışmamızda PsA'lı gruptaki hastaların yaş ve cinsiyet ESR, CRP, SAA 0., 3. ve 6. aylardaki düzeylerinin tedavi seçeneği ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4. 10. PsA'lı grubunda yaş, cinsiyet, ESR, CRP ve SAA'nın 0, 3 ve 6. aylardaki düzeylerin tedavi ile karşılaştırılması

		Biyolojik (n:16)	Antiromatizmal (n:5)	p
Yaş, Ortanca (Min-Max)		47,5 (27-74)	50 (39-71)	0,495*
Cinsiyet	Erkek, n (%)	8 (50)	3 (60)	0,696**
	Kadın, n (%)	8 (50)	2 (40)	
ESR, Ortanca (Min-Max)		14,5 (2-76)	6 (2-41)	0,548*
CRP, Ortanca (Min-Max)		0,456 (0,03-13)	0,2 (0,02-1,66)	0,660*
SAA 0. ay, Ortanca (Min-Max)		8,0 (3,3-552)	3,7 (3,4-101)	0,354*
SAA 3. ay, Ortanca (Min-Max)		5,9 (2,6-255)	4,3 (3,4-7,4)	0,660*
SAA 6. ay, Ortanca (Min-Max)		3,6 (2,1-97)	3,7 (3,4-5,8)	0,603*

*Mann Whitney U testi **Pearson kıkare testi

RA grubunun tamamında ve tedavi verilen alt gruplarında (Biyolojik ve antiromatizmal tedavi) SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı düzeyde değişmediği saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. PsA'lı grupta SAA düzeylerinin zaman içindeki değişimi

		0.ay SAA Ortanca (Min-Max)	3. ay SAA Ortanca (Min-Max)	6.ay SAA Ortanca (Min-Max)	p
PsA		7,8 (3,3-552)	5,7 (2,6-255)	3,7 (2,1-97)	0,094
Tedavi gruplarına göre	Biyolojik ^{abc}	8 (3,3-552)	5,9 (2,6-255)	3,6 (2,1-97)	0,137
	Antiromatizmal ^{abc}	3,7 (3,4-101)	4,3 (3,8-7,4)	3,7 (3,4-5,8)	0,355

Wilks' Lambda test (zaman içindeki ikili karşılaştırmalar paired sample test ile yapılmıştır)

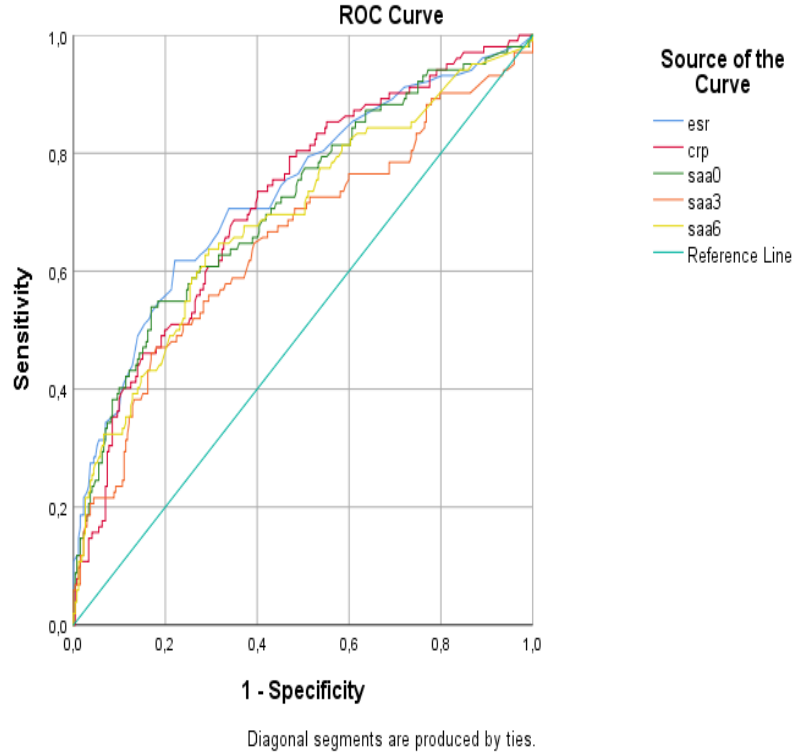
PsA'lı grupta 0., 3. ve 6 ay SAA düzeylerinin ESR ve CRP arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4. 12. PsA'lı grupta SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR ve CRP ile arasındaki ilişki

0.ay SAA (n:646)		3. ay SAA (n:636)		6.ay SAA (n:614)	
r	p	r	p	r	p
ESR	0,612	0,003	0,558	0,009	0,560
CRP	0,700	<0,001	0,451	0,040	0,487

Spearman korelasyon analizi

RA şiddeti yüksek olan hastaların, RA şiddeti düşük olanlara kıyasla yapılan ROC eğrisinde ESR'nin eğri altında kalan alanının daha büyük olduğu CRP ve SAA'dan üstün olduğu saptandı. RA'nın Roc eğrisi Şekil 4.1'de; kesim değeri, sensitivite ve spesifite hesaplamaları tablo 4.13'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 1. RA (şiddetli-hafif) için ROC eğrisi

Tablo 4. 13. RA (şiddetli-hafif) için eğri altındaki alan, kesim değeri, sensitivite ve spesifite değerleri

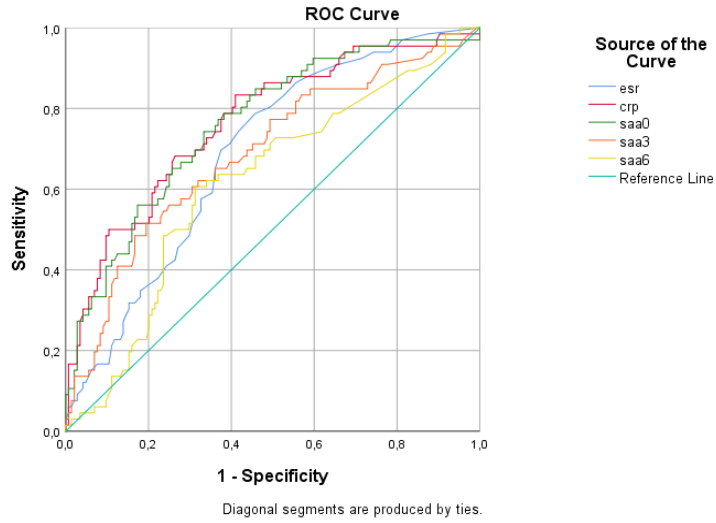
	Eğri altındaki alan	95% CI Güven aralığı		Kesim	Sensitivite	Spesifite
		Alt sınır	Üst sınır			
ESR	0,732	0,672	0,793	16,5	80,4	45,6
CRP	0,718	0,660	0,776	0,5330	84,3	44,9
SAA0	0,714	0,653	0,775	8,5700	85,3	38,5
SAA3	0,653	0,586	0,720	8,3300	70,6	51,2
SAA6	0,692	0,629	0,756	6,3900	69,6	53,7

