

T1301



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

ANABİLİM DALI VE BİLİM DALI BAŞKANI
PROF. DR. AKER AKYOKUŞ

ROMATOİD ARTRİT VE SERONEGATİF SPONDİLOARTRİTLERDE SERUM BETA-2 MİKROGLOBULİN SEVİYELERİ

Üst İhtisas Tezi

T1301 / 1-1

Yrd.Doç.Dr. Ece KAPTANOĞLU

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Aker AKYOKUŞ

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 1999

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca değerli tecrübe ve bilgileri ile bana örnek olan ve eğitimim ve tez çalışmam için yardımlarını esirgemeyen, daha önceki eğitim yıllarımda bana emeği geçmiş hocalarımdan da hocası olan, asistanı olmaktan her zaman gurur duyacağım hocam Romatoloji Uzmanı Sayın Prof. Dr. Aker Akyokuş'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca beraber çalışma şerefine eriştiğim Sayın hocalarımdan Prof. Dr. Mehmet Arman'a, Prof. Dr. Tiraje Tuncer'e, Doç. Dr. Bülent Bütün'e ve meslektaşım Yrd. Doç. Dr. Cahit Kaçar'a;

Tez çalışmamda yardımlarından dolayı sayın Prof. Dr. Gültekin Yücel'e, istatistik çalışmalarında emeği geçen arkadaşım Evren Tercan'a ve birlikte çalıştığım asistan, fizyoterapist, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yrd.Doç.Dr.Ece KAPTANOĞLU
Antalya, 1999

İÇİNDEKİLER

- GİRİŞ	1
- BÖLÜM A - GENEL BİLGİLER	2
1. Romatoid Artrit	2
2. 1.1 Epidemiyoloji	2
1.2 Etiyoloji ve Patogenez	2
1.3 Klinik Özellikler	7
1.3.1 Eklem Bulguları	7
1.3.2 Ekstra-artiküler Bulgular	11
1.4 Görüntüleme	12
1.5 Laboratuvar Bulguları	14
1.6 Tanı ve Ayırıcı tanı	18
1.7 Prognozu Etkileyen Faktörler ve Mortalite	19
1.8 Tedavi	19
2. Seronegatif Spondiloartritler	22
2 A Ankilozan Spondilit	24
2 a 1 Epidemiyoloji	24
2 a 2 Etiyoloji ve Patogenez	25
2 a 3 Klinik Özellikler	27
2 a 3 1 Eklem Bulguları	27
2 a 3 2 Ekstra-artiküler Bulgular	27
2 a 4 Görüntüleme	28
2 a 5 Laboratuvar Bulguları	31
2 a 6 Tanı ve Ayırıcı Tanı	31
2 a 7 Prognoz	32
2 a 8 Tedavi	32
2 B Reaktif Artritler	33
2 b 1 Epidemiyoloji	34
2 b 2 Etiyoloji ve Patogenez	35
2 b 3 Klinik Özellikler	36
2 b 3 1 Eklem Bulguları	36
2 b 3 2 Ekstra-artiküler Bulgular	36
2 b 4 Görüntüleme	39
2 b 5 Laboratuvar Bulguları	40
2 b 6 Tanı ve Ayırıcı Tanı	40
2 b 7 Prognoz	41
2 b 8 Tedavi	41
3 Beta2 Mikroglobulin	42
- BÖLÜM B - HASTALAR VE METODLAR	45
- BÖLÜM C - BULGULAR	46
- BÖLÜM D - TARTIŞMA VE SONUÇ	55
- ÖZET	62
- LİTERATÜR	63