RA şiddetine etki eden faktörler incelendiğinde ESR'nin tek başına etkili, iken CRP ve SAA0'dan daha üstün olduğu saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4. 14. RA şiddetine etki eden faktörler

	B	S.E.	Wald	p	Odds ratio	95% CI Güven aralığı	
						Alt sınır	Üst sınır
ESR	0,038	0,008	21,929	0,000	1,039	1,022	1,055
CRP	0,008	0,060	0,017	0,895	1,008	0,896	1,134
SAA0	0,003	0,001	5,500	0,019	1,003	1,001	1,006
Constant	-2,328	0,247	88,857	0,000	0,097		

AS şiddet yüksek olan hastaların, AS şiddeti düşük olanlara kıyasla yapılan ROC eğrisinde CRP'nin eğri altında kalan alanının daha büyük olduğu; SAA0 ve ESR'yi takip ettiği saptandı. AS'nin Roc eğrisi Şekil 4.2'de; kesim değeri, sensitivite ve spesifite hesaplamaları tablo 4.14'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 2. AS (şiddetli-hafif) için ROC eğrisi

Tablo 4. 15. AS (şiddetli-hafif) eğri altındaki alan, kesim değeri, sensitivite ve spesifite değerleri

	Eğri altındaki alan	95% CI Güven aralığı		Kesim değeri	Sensitivite	Spesifite
		Alt sınır	Üst sınır			
ESR	0,687	0,614	0,760	13,5000	78,8	54,2
CRP	0,767	0,697	0,837	0,2285	87,9	45,1
SAA0	0,762	0,692	0,831	8,9300	84,8	54,2

SAA3	0,688	0,609	0,767	4,7450	84,8	41
SAA6	0,616	0,535	0,698	4,4050	0,752	0,556

ESR, CRP ve SAA parametrenin AS şiddeti üzerinde tek başına etkili olmadığı, en güçlü faktörün CRP, takiben SAA olduğu saptandı (Tablo 4.16).

Tablo 4. 16. AS şiddetine etki eden faktörler

	B	S.E.	Wald	p	Odds ratio	95% CI Güven aralığı	
						Alt sınır	Üst sınır
ESR	0,017	0,010	2,513	0,113	1,017	0,996	1,038
CRP	0,158	0,084	3,554	0,059	1,171	0,994	1,379
SAA0	0,005	0,003	3,636	0,057	1,005	1,000	1,010
Constant	-1,703	0,255	44,761	0,000	0,182		

5. TARTIŞMA

RA, AS ve PsA hastalarda hastalık aktivitesinin belirlenmesi bu hastalıkların yönetimi için önemli bir bileşen haline gelmiştir. Bu hastalıklarda biyobelirteç olarak ESR, CRP ve akut faz SAA'nın kullanılabileceği ve bu değerlerin hastalık sırası ve seyrinde artış gösterdiği belirtilmektedir (192). SAA seviyelerinin RA, PsA ve AS gibi

hastalıklarda güvenilir bir inflamasyon belirteci olduğu belirtilmektedir. SAA seviyelerinin, akut faz reaksiyonunun en hassas ölçümünü temsil edebileceği öne sürülmüştür (193).

RA, AS, PsA hastalıkları belirli yaş aralığında daha sık görülmektedir. Literatürde RA'nın dördüncü ve beşinci dekatta başlangıcının sık olduğu ifade edilmektedir (194). Keşkek RA'lı hastaların yaş ortalamasının $42 \pm 15,8$ olduğunu belirtmiştir (195). AS'nin 20-30 yaşlarda başladığı, 28 yaş civarında pik yaptığı belirtilmiştir (196). Gürer çalışmasında hastalık başlama yaşı ortalamasının 30.97 ± 9.97 olduğunu belirtmiştir (78). Özaltun yaptığı çalışmada AS hastaların ortalama yaşlarının $41 \pm 10,1$ yıl olduğunu belirtmiştir (98). Sieper ve ark. AS hastalığının sıklıkla ikinci ve üçüncü dekatta başladığını belirtmişlerdir (106). Rocha ve ark.'nın PsA'lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastaların % 59'unun ortalama yaşının 50 yıl olduğunu belirtmişlerdir (197). Çalışmamızda RA'lı hastaların yaş ortancasının, AS grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu, PsA'lı hastaların yaş ortancasının, RA ve AS ile benzer olduğu saptandı. RA toplumda daha sık ve orta yaşta görülmektedir. Bizim çalışmamız literatür çalışmalarıyla uyumluydu. Yine de genetik ve çevresel faktörler hastalıkların görülme sıklık ve yaşının toplumsal olarak değişkenlik gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Spondiloartritlerden RA, AS, PsA belirli cinsiyetlerde daha fazla görülmektedir. Keşkek yaptığı bir çalışmada çalışmaya katılan RA hastalarının %12'sinin erkek %88'inin kadın olduğunu belirtmiştir (195). Tekin çalışmasında RA'lı hastaların %83,6'sının kadın, %16,4'ünün erkek olduğunu belirtmiştir (198). AS'nin erkeklerde 3 kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir (199, 200). Gürer çalışmasında hastaların %24,7'sinin kadın, %75,3'inin erkek olduğunu, erkek/kadın oranının 3/1 olduğunu belirtmiştir (78). Dönmez PsA'lı hastalarda yaptığı çalışmasında hastaların kadın/erkek oranının 1,5 olduğunu (130), başka bir çalışmada ise kadın/erkek oranının 1,3 olduğu, Norveç kaynaklı bir seride erkek/kadın oranının 1,4 olduğu belirtilmiştir (201, 202). Çalışmamızda RA grubunda kadın hasta sıklığının, AS ve PsA'lı gruplardaki kadın sıklığından anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Literatür çalışmalarında RA hastalarının kadın cinsiyette daha sık görüldüğü belirtilmiştir. PsA hastalarında çalışmalar değişkenlik gösterse de kadın cinsiyette fazla görüldüğü anlaşılmaktadır. Çalışmamızdaki RA hastalarının kadınlarda görülme

sıklığının AS ve PsA hastalarındaki kadın cinsiyette görülme oranından fazla çıkma sebebinin RA'nın toplumda daha fazla görülmesinden kaynaklandığı kanaatindeyiz.