GİRİŞ

Romatoid artrit ve seronegatif spondiloartropatiler romatizmal hastalıklar içinde sık görülen ve oldukça önemli yere sahip olan hastalıklardır. Bu hastalıklar kronik, enflamatuvar ve sistemik olma özelliklerini taşırlar. Son yıllarda etiyoloji ve patogeneze olduğu kadar tedavilerinde de büyük gelişmeler kaydedilmekle beraber bu hastalıkların genellikle kronik ve ilerleyici tarzda olmaları hastaların ağrıdan yakınmalarına ve zamanla da iş gücü ve günlük aktivitelerde kayba uğramalarına yol açmaktadır. Dolayısı ile bu hastalıklarda erken tanı ve tedavinin uygulanması ve uygun izlemin yapılması hastanın durumunun hassas bir şekilde değerlendirilmesi, gerekirse tedavinin yeniden planlanması hastanın prognozu açısından son derece önemlidir. Bu amaçla önemli yere sahip olan fizik muayenenin yanısıra kullanılan laboratuvar testleri de vardır, ancak bunların çoğu spesifik değildir ve hastalık aktivitesinin yanısıra pek çok faktörden etkilenirler. Bu parametrelerin kullanımında bir evrensellik ve birliktelik yoktur. Bazı yeni değerlendirme yöntemlerinin de relatif değerleri mevcut klinik ve laboratuvar metodları ile karşılaştırılarak belirlenmeye çalışılmaktadır.

Beta2 microglobulin (β 2-M) özellikle lenfosit ve monositlerde olmak üzere çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan klas I major histokompatibilite antijeninin hafif zincirini oluşturur. Artmış serum β 2-M konsantrasyonu artmış β 2-M üretimini ya da salınımını düşündürür. Bu multiple myelom, kronik lenfositik lösemi, Hodgkin hastalığı gibi lenfoproliferatif hastalıklarda, SLE, Sjögren sendromu, Krohn hastalığı ve bazı viral hastalıklarda bildirilmiştir. Serum β 2-M seviyeleri RA'li hastalarda seronegatif SpA'li hastalara göre relatif olarak daha geniş araştırılmış olmakla beraber bu konuda literatürdeki çalışmalar az sayıdadır ve sonuçlar çelişkilidir.

Bu çalışma RA'de ve seronegatif SpA'lerde serum β 2-M seviyelerini ve bu hastalıkların klinik ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisini saptamak amacı ile planlandı.

BÖLÜM A- GENEL BİLGİLER

1. ROMATOİD ARTRİT

Romatoid Artrit (RA) özellikle periferik eklemleri tutan, enflamatuvar, otoimmün ve progresif bir sistemik hastalıktır. Sık görülen enflamatuvar hastalıklardandır ve önemli fonksiyon bozukluklarına sebep olarak ağır ekonomik ve sosyal problemler oluşturabilir.

RA terimi ilk kez Sir Alfred Baring Garrod tarafından 1859 yılında kullanılmıştır. İlk klinik tanımı ise 1800 yılında Landre Beauvais tarafından yapılmıştır (35).

1.1 EPİDEMİYOLOJİ

RA tüm dünyada bütün toplumları etkileyebilen bir hastalıktır. Hem şehirde, hem kırsal kesimde ve tüm iklimlerde görülebilir. Gelişmiş ülkelerde prevalansı ortalama % 0.8 olmak üzere % 0.5 ile % 1 arasında değişmektedir. Hastalık sıklığının endüstri devriminden sonra arttığı bildirilmiştir. Hastalık kadınlarda erkeklere göre iki ila üç kat daha sıktır, ve hastalığın insidansı 70'li yaşlara kadar giderek artmaktadır. En sık 20-50 yaşları arasında görülmektedir. RA diğer memelilerde nadiren görülür (71).