RA eklem hasarında biyobelirteç olarak ESR, CRP ve SAA kullanılabilir ve bu değerlerde artış görülür. CRP ve ESR'nin eklem hasarını göstermede radyografik progresyon ile korele olduğu gösterilmiştir ve bu endeksler hasarı tahmin etmede yararlı olduğu belirtilmiştir. Ancak, bunlar genel inflamasyon belirtileridir; hastalığa özgü değildir. Ayrıca, CRP ve ESR, ilerleyebilecek RA hastalarının bir kısmında normal kalır bu nedenle ek ve daha hassas belirteçler gerekir. Yapılan bir çalışmada, SAA'nın radyografik ilerleme ile korele olduğu belirtilmiştir. SAA'nın sadece sistemik değil, aynı zamanda lokal inflamasyonu da gösterdiği belirtilmiştir (192). Nakamura yaptığı çalışmada etanersept uygulanan RA hastalarının tedavi sonrasında ESR, CRP ve SAA değerlerinin anlamlı olarak azaldığını belirtmiştir (203). RA inflamatuvar bir eklem hastalığı olduğundan ESR, CRP ve SAA gibi akut faz reaktanlarının yükseldiği belirtilmiştir. ESR ve CRP'nin genellikle hastalık aktivitesi ile paralel olarak yükseldiği, tedaviye yanıtın oldukça iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (204, 205). Kobak ve ark. AS'li hastalarda yaptıkları çalışmada etanersept ile tedaviye başlamadan önce AS için AFP'leri ve hastalık aktivite indekslerinin artmış olduğunu, etanersept tedavisi altında 1 yıllık takipte, proteinüri için progresif gerileme, ESR ve CRP'nin azaldığını belirtmişlerdir (206).

Yapılan bir çalışmada AS'li hastalarda ESR ve CRP seviyelerinin hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (207). AS ve PsA hastalıklarında, CRP ve ESR ile klinik aktivite indeksi arasındaki korelasyon ve klinik aktivite indekslerinin tartışmalı olduğu belirtilmiştir (208-210). Yapılan bir çalışmada hastalığın ciddiyeti ile ESR arasında bir ilişki bulunamamıştır (210). Çalışmamızda RA'lı hasta grubun ESR ortancası AS ve PsA'lı hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu, CRP ortancasının ise AS'li hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. AS ve PsA'lı hastaların ESR değerleri arasında farklılık saptanmadı. CRP ve ESR, AFP olduklarından inflamatuvar hastalıklarda artabilmektedir. Literatür çalışmalarında her üç hastalıkta da ESR ve CRP değerlerinin artış gösterdiği belirtilse de AS ve PsA'da artışının klinik ile korelasyonu tartışma yaratmıştır. Bunun sebebi AS ve PsA üzerine yapılan çalışmaların çok daha az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ayrıca çalışmamızda RA, AS, PsA'lı hastalarda SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR, CRP ve hastalık şiddeti arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. CRP ve ESR, AFP olduklarından hastalığa özgü olmadıkları, her inflamatuvar reaksiyonda yükselebileceği, SAA'nın CRP ve ESR'ye göre hastalık şiddeti açısından daha anlamlı olabileceği kanaatindeyiz. Tedaviye cevap veren bu hastalıklarda inflamasyon, hastalık şiddeti gerileyeceğinden ESR ve CRP değerlerinde azalma olması beklenir. Tedavi ile azalan SAA düzeyi ile CRP ve ESR düzeyinde azalma görülmesi SAA düzeyinin hastalık takibinde CRP ve ESR'den daha anlamlı olabileceği kanaatindeyiz.

SAA seviyelerinin RA, PsA ve AS gibi hastalıklarda güvenilir bir inflamasyon belirteci olduğu belirtilmektedir. SAA seviyelerinin, akut faz reaksiyonunun en hassas ölçümünü temsil edebileceği öne sürülmüştür. Cunnane ve ark., 2 yıldan az süren çeşitli inflamatuvar eklem hastalıkları olan 140 hastada SAA seviyelerinin CRP ve ESR hızı gibi diğer akut faz ölçümleriyle anlamlı korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. SAA değerinin RA'da diğer hastalıklara oranla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. RA'da, SAA seviyeleri, hastalık aktivitesinin klinik ölçümleri ile en güçlü korelasyonu sağladığını ve serum seviyesindeki değişikliklerin klinik seyrini en iyi yansıttığını belirtmişlerdir (193).

Shen ve ark. Romatoid artritli hastalarda artmış SAA ve otoantikorlarla ilişkisi, AFP ve hastalık aktivitesini araştırdıkları çalışmalarında RA hastalarında SAA seviyelerinin kontrol grubuna ve diğer hastalık gruplarına göre anlamlı olarak arttığını belirtmişlerdir. SAA düzeyleri ve DAS28 ile diğer onaylanmış hastalık aktivite önlemleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, bu nedenle SAA'nın RA hastalığı aktivitesinin yararlı bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (211).

Yapılan çalışmalarda RA hastalarında SAA düzeylerinin SLE hastalarına göre arttığını bildirmiştir (212, 213). Shen ve ark. çalışmalarında SAA seviyelerinin, sadece SLE grubuna kıyasla değil, aynı zamanda diğer otoimmün hastalıklarında da anlamlı şekilde arttığını; bu nedenle, RA hastalığı aktivitesini izlemek için potansiyel değerini belirtmişlerdir (211). Seny ve ark.'nın (214)yaptıkları çalışmada RA'da SAA seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Connolly ve ark.'nın yaptıkları çalışmada SAA, ESR, CRP ile RA hastalarında hastalık aktivitesi

arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu belirtmişlerdir (192). ESR ve CRP, hastalık şiddetinin etkin göstergeleridir. SAA ve CRP'nin öncelikle karaciğerde üretildiği bildirilmiştir.

Jung ve ark.'nın çalışmalarında AS'li hastaların SAA seviyelerinin kontrol hastalarından anlamlı derecede yüksek olduğunu ve AS'nin inflamatuvar yükünü yansıtan hem klinik hem de laboratuvar parametreleri ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu bulguların, hastalık aktivitesini izlemek için SAA ölçümünün faydalı olduğunu düşündürdüğünü belirtmişlerdir. Özellikle, normal ESR ve CRP seviyelerine sahip olanlarda SAA seviyelerinin önemli derecede yükselmiş olduğu ve pozitif korelasyon gösterme eğiliminde olduğunu göstermiştir. Bu bulgular SAA'nın AS'nin hastalık aktivitesini izlemek için ESR veya CRP'den daha duyarlı bir laboratuvar markörü olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (208). Lange ve ark. AS'de dolaşımdaki yüksek SAA seviyelerinin hastalık aktivitesinin önceden belirleyici bir göstergesi olduğunu vurgulamışlardır (207). Dev ve Singh juvenil idiyopatik artritli hastalarda yaptıkları çalışmalarında aktif eklemlerin varlığını değerlendirmek için SAA'nın ESR ve CRP'den daha duyarlı bir laboratuvar belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir (215). Yapılan başka bir çalışmada SAA'nın seri ölçümlerinin psöriatik artritli hastalarda zaman içinde hastalık aktivitesini izlemek için ek bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (216). Yapılan çalışmalarda Tocilizumab'ın MTX ile kombinasyonu gibi biyolojik ajanların RA'ya sekonder amiloidoz tedavisinde çok etkili olduğu, dolaşımdaki SAA (217)seviyelerini ve amiloid birikintilerini tamamen yok olana kadar azaltabildiği belirtilmiştir (218). Çalışmamızda RA'lı grubun SAA 0., 3. ve 6. aylardaki düzeyleri; AS ve PsA grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Tüm grubun SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı, 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. RA ve AS'li grupların SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı. PsA grubunun SAA düzeyinin zaman içinde değişimi istatistiksel olarak anlamsızdı. Biyolojik ve antiromatizmal tedavi alan grupların SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı. Literatür çalışmalarında SAA düzeyinin RA, AS, PsA'da hastalık şiddetiyle korele olduğu ve tedavi ile azaldığı belirtilmiştir. Çalışmamız literatürle uyumluluk göstermektedir. Her ne kadar PsA'lı hastalarda SAA

düzeyinin zaman içindeki değişiminde istatistiki olarak anlam bulamamış olsak ta bu 3 hastalıkta tedavisiz süreçte SAA düzeyinin zaman içinde artacağını, tedavi ile azalacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki farklılık hastaların geç dönemde takibe alınmış olması, başvuru sırasında amiloidozun oluşmuş olması, bu durumda SAA düzeyinin kanda belirli bir oranda olmasından kaynaklanmış olabilir.

Yapılan araştırmalarda AS ve PsA hastalıklarında SAA'nın hastalık aktivitesinin izlenmesinde ESR ve CRP'den daha duyarlı olabileceği vurgusu yapılmıştır (219). Barbouch ve ark. çalışmalarında renal amiloid birikimi olan AS hastalarının şiddetinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (220). Rocha ve ark.'nın PsA'lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada SAA ve CRP'nin, ESR'ye kıyasla daha iyi bir biyobelirteç olduğunu, SAA Seviyelerinin Psöriatik Artritte hastalık aktivitesinde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (197). SAA'nın AS'li olgularda ESR veya CRP'den daha duyarlı bir laboratuvar markörü olduğunu, bu nedenle, SAA'nın AS'de hastalık etkinliğinin değerli bir göstergesi olarak kullanılabileceğini öneri olarak sunmuşlardır (208). SAA'nın serum seviyeleri CRP ile karşılaştırıldığında daha fazla miktarda pro-inflamatuvar sitokine bağlı olduğu (219) bu nedenle, SAA'nın hastalık aktivitesini yansıtmak için CRP'den daha duyarlı bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür. SAA'nın ESR veya CRP'den daha duyarlı bir laboratuvar markörü olduğunu, bu nedenle, SAA'nın AS'de hastalık etkinliğinin değerli bir göstergesi olarak kullanılabileceğini öneri olarak sunmuşlardır. Çalışmamızda RA'lı olgularda ESR daha üstün iken, AS'de SAA'nın üstün olduğu saptandı. Bu durum AS'de dokuda amiloid birikimiyle ve AS'nin akut ataklar ile gitmesi ile ilişkili olabilir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda ESR, CRP ve SAA düzeyleri en yüksek RA'da en düşük PsA'daydı. Tedavi sonrası RA ve AS'de, SAA düzeyinin anlamlı bir şekilde düştüğü PsA düzeyindeki değişimin anlamlı düzeyde olmadığı saptandı. SAA'nın ESR ve CRP düzeyi ile arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı.

RA'lı grupta biyolojik tedavi verilen hastaların yaş ortancaları ve hastalık şiddeti anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar arasında cinsiyet, ESR, CRP ve SAA 0., 3. ve 6. aylardaki düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tedavi şekli farklı olmaksızın SAA düzeyinin düştüğü saptandı. SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR, CRP ve hastalık şiddeti arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı.

AS'li grupta biyolojik tedavi verilen hastaların ESR, CRP, SAA 0., 3. ve 6. aylardaki hastalık şiddeti anlamlı olarak yüksek saptandı. AS grubunun tamamında ve

tedavi verilen alt gruplarında biyolojik ve antiromatizmal tedavi SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı şekilde azaldığı saptandı. AS grubunun tamamında ve tedavi verilen alt gruplarında (Biyolojik ve antiromatizmal tedavi) SAA düzeylerinin 0. ay ve 3. aylar arasındaki; 3. ay ve 6 aylar arasındaki; 0. ay ve 6. aylar arasındaki SAA azalmaları istatistiksel olarak anlamlıydı . AS'li grupta SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR, CRP ve hastalık şiddeti arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı.

PsA'lı gruptaki hastaların yaş ve cinsiyet ESR, CRP ve SAA 0., 3. ve 6. aylardaki düzeylerinin tedavi seçeneği ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. RA grubunun tamamında ve tedavi verilen alt gruplarında SAA düzeylerinin zaman içinde anlamlı düzeyde değişmediği saptandı. PsA'lı grupta SAA düzeyinin 0., 3. ve 6 ay düzeylerinin ESR ve CRP arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı.

Çalışmamızda hastalık şiddetini göstermede RA'lı olgularda ESR daha üstün iken, AS'de SAA'nın üstün olduğu saptandı.

Sonuç olarak ESR, CRP ve SAA romatolojik hastalık tanı ve takibinde kullanılabilecek parametrelerdir. Ayrıca hastalık şiddetini göstermede RA'lı olgularda ESR daha üstün iken, AS'de SAA'nın üstün olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Düzgün N. Romatizmal Hastalıkların Tanımı ve Sınıflandırılması. Türkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology. 2002;2 (1):3-5.
2. Scott DL, Wolfe F. Huizinga TW. Rheumatoid arthritis Lancet. 2010;376:1094-108.
3. Kılıç E, Rezvani A, Toprak AE, Erman H, Ayhan SK, Poyraz E, et al. Romatoid Artritte Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi. 2016;43 (2):241-7.
4. Aşkın A. Ankilozan spondilit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. Cukurova Medical Journal. 2016;41 (3):479-84.

5. Gezer O. Psöriatik artritli hastalarda uyku kalitesinin hastalığın klinik parametreleri, psikolojik durum ve yaşam kalitesi ile ilişkisi. (Uzmanlık Tezi) Diyarbakır 2013.
6. Bitik B. Romatoloji pratiğinde kullanılan akut faz belirteçleri. Ulusal Romatoloji Derg. 2019;11 (1):33-7.
7. Keser G. Akut faz reaktanları. İç hastalıkları Kongresi Antalya 2009.
8. Gümüşiş G. Doğanavşargil E. Romatoid artrit İçinde: Gümüşiş G, editör Klinik romatoloji İstanbul: Deniz Matbaası. 1999:269-79.
9. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. Journal of Anatolian Medical Research 2018; 3 (1): 23-8.
10. Taş NP. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda servikal tutulum özelliklerinin hastalık parametreleri ve yaşam kalitesi ile ilişkileri/The relationships of diseases parameters and the quality of life with cervical spine involvement features in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. 2010.
11. Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? Annals of the rheumatic diseases. 2000;59 (7):497-9.
12. Gümüşiş G. Bağ dokusu hastalıkları: Romatoid artrit. Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası. 2003.
13. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etyopatogenezi. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık,, Ankara 2002 sf: 8-15.
14. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmunity reviews. 2005;4 (3):130-6.
15. Silman A, Ollier W, Holligan S, Birrell F, Adebajo A, Asuzu M, et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. The Journal of rheumatology. 1993;20 (4):618-22.