1.2 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Patolojik immün yanıtın sinoviyal hücreler, kıkırdak ve kemiğe hücum etmesi ile eklem hasarı ve belli bir eşiği geçtikten sonra da kalıcı disabiliteye yol açan otoimmün bir hastalık olarak düşünülen RA için günümüzde tek bir etiyolojik faktör bulma ümidi kaybolmaktadır. İnsanları hastalığa duyarlı hale getiren bir genetik zemin olması fikri oldukça önem kazanmıştır. Genetik özelliklerin yanı sıra enfeksiyöz bir ajan hastalığın ilk olayıdır ve sinoviyadaki enflamatuvar yanıt da immün sistemin artritojenik ajanı uzaklaştırma çabalarının bir sekolidir. Bilinmeyen bir eksojen ajan belki de bir enfeksiyöz ajandan gelen bir peptid, antijen takdim eden hücreler tarafından alınır, işlenir ve hücre içinde klas II MHC molekülleriyle birleştirilerek hücre yüzeyine gönderilir ve CD4+ T hücrelerine takdim edilir. Bu aktivasyonun ilk basamağı olarak kabul edilir. RA'de CD45RO pozitif hafıza T hücrelerinin birikimi gösterilmiştir. T hücreleri

tüketimine yönelik deneysel çalışmalarda da kısmi yarar sağlandığı bildirilmiştir (7,16,38,56)

Pek çok otoimmün hastalıkta organa spesifik immün yanıt ortaya çıkar. Bunun aksine RA'de kıkırdak ve sinoviyal antijenlerin rolü açık değildir. Ancak eklemlerin anatomik ve fizyolojik özellikleri onları immün ve enflamatuvar atağın hedefi haline getirmektedir. Artiküler kıkırdak avaskülerdir ve relatif metabolik otonomileri nedeniyle kondrositler çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler ve IL-1 ve IL-6'yı da içeren enflamatuvar mediyatörleri ve toksik oksijen radikallerini salgırlar. IL-1 ile karşılaşan kondrositler hücre ölümüne yol açmaya yetecek kadar nitrik oksit üretebilirler. Kıkırdağın kan akımının olmaması antijenin uzun süre eklemden kalmasına yol açan faktörlerdendir (7).

Sinoviyumda hem kemik iliği orijinli makrofajlar (Tip A hücreleri) hem de mezenşimal fibroblastlar (Tip B hücreleri) vardır. Makrofajlar etkin antijen takdim eden hücrelerdir ve immün cevabı düzenleyen sitokinler salgılayabilirler. Tip A hücrelerinin monosit öncüleri kandan eklemlere geçerken yüzeylerinde enfeksiyöz ajanları ve immün kompleksleri de taşıyabilirler. Sinoviyumdaki zengin kapiller ağ kandan sinovyal membran ve eklem aralığına hücre geçişini kolaylaştırır. Romatoid eklemden yüksek GM-CSF konsantrasyonu monosit öncülerin yüksek antijen takdim etme yeteneğine sahip dendritik hücrelere dönüşümünü stimüle edebilir.

Enflamatuvar işlem normalde konakçının dokularını enfeksiyondan korur ancak fizyolojik enflamatuvar yanıt kaçınılmaz olarak bazı normal hücrelerin ölümüne de yol açabilir. Eklemler tekrarlayan mekanik hasara maruz kalırlar. Kondrositlerin proenflamatuvar sitokinler, nitrik oksit, prostoglandin ve matriks metalloproteinazları salgılama yeteneği korunmakla beraber ileri yaşta rejenerasyon kapasiteleri azalır. Eklemden nonspesifik enflamasyonlar eklemden daha önceden sinoviyal membran ve kıkırdakta depolanan self ya da eksojen antijenlere karşı gelişmiş ve kontrol edilmiş subklinik bir immün yanıtı yeniden canlandırabilir (90).

Eklemden enflamasyonu strese karşı ifade edilmiş ısı şok proteinleri (hsp) gibi sekestre self-antijenler ile T hücrelerinin restimülasyonu, sinoviyal mikrodamar yapılarında depolanmış immün kompleksler ve taşıkinin-sitokin ağlarının disregülasyonu sonucunda fizyolojik enflamatuvar yanıt olarak

sınırlayan mekanizmanın kontrolü kaybolabilir. Devamında ise olay kronikleşir ve son dönem RA'te eklem diğer enflamatuvar artritlerden pek farklı değildir.

Sinoviyal membranda bol miktarda duyu-motor ve otonomik sinir vardır. Travma ile duysal ve otonomik sinir uçlarından ağrı oluşturan ve proenflamatuvar maddeler olan substans P, substans K ve bradikinin salınır. RA'in simetrikliği bunlar ve taşıkinin salınımını kontrol eden spinal kord refleks yolları ile açıklanabilir

Kıkırdağın avasküler yapısı, kondrositlerin sitokin ve enflamatuvar aracı üretimi, eklemdede yoğun kapiller ve duysal sinir ağları olması, sinoviyal membrana sürekli monosit akımı olması, dolaşan immün komplekslerin depolanması ve eklemlerde tekrarlayan hasar olması hep beraber düşünölünce, RA'de enflamasyonun spesifisitesi açıklanabilir. Yine istirahatın ve immobilizasyonun geçici olarak rahatlık sağlaması da mekanik hasarı engellemesi ve enflamasyonu ileten nöral yolları engellediği için şaşırtıcı değildir.

Enfeksiyon ile RA ilişkisi direkt enfeksiyonundan daha çok aşağıdaki 3 mekanizma suçlanmaktadır: 1) Virüsler tarafından hücrenin transformasyonu: Retrovirüsler konakçı hücrenin nükleik asidine entegre olurlar ve hücresel genlerin ifade edilmelerini hücresel toksisiteye yol açmadan değiştirebilirler ve mitoz sırasında iletilerek hayat boyu organizmada kalabilirler. Hayvan deneylerinde örneğin TNF- α gibi proenflamatuvar sitokin genlerinin aşırı ifade edilmesi söz konusu olabilir sonucuna varılmıştır. 2) Bakteriyel antijen ya da süperantijenlerin sinoviyada depolanması: Pek çok bakteri lenfosit ve makrofaj aktivasyonu yapan toksinler salgılar. Gram negatifler endotoksin (lipopolisakkarid) salgılayarak makrofajları uyarırlar ve TNF- α ve IL-1 salınımına yol açarlar. Gram pozitifler T hücre mitojenidirler ve T hücre reseptörüne yapışıp sitokin salgılatırlar. Epstein Barr virüsü (EBV) B hücrelerini poliklonal olarak aktive eder. Çok az miktarda da olsa lenfosit mitojeni ya da süperantijen subklinik seyreden enflamasyonu körükleyebilir. 3) Vur-kaç, moleküler benzerlik teorisi: Devam etmekte olan bir enfeksiyon gösterilemez. Rasgele bir mikroorganizma ekleme gelir. Bakteriyel protein eklemdede bir yapıya benzerlik gösterirse lenfositler selfantijenler ile de zayıf olarak reaksiyon verebilirler. Ancak hemen hastalık olmaz. Tekrarlayan düşük şiddetteki enflamasyon, şans

ya da super antijenler ile nonspesifik stimölasyon oto-antijenleri arttırarak lokal yanıtı devamlı hale getirebilir

Hsp RA'te potansiyel bir otoantijendir. Hem dnaJ sınıfı gr(-)lerin hsp'lerinde hem de EBV'nün gp110 capsid proteininde QKRAA ortak epitopu vardır. Bu yapı, progresif ve ağır seyir gösteren RA ile ilişkili olduğu bilinen HLA DRB1* 0401 genindeki aminoasit sekansı ile aynıdır. Normal kişilere göre RA'lilerde EBV antikörleri daha sık pozitifdir. Viral ajanlardan kızamık, rubella, parvovirüsler ve sitomegalo virüsü de suçlanmış ve üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra da hastalığın % 5.63 vakada başladığı gösterilmiştir (3).