16. Christensen AF, Lindegaard HM, Junker P. "Smoking--a risk factor for rheumatoid arthritis development.," *Ugeskr. Laeger*, 2008; 170 (37): 2864–9.
17. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107 (9):1303-7.
18. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71 (9):1524-9.
19. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009;48 (10):1309-13.
20. Klippel JH, Stone JH, White PH. *Primer on the rheumatic diseases*: Springer Science & Business Media; 2008.
21. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 (1):1-12.
22. Bombardier C, Hawker G, Mosher D. The impact of arthritis in Canada: today and over the next 30 years. 2011. Arthritis Alliance of Canada: Canadian Arthritis Network.
23. Schett G, Firestein GS. Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69 (5):787-9.
24. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Twisk JW, Van De Stadt RJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, et al. Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50 (8):2423-7.

25. Neumann E, Lefèvre S, Zimmermann B, Gay S, Müller-Ladner U. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts. *Trends in molecular medicine*. 2010;16 (10):458-68.
26. Örgüç Ş. Romatolojik Hastalıklarda Üst Ekstremitte Tutulumu. 2014.
27. Rand T, Imhof H, Czerny C, Breitenseher M, Machold K, Turetschek K, et al. Discrimination between fluid, synovium, and cartilage in patients with rheumatoid arthritis: contrast enhanced spin echo versus non-contrast-enhanced fat-suppressed gradient echo MR imaging. *Clinical radiology*. 1999;54 (2):107-10.
28. Koopman WJ, Boulware DW, Heudebert GR. Clinical primer of rheumatology: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
29. Scott DL, Smith C, Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19 (1):117-36.
30. Jung SM, Kim KW, Yang C-W, Park S-H, Ju JH. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *Journal of immunology research*. 2014;2014.
31. Geusens P. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2012;4 (4):225-33.
32. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423 (6937):337.
33. Simonet W, Lacey D, Dunstan C, Kelley M, Chang M-S, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *cell*. 1997;89 (2):309-19.
34. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S-i, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;234 (1):137-42.

35. Fukushima H, Jimi E, Okamoto F, Motokawa W, Okabe K. IL-1-induced receptor activator of NF- κ B ligand in human periodontal ligament cells involves ERK-dependent PGE2 production. *Bone*. 2005;36 (2):267-75.
36. Ma T, Miyanishi K, Suen A, Epstein NJ, Tomita T, Smith RL, et al. Human interleukin-1-induced murine osteoclastogenesis is dependent on RANKL, but independent of TNF- α . *Cytokine*. 2004;26 (3):138-44.
37. Lee S-K, Gardner AE, Kalinowski JF, Jastrzebski SL, Lorenzo JA. RANKL-stimulated osteoclast-like cell formation in vitro is partially dependent on endogenous interleukin-1 production. *Bone*. 2006;38 (5):678-85.
38. Adamopoulos IE, Chao C-c, Geissler R, Laface D, Blumenschein W, Iwakura Y, et al. Interleukin-17A upregulates receptor activator of NF- κ B on osteoclast precursors. *Arthritis research & therapy*. 2010;12 (1):R29.
39. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, et al. Tumor necrosis factor α stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL–RANK interaction. *Journal of Experimental Medicine*. 2000;191 (2):275-86.
40. Kim JH, Jin HM, Kim K, Song I, Youn BU, Matsuo K, et al. The mechanism of osteoclast differentiation induced by IL-1. *The Journal of Immunology*. 2009;183 (3):1862-70.
41. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48 (1):64-71.
42. McGonagle D, Conaghan PG, O'Connor P, Gibbon W, Green M, Wakefield R, et al. The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42 (8):1706-11.

43. Tan AL, Tanner SF, Conaghan PG, Radjenovic A, O'Connor P, Brown AK, et al. Role of metacarpophalangeal joint anatomic factors in the distribution of synovitis and bone erosion in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48 (5):1214-22.
44. Haavardsholm EA, Bøyesen P, Østergaard M, Schildvold A, Kvien TK. Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67 (6):794-800.
45. Hetland ML, Ejbjerg B, Hørslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68 (3):384-90.
46. Mundwiler ML, Maranian P, Brown DH, Silverman JM, Wallace D, Khanna D, et al. The utility of MRI in predicting radiographic erosions in the metatarsophalangeal joints of the rheumatoid foot: a prospective longitudinal cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2009;11 (3):R94.
47. Kinikli G. Romatoid Artrit. <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/680/2014/02/Romatoid-Artrit.pdf>
Son erişitim tarihi: 10.12.2019
48. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%–45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *The Journal of rheumatology*. 2009;36 (7):1387-90.
49. Pincus T, Gibson K, Shmerling R. An evidence-based approach to laboratory tests in usual care of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32 (5 Suppl 85):23-8.

50. Song Y-W, Kang EH. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: rheumatoid factors and anticitrullinated protein antibodies. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2009;103 (3):139-46.
51. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74 (12):2151-6.
52. Im CH, Kang EH, Ryu HJ, Lee JH, Lee EY, Lee YJ, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with radiographic erosion in rheumatoid arthritis independently of shared epitope status. *Rheumatology international*. 2009;29 (3):251-6.
53. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1988;31 (3):315-24.
54. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62 (9):2569-81.
55. Tomizza MA. A Longitudinal Evaluation of Bone Erosive Damage in the Metacarpophalangeal Joints of Patients with Rheumatoid Arthritis Using Early Erosions in Rheumatoid Arthritis (EERA) Software 2015.
56. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, Van Tuyl LH, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63 (3):573-86.
57. Parida JR, Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V. Is non-biological treatment of rheumatoid arthritis as good as biologics? *World journal of orthopedics*. 2015;6 (2):278.

58. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2007;65 (3):168-73.
59. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacological reviews*. 2005;57 (2):163-72.
60. Tavares RV. Magnetic resonance and radiography in rheumatoid arthritis: intermodality comparisons of erosion detection 2012.
61. Fox RI, editor Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1993: Elsevier.
62. Beers MH, Berkow R. *The merck manual*. Disturbances in Newborns and Infants. 1999.
63. Scott DL. Pursuit of optimal outcomes in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22 (1):13-26.
64. Fries J. Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39 (suppl_1):30-5.
65. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea B. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007 (1).
66. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74 (3):480-9.
67. 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 & Rheumatism*. 1997;40 (10):1823-8.