RA'in kompleks genetik kalıtım ile karakterize yaygın görülen genetik bozukluklardan olduğunun anlaşılmıştır. Yaygın görülen genetik bozukluklarda ailesel kümelenme vardır ve kardeşlerde hastalığın görülme sıklığı normal popölasyona göre artmıştır. Hastalık daha çok tek başınayken hepsinin normal kabul edilebileceğı, çok sayıda ortak risk faktörünün kalıtılması şekilde bir zemine sahiptir.

RA gibi otoimmün hastalıklarda seks hormonlarının da immün sistem üzerinde izin verici ya da modifiye edici olma şeklinde baskın olmayan rolleri vardır. Hipogonadizmin ya da gonadektominin hücresel ve humoral immünite üzerindeki etkileri, Ig sentezinin 17 β -estradiol tarafından uyarılıp testesteronla engellenmesi, 17 β -estradiol tarafından granölösit-makrofaj koloni formasyonunun ve IL-1 üretiminin arttırılması, menarş, menapoz, hamilelik ve menstürel siklusun bu hastalıklardaki etkileri, Klinefelter sendromunda otoimmün hastalık insidansının artmış olması ve androjenlerin otoimmün hastalıklarda terapötik etkinliği seks hormonlarının etkileri olarak özetlenebilir (66).

RA'de en iyi bilinen duyarlılık genleri HLA genleridir. HLA molekülleri için RA'te belirgin bir gen dozaj etkisi vardır. HLA DR B1* 0401 ve DR B1* 0404 olanlarda ve DR B1* 0401 homozigot olanlarda ağır hastalık gelişme riski oldukça yüksek bulunmuştur. RA'li hastalarda kontrollere göre HLA-Dw4'ün artmış olduğu ilk raporlarda bildirilmiştir. Şimdi HLA-DR4 ailesinin en az 22 varyantı olduğu bilinmektedir. Bu varyantlar (DR4'ün alt grubu) HLA-DRB1 geninin başlıca 57, 67, 70, 74 ve 86 pozisyonlarındaki amino asit polimorfizmleri ile beraberdir. Özellikle RA'li hastalarda rastlanan HLA-DR

alelleri HLA-DRB1*0401, B1*0404, B1*0405 ve B1*0408'dir. Sero pozitif RA'lilerin % 95'inde en az bir HLA DR B1 sekans polimorfizmi olduğu görülmüş. 2 HLA-DRB1 aleli olması nodüler hastalıkla ilişkili bulunmuştur. HLA-DRB1* 0401/ 0404 olan ya da HLA-DRB1* 0401 homozigot olanlarda vaskülit gelişim riski yüksektir (43).

RA'li hastalarda hipotalamus-pitüiter-adrenal (HPA) aksda uyarıya iyi yanıt olmadığı bulunmuştur. Bu artrit kronikleşmesini etkileyebilir. Organizmada stres yaratan durumlarda IL-1, IL-6, TNF- α salınır. Bunlar karaciğerde C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin sentezlenmesini sağlarken, HPA aksında da CRH, ACTH ve sonuçta antienflamatuvar olan kortizon salınımı olur. RA'de kortizol salınımı normalin altında bulunmuştur (56).

RA'de hücreseel seviyede enflamasyon, proliferasyon ve apoptoz pannusun kıkırdığa invaze olmasına, lokalize osteoporoza, kemik erozyonuna, eklem şişliğine ve periartriküler yapıda hasara yol açar. RA'de hemen hemen tüm enflamasyon mediatörleri saptanmakla beraber aktive kompleman komponentleri, stromelisin, kollajenaz ve jelatinaz ailesinden metalloproteinazlar daha çok artmış bulunmuştur.

Proenflamatuvar mediatörlerden IL-1 ve TNF RA'de yaygın olarak bulunur. Bakteriyel lipopolisakkaridler, kompleman fikse eden immün kompleksler ya da IFN- γ tarafından uyarılan makrofajlar IL-1 ve TNF- α salgırlar. IL-1'in immün sistem üzerinde hem sistemik hem de lokal etkileri vardır. Endojen pirojendir, T ve B hücrelerinin aktivasyonunu kolaylaştırır, makrofajdan kemotaktik faktör ve proteolitik enzim salgılttırır, osteoklastların kemik rezorbsiyonunu arttırır. Jüvenil RA'te IL-1 β geninde aşırı sitokin salınımına yol açan bir polimorfizm olduğu bulunmuştur. TNF- α pannusta boldur. T, B ve makrofaj aktivasyonunu stimüle eder, kemotaktik özellikleri vardır, akut faz yanıtını sağlayan IL-6, IL-13 gibi sitokinlerin sekonder üretimlerini indükler.

RA'de ilk patolojik olay sinoviyada yer alır. Sinovyanın mekanik travmaya maruz kalması, kapiller duvarlarının pencereli olması ve farklılaşmamış konnektif dokudan fagositik-makrofaj benzeri-tip A hücreleri ve fibroblastik tip B hücrelerinin varlığı ile ayrılması, seçilmesinin nedeni olabilir diye düşünülmüştür. Özellikle diartrodial eklemleri tutması ve eklem immobilizasyonu

ve lokal nörolojik katkıların enflamasyonun şiddetini etkilemesi mekanik faktörlerin önemini vurgulamaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında CD44'e karşı monoklonal antikor tedavisiyle enflamasyonun hızla düzeldiği gösterilmiş ve böylece immünolojik kökenli hastalıklarda diartrodial eklemlerin tutulumundan yüksek hyaluronat konsantrasyonunun sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Sinovitin erken dönem özellikleri (<12 ay) (a) astar tabaka hiperplazisi, (b) hiperemi, kapiller proliferasyon, küçük damarlarda tıkanma ve endotelial hücre şişmesini de içeren mikrovasküler değişiklikler, (c) CD4+ lenfositlerin damar çevresinde birikimi, (d) klinik enflamasyonun derecesi ile orantılı olarak B hücresi ve plazma hücresi varlığı ve (e) sinoviya hücreleri ve mononükleer hücrelerce klas II MHC işaretlerinin ifade edilmesi olarak belirlenmiştir.

Hastalık ilerledikçe sinoviyadaki hücre sayısında ve sinoviyanın kalınlığında artış olur, villuslar oluşur, eklem boşluğunda enflamatuvar sıvı birikir. Eklem kapsülündeki laksite ve kırıldak kaybının ilerlemesi ile stabilite bozulur, deformiteler gelişir. Pannus ileri dönemde eklem boşluğunu tamamen kaplar, zamanla aselüler fibröz bir doku haline gelir ve eklem hareketlerini kısıtlar. Önce fibröz, daha sonra da bazı eklemlerde kemik ankiloz gelişir.

1.3 KLİNİK ÖZELLİKLER

RA serozit, romatoid nodüller ve vaskülitte seyredebilen sistemik enflamatuvar bir hastalık olmakla birlikte, hastalığın en önemli özelliği sinoviyal zarla kaplı tüm eklemleri olabilmekle beraber en sık elleri ve ayakları etkileyen kronik, simetrik poliartrit olmasıdır. Sistemik tutulum eklem hasarına ek olarak kilo kaybı, ateş ve halsizliğe sebep olabilir.

1.3.1 Eklem Bulguları

Sabah tutukluğu

Sabah tutukluğu RA'de ana semptomlardan biridir ve özellikle sabahları hastanın fonksiyonlarını etkiler. Sinoviya ve diğer periartiküler yapılardaki ödem eklem hareketini mekanik olarak engelleyerek RA'deki eklem sertliğini arttırabilir. Normal uyku düzeni olan bir hastada sabah tutukluğu özellikle interstisiyel sıvının uyku sırasında yeniden dağılımına bağlı olarak sabahları belirgindir. Sabah tutukluğu daha çok klinik olarak etkilenen eklem bölgesinde görülmekteyken, jeneralize sabah tutukluğu denilen tüm kasların sertleşme ya

da jöle gibi olma hali ise özellikle RA için karakteristiktir. Sabah tutukluğunda en çok öğleden sonra rahatlama görülür. Tutukluk ısı ile azalabilmekteyse de en etkin yöntem olarak aktif egzersiz bilinir.