68. Şendur ÖF, Aydeniz A. Spondiloartropatilerin temel özellikleri ve ayırıcı tanı ve tedavisinin genel kriterleri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 2 (2) : 31 - 35
69. Akbaş H, Atış A, Benian A. Gebelik ve Ankilozan Spondilit: Bir Olgu Sunumu. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology. 2003;13 (3):253-5.
70. Fellmann J. Correct and incorrect paths in the history of ankylosing spondylitis. 1991.
71. Çeliker R. Ankilozan Spondilit: Klinik Özellikleri. Romatizma. 2000;15 (1):15-21.
72. Feldtkeller E, Khan M, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology international. 2003;23 (2):61-6.
73. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2006;20 (3):401-17.
74. Will R, Edmunds L, Elswood J, Calin A. Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. The Journal of rheumatology. 1990;17 (12):1649-52.
75. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ editor. Arthritis and allied conditions. A Textbook of Rheumatology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1997: 1197-208.
76. Maksymowych W. Spondyloartropathies: Etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2003;3:1183-92.
77. Akar S, Önen F. Ankilozan Spondilit Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2007;3 (25):1-12.
78. Gürer G. Ankilozan spondilitli hastalarda kullanılan radyolojik indekslerin karşılaştırılması: (Uzmanlık Tezi) Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi; 2010.

79. Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Maddison PJ, Isenberg PA, Woo P, Glass DN editors. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford University Press, Oxford, 1998:1058-1070.
80. Robinson WP, Van Der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU, Cats A, Russell A, et al. HLA-B*60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B*27+ patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1989;32 (9):1135-41.
81. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Campbell D, Andrew L, March R, et al. A genome-wide screen for susceptibility loci in ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1998;41 (4):588-95.
82. Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, Shiota M, Ogawa A, Tokunaga K, et al. Association of HLA-B*39 with HLA-B*27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38 (11):1672-7.
83. Kennedy L, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *The Journal of rheumatology*. 1993;20 (11):1900-4.
84. Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43 (6):1353-5.
85. Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *The Lancet*. 1999;354 (9191):1687-90.
86. Miceli-Richard C, Said-Nahal R, Breban M. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2000;355 (9209):1097-8.
87. 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. *The Journal of rheumatology*. 2003;30 (9):2054-8.

88. Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J, et al. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *The Journal of rheumatology*. 2004;31 (9):1775-8.

89. Mahmoudi M, Aslani S, Nicknam MH, Karami J, Jamshidi AR. New insights toward the pathogenesis of ankylosing spondylitis; genetic variations and epigenetic modifications. *Modern rheumatology*. 2017;27 (2):198-209.

90. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, Richardson JA, Hammer RE, Shang J, et al. Additional human β 2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54 (4):1317-27.

91. Pham T. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what's new? *Joint Bone Spine*. 2008;75 (6):656-60.

92. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*. 2007;369 (9570):1379-90.

93. Inman R. Ankylosing spondylitis. Klippel JH *Primer on the Rheumatic Disease* Atlanta: Arthritis Foundation. 1997:189-95.

94. Sarpel T, Şahin G, Güzel R. Ankilozan spondilitte periferik eklem tutulumu. *Ege Fiz Tıp Reh Der*. 1996;2 (4):247-9.

95. Özdemir S. Ankilozan spondilit ve behçet hastalığında gözün ön ve arka segment yapılarının değerlendirilmesi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.

96. Ryall NH, Helliwell P. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews™ in Physical and Rehabilitation Medicine*. 1998;10 (3).

97. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European Journal of Internal Medicine*. 2011;22 (6):554-60.
98. Özaltun DN. Ankilozan spondilit hastalarında kardiyovasküler sistem tutulumunun erken dönemde saptanması: Namık Kemal Üniversitesi; 2017.
99. Wakefield D, Montanaro A, Cluskey PM. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Survey of ophthalmology*. 1991;36 (3):223-32.
100. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67 (7):955-9.
101. Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2006;12 (5):342-5.
102. Mercieca C, van der Horst-Bruinsma IE, Borg AA. Pulmonary, renal and neurological comorbidities in patients with ankylosing spondylitis; implications for clinical practice. *Current rheumatology reports*. 2014;16 (8):434.
103. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20 (6; SUPP/28):S-16.
104. Slobodin G, Naschitz J, Zuckerman E, Zisman D, Rozenbaum M, Boulman N, et al. Aortic involvement in rheumatic diseases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24 (2):S41.
105. O'Neill T, Bresnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51 (6):705.
106. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61 (suppl 3):iii8-iii18.

107. Khan MA, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Clinical features of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. Philadelphia,2003: 1161-81.
108. Moll J, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Annals of the rheumatic diseases*. 1973;32 (4):354.
109. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1984;27 (4):361-8.
110. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *The Journal of Rheumatology*. 1999;26 (4):966-70.
111. Dougados M, Gueguen A, Nakache J, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, et al. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1999;26 (4):971-4.
112. Koçer D, Sarıgüzel FM, Güler E, Karakükcü Ç, Sütbeyaz ST, Gödekmerdan A. MPV değerinin ankilozan spondilitli hastalarda inflamasyon belirteci olarak değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2014;12:73-7.
113. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy L, 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. *The Journal of rheumatology*. 1994;21 (12):2281-5.
114. Yanık B, Gürsel YK, Kutlay Ş, Ay S, Elhan AH. Adaptation of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index to the Turkish population, its reliability and validity: functional assessment in AS. *Clinical rheumatology*. 2005;24 (1):41-7.
115. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. *Clinical rheumatology*. 2005;24 (2):123-8.

116. 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. *The Journal of rheumatology*. 1994;21 (12):2286-91.
117. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. *Rheumatology international*. 2005;25 (4):280-4.
118. Doward L, Spoorenberg A, Cook S, Whalley D, Helliwell P, Kay L, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62 (1):20-6.
119. Duruöz E, Şen N. Ankilozan Spondilitte Egzersiz ve Diğer Non-farmakolojik Tedaviler. *Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*. 2014;7 (3):28-34.
120. Kalı G, Ersoy Y, Durmuş B, Altay Z, Baysal Ö, Ersoy Y. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Etanercept Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği+. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*; Cilt: 17 Sayı: 2. 2010.
121. Braun Jv, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70 (6):896-904.
122. Bodur H, Ataman Ş, Akbulut L, Evcik D, Kavuncu V, Kaya T, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2008;27 (9):1119-25.
123. Kiliç G, Özgöçmen S. Ankilozan Spondilitte Medikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri Physical Medicine Rehabilitation-Special Topics*. 2014;7 (3):35-43.
124. PAY S. Romatizmal hastalıklarda anti-TNF ilaç kullanımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2006;26 (4):430-40.