Ağrı

Ağrı pekçok RA'li hasta için önemli bir problemdir. Ağrının derecesinin ölçülmesi, ağrı eşiği hastadan hastaya değiştiği için oldukça zordur. Ancak hızla efüzyon gelişen ya da yük uygulanan şiş eklemler iyi inerve olan peri-artiküler yapılarda aşırı strese yol açan artmış intra-artiküler basınç olmasından dolayı çok ağrılıdır.

Hassasiyet

Eklemden hassasiyet olup olmadığı direkt palpasyonla ortaya çıkarılır. Hassasiyet de ağrı eşiği ve uygulanan kuvvete bağlı olarak oldukça değişken olabilir. Muayene eden hekimin her seferinde aynı basıncı uygulaması gereklidir. Genişlemiş sinoviyal membran, peri-artiküler bağlar ve destek dokuları ağrılı yapılardır. Kimi zaman kaslar ve kemik yapılar da hassas olabilir. Metakarpofalangeal ve metatarsfalangeal eklemlerde eklemde yanlarından sıkıştırılması enflamasyon eklemde hassasiyeti ortaya çıkarır. Hassasiyet pekçok hekim tarafından enflamasyonun saptanmasında en önemli parametre olarak kabul edilmektedir (62).

Hareketle ağrı

Hareketle ağrı genellikle palpe edilemeyen eklemlerdeki hassasiyeti ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır. Bu eklemlere örnek olarak kalça ya da omuz eklemi verilebilir. Hareketle ağrı aynı zamanda eklem instabilitesi ya da subluksasyona da bağlı olabilir. hangi pozisyonda ağrı ortaya çıktığını kaydetmek gereklidir.

Şişlik

Hastalığın erken döneminde sinoviyal membrana enflamatuvar hücre akını vardır. Bunu yeni damar yapımı izler ve kronik enflamatuvar hücrelerin proliferasyonu ile de iki kat hücre ile döşenmiş olan sinoviyal membran eklem boşluğuna doğru villöz çıkıntıları olan kalınlaşmış bir zara dönüşür. Bu kalınlaşma eklem sınırlarının da palpe edilebilmesini engeller. Bu özellikle el ve ayağın küçük eklemlerinde hissedilir (Resim 1). Buralarda fuziform bir şişlik vardır. Kalça ve omuz eklemlerindeki şişlik ise çok belirgin olmadıkça

farkedilmeyebilir. Eklemdeki efüzyon da eklem şişliğine yol açabilir. Özellikle eklem fleksiyonda iken efüzyon basınca uğrarsa Baker kisti oluşabilir. En sık dizde görülen bu kistler de ağrı ve eklem şişliğine yol açabilirler. Bunların ruptüre olması akut tromboflebiti taklit edebilir.