125. Gür A, Oktayoğlu P. Ankilozan Spondilit Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. Türkiye Klinikleri Rheumatology-Special Topics. 2011;4 (1):61-9.
126. O'Dwyer T, McGowan E, O'Shea F, Wilson F. Physical activity and exercise: perspectives of adults with ankylosing spondylitis. Journal of Physical Activity and Health. 2016;13 (5):504-13.
127. Elbey B. Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi. 2015;42 (1).
128. İnandır A, Okan S, Filiz B. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Postüral Denge ve Düşme Riskinin Değerlendirilmesi. Cukurova Medical Journal.38 (1):86-91.
129. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji el kitabı. 1. Baskı, İzmir: Güven Kitabevi. 2003:238-65.
130. Dönmez S. Psöriatik artritli hastalarda eklem tutulum tipleri ve klinik özellikler: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2012.
131. Erdem HR. Psöriatik artritlin klinik özellikleri. Turkish J Rheum 2000;15 (1):31-8.
132. Harrison B, Silman A, Barrett E, Scott D, Symmons D. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short-term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. The Journal of rheumatology. 1997;24 (9):1744-9.
133. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. The Journal of rheumatology. 2000;27 (5):1247-50.
134. Köseoğlu HK, Yücel EA. Psöriatik artrit. T Klin İmmünol Romatol 2004;4 (1):44-53.
135. Van Steensel MA, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. Clin Dermatol 1997;15 (5):669-75. .

136. Taurog JD. Spondiloartritler (çeviri: M. Çınar, A. Dinç). Soy M (Editör). Harrison Romatoloji"de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007. s.139-57.
137. Eastmond C. Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens Baillieres Clin Rheumatol. 1994;8:263-76.
138. Antoni C. Psoriatic arthritis: etiology and pathogenesis. Hochber MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH Rheumatology. 2008;4.
139. Thomssen H, Hoffmann B, Schank M, Elewaut D, Zum Büschenfelde K-hM, Märker-Hermann E. There is no disease-specific role for streptococci-responsive synovial T lymphocytes in the pathogenesis of psoriatic arthritis. Medical microbiology and immunology. 2000;188 (4):203-7.
140. Fitzgerald O, Veale D. Psöriatik artrit Clin Rheum 2002;16 (4):523-35.
141. Njobvu P, McGILL P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. The Journal of rheumatology. 2000;27 (7):1699-702.
142. Scarpa R, Del Puente A, Di Girolamo C, Della Valle G, Lubrano E. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1992;51 (1):78-9.
143. Kabasakal Y. Spondilartritler. Gümüşdiş G. (Editör). Klinik Romatoloji"de. İstanbul: Deniz Matbaası;1999. s.441-67. .
144. Bruce I, Silman A. The aetiology of psoriatic arthritis. Oxford University Press; 2001.
145. Sivamani RK, Correa G, Ono Y, Bowen MP, Raychaudhuri SP, Maverakis E. Biological therapy of psoriasis. Indian J Dermatol 2010;55 (2):161-70. .
146. Kane D, Gogarty M, O'Leary J, Silva I, Bermingham N, Bresnihan B, et al. Reduction of synovial sublining layer inflammation and proinflammatory cytokine expression in psoriatic arthritis treated with methotrexate. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2004;50 (10):3286-95.

147. Creamer D, Jaggar R, Allen M, Bicknell R, Barker J. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *British Journal of Dermatology*. 1997;137 (6):851-5.
148. Danning C, Illei G, Hitchon C, Greer M, Boumpas D, McInnes I. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor κ B p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43 (6):1244-56.
149. Bruce IN. Psoriatic Arthritis: Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008 .p.1165-76. .
150. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Harris E, Budd R, Freistein G (Eds.). *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005. p.1156-64.
151. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54 (8):2665-73.
152. Jones S, Armas J, Cohen M, Lovell C, Evison G, McHugh N. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Rheumatology*. 1994;33 (9):834-9.
153. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- α -and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111 (6):821-31.
154. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets en psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 1994;33 (2):133-8.

155. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 (2):188-90.
156. Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, Pierro A, de Matteis M, Borghi C, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1996;39 (9):1524-8.
157. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Niccoli L, Padula A, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19 (3):291-6.
158. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re-evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Rheumatology*. 1991;30 (5):339-45.
159. Goupille P, Ladan J, Vedere V, Kaplan G, Valat J. Psoriatic onycho-periostitis: report of three cases. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1995;24 (1):53-4.
160. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2005;44 (8):1056-60.
161. Helliwell P, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1998;57 (3):135-40.
162. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, Wyns B, Boullart L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50 (9):2931-41.
163. Nash P, Clegg D. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 (suppl 2):ii74-ii7.

164. Soriano ER, McHUGH NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33 (7):1422-30.
165. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21 (4):348-55.
166. Jones G, Crotty M, Brooks P. Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group. *British journal of rheumatology*. 1997;36 (1):95-9.
167. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 (6):859-64.
168. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *The Lancet*. 2000;356 (9227):385-90.
169. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;47 (6):821-33.
170. Sarkar S, Fox DA. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10 (5):405-12. .
171. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Archives of dermatology*. 2008;144 (2):200-7.
172. Helliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16 (4):344-9.

173. Ali Y, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56 (8):2708-14.
174. Öztürk N. Ratlarda farklı dozlardaki egzersizin bazı akut faz proteinleri ve lipid profiline etkileri (Yüksek Lisans Tezi) Aydın 2015.
175. Yazgan H, Yazgan Z, Uzun L, Gürel A.C- Reaktif Protein, Prokalsitonin ve EritrositSedimentasyon Hızı'nın Klinikte Pratikte Kullanımı. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2011, (4):10.
176. Michigan A, Jhonson TV, Master VA. Review of the relationship between C-reactiveprotein and exercise. *Molecular Diagnosis & Therapy* 2011; 15 (5): 265-75.
177. Johnson TV, Abbasi A, Owen-Smith A. Absolute preoperative C-reactive protein predictsmetastasis and mortality in the first year follwing potentially curative nephrectomy forcLEAR cell renal cell carcinoma. *Journal of Urology* 2010; 183:480-5.
178. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA. Rosuvastatin to prevent vascular events in men andwomen with elevated C-reactive protein. *New England Journal of Medicine* 2008;359:2195-207.
179. Yıldırım M, Yüce Yıldırım D, Akar H. İç hastalıkları klinik izleminde eritrosit sedimentasyon hızı yüz milimetre/saatten yüksek olan olguların retrospektif incelenmesi. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2016;2 (2):113-20.
180. Hameed MA, Wagas S. Physiological basis andclinical utility of erythrocyte sedimentation rate. *Pak JMed Sci* 2006;22:214-8.
181. Cankurtaran M UZ, Halil M, Yavuz BB, OnalIK, Unal S, et al. How to assess high erythrocytesedimentation rate (ESR) in elderly? *Arch GerontolGeriatr* 2010;50:323-6.
182. Ceron JJ, Eckersall PD, Martinez-Subiela S. Acute phase proteins in dogs and cats :current knowledge and future perspectives. *Veternary Clinical Pathology* 2005; 34:85-99.

183. Berg LC, Thomsen PD, Andersen PH, Jensen HE, Jacobsen S. Serum amyloid A is expressed in histologically normal tissues from horses and cattle. *Veterinary Immunology Immunopathology* 2011;144 (1-2):155-9. .
184. Kjelgaard-Hansen M, Jacobsen S. Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clinical Laboratory Medicine*. 2011; 31 (1):51-70. .
185. Urieli-Shoval S, Cohen P, Eisenberg S, Matzner Y. Widespread expression of serum amyloid A in histologically normal human tissues: predominant localisation to the epithelium. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 1998, 46: 1377–84.
186. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A as a major acute-phase protein in normal and disease states. *Current Opinion in Hematology*. 2000; 7: 64-9.
187. Habif S. İnflamatuvar Yanıtta Akut Faz Proteinleri, İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2005;43 (2): 55-65.
188. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *European Journal Of Biochemistry* 1999; 265 (2):501-23.
189. Linke RP, Bock V, Valet G, Rothe G. Inhibition of the oxidative burst response of N-formylpeptide stimulated neutrophils by serum amyloid A. *Biochemistry Biophysical Research Communication*. 1991, 176: 1100-5.
190. Larson MA, Wei SH, Weber A, Weber AT, McDonald TL. Induction of human mammary-associated serum amyloid A3 expression by prolactin or lipopolysaccharide. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003. 301: 4 (21):1030–7.
191. Orro T, Jacobsen S, Le Page JP, Niewold T, Alasuutari S, Soveri T. Temporal changes in serum concentrations of acute phase proteins in newborn dairy calves. *The Veterinary Journal* 2008; 176: 182-9.
192. Connolly M, Mullan RH, McCormick J, Matthews C, Sullivan O, Kennedy A, et al. Acute-phase serum amyloid A regulates tumor necrosis factor α and matrix

turnover and predicts disease progression in patients with inflammatory arthritis before and after biologic therapy. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64 (4):1035-45.

193. Cunnane G, Grehan S, Geoghegan S, McCormack C, Shields D, Whitehead A, et al. Serum amyloid A in the assessment of early inflammatory arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27 (1):58-63.

194. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1968-77.

195. Keşkek ŞÖ. Romatoid Artritli Hastalarda Kombine Tedavinin Monoterapiye Üstünlüğü (Uzmanlık Tezi) İstanbul 2004.

196. Fenlon H, Casserly I, Sant S, Breatnach E. Plain radiographs and thoracic high-resolution CT in patients with ankylosing spondylitis. *AJR American journal of roentgenology*. 1997;168 (4):1067-72.

197. Rocha TM, Fonseca R, Rosa-Goncalves D, Aguiar F, Ferreira R, Bernardo A, et al. THU0690 Serum amyloid a levels as a potential biomarker to monitor psoriatic arthritis patients on biologics—a retrospective observational study. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2017.

198. Tekin M. Romatoid artritli hastalarda tedavi uyumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve uyum artırma önerileri. (Uzmanlık Tezi) İstanbul 2007.

199. Askari A, Al-Bdour MD, Saadeh A, Sawalha AH. Ankylosing spondylitis in north Jordan: descriptive and analytical study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59 (7):571-3.

200. Dahnert W. *Radiology review manual*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: 36. .

201. Gunal EK, Kamali S, Gul A, Ocal L, Konice M, Aral O, et al. Clinical evaluation and comparison of different criteria for classification in Turkish patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology international*. 2009;29 (4):365-70.

202. Nossent J, Gran J. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2009;38 (4):251-5.
203. Nakamura T. Developments in the Treatment of Amyloid A Amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis. *Exploring New Findings on Amyloidosis*. 2016.
204. Hamuryudan V. Romatoid Artrit in İliçin G. Biberoglu K Süleymanlar G Ünal S İç Hastalıkları. 2012;3:2497-505.
205. Acar A. Romatoid artritli hastalarda kalprotektin düzeyinin değerlendirilmesi ve egzersiz. Yüksek Lisans Tezi. Tekirdağ 2015.
206. Kobak S, Oksel F, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients. *Clinical rheumatology*. 2007;26 (12):2191-4.
207. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klör H, Neeck G. Serum amyloid A—an indicator of inflammation in ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2000;19 (4):119-22.
208. Jung SY, Park M-C, Park Y-B, Lee S-K. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Yonsei Medical Journal*. 2007;48 (2):218-24.
209. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74 (3):249-53.
210. Kaya T, Bal S, Gunaydin R. Relationship between the severity of enthesitis and clinical and laboratory parameters in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2007;27 (4):323-7.
211. Shen C, Sun XG, Liu N, Mu Y, Hong CC, Wei W, et al. Increased serum amyloid A and its association with autoantibodies, acute phase reactants and disease

activity in patients with rheumatoid arthritis. *Molecular medicine reports*. 2015;11 (2):1528-34.

212. Momohara S, Okamoto H, Yamanaka H. Chondrocyte of rheumatoid arthritis serve as a source of intra-articular acute-phase serum amyloid A protein. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2008;398 (1-2):155.

213. Vallon R, Freuler F, Desta-Tsedu N, Robeva A, Dawson J, Wenner P, et al. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases. *The Journal of Immunology*. 2001;166 (4):2801-7.

214. de Seny D, Cobraiville G, Charlier E, Neuville S, Esser N, Malaise D, et al. Acute-phase serum amyloid a in osteoarthritis: regulatory mechanism and proinflammatory properties. *PloS one*. 2013;8 (6):e66769.

215. Dev S, Singh A. Study of role of serum amyloid A (SAA) as a marker of disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019;8 (6):2129.

216. Stiles L. Serum Amyloid A Levels May Act as Biomarker for Disease Activity in Psoriatic Arthritis <https://www.rheumatologyadvisor.com/home/topics/psoriatic-arthritis/serum-amyloid-a-levels-may-act-as-biomarker-for-disease-activity-in-psoriatic-arthritis/> Son erişim tarihi: 10.12.2019.

217. De La Torre M, Arboleya L, Pozo S, Pinto J, Velasco J. Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephrotic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*. 2011;4 (3):178-80.

218. Hattori Y, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, et al. Tocilizumab improves cardiac disease in a hemodialysis patient with AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Amyloid*. 2012;19 (1):37-40.

219. Thorn C, Lu ZY, Whitehead A. Regulation of the Human Acute Phase Serum Amyloid A Genes by Tumour Necrosis Factor- α , Interleukin-6 and Glucocorticoids in

Hepatic and Epithelial Cell Lines. Scandinavian journal of immunology. 2004;59 (2):152-8.

220. Barbouch S, Hajji M, Jaziri F, Aoudia R, Fellah E, Hedri H, et al. Renal amyloidosis in ankylosing spondylitis: A monocentric study and review of literature. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2018;29 (2):386.