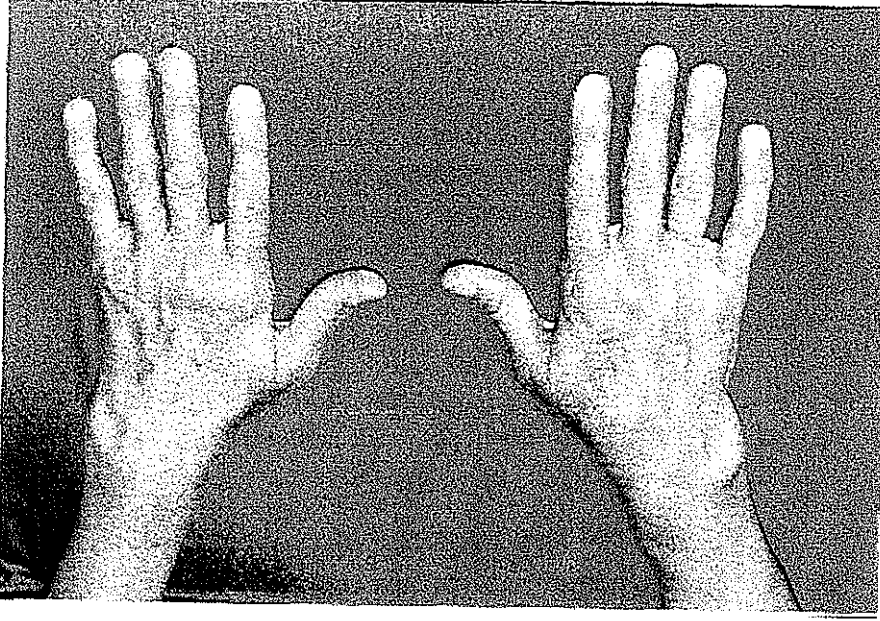
Deformite

Enflamatuvar olay zamanla eklem kıkırdak ve destek dokularına zarar verdikçe, eklemlerde deformite gelişmeye başlar. Kıkırdakın proteolitik ve mekanik olarak öğütülmesi neticesinde kaybı ile peri-artiküler yapılardaki gerginlik ve zayıflama birleşince eklem üzerinde etkili olan kuvvetler eklemlerde deformite oluşturur (Resim 2). RA'lilerin % 10'undan çoğunda ilk iki yıl içinde deformite gelişir. Zamanla deformite görülme sıklığı % 35'lere yaklaşır. Eğer eklem destek yapılarında devamlılık bozulursa eklemde instabilite görülür.

Eklem hareketlerinde kısıtlanma

Artiküler yüzey hasarı, eklem ve tendon kılıflarında şişlik ya da eklemi destekleyen yapılardaki değişiklikler sonucunda hareket kısıtlanır. Efüzyon ağrıya yol açarak ya da eklem kapsülünü gererek eklem hareketini kısıtlayabilir. Tendon ve kaslarda görülebilecek fibrozis de eklem hareketlerini kısıtlar. Eklem deformiteleri ve subluksasyonlar eklem hareketini kaçınılmaz olarak kısıtlayan diğer faktörlerdir.

Tablo 1'de RA'de sık görülen eklem tutulumları görülmektedir (31).



Resim 1. RA'te el bilekleri ve metakarpofalangeal eklemlerde şişlik (Bu fotoğraf Prof.Dr.Aker Akyokuş'un arşivinden izin alınarak basılmıştır).



Resim 2. RA'te ayak deformitesi (Bu fotoğraf Prof.Dr.Aker Akyokuş'un arşivinden izin alınarak basılmıştır).

Tablo 1. RA'de sık tutulan eklemler ve tutulum tipleri.

Parmaklar	düğme iliği deformitesi, kuğu boynu deformitesi, intrinsik kaslarda gerginlik, fleksör tenosinovit, stenozan tenosinovit, opera dürbünü belirtisi
MKP eklemler	volar subluksasyon ve ulnar deviasyon
El bilekleri	kaput ulna, zig-zag deformitesi ve karpal tünel sendromu
Dirsek	fleksiyon deformitesi, olekranon bursiti ve romatoid nodüller
Omuz	Hassasiyet, gece ağrısı ve rotator manşon kaslarının dejenerasyonu neticesinde abduksiyon ve rotasyonda kısıtlanma, tam yırtıklarda humerusta superior ve laterale migrasyon
Ayak bilekleri	posterior tibial tendon tutulumu veya ruptürü ile subtalar subluksasyon
Ayak	normal ark bozulabilir
Baş parmak	haluks valgus
Parmaklar	çekiç parmak ve kal oluşumları
Dizler	instabilite, genu varum ve valgum, fleksiyon deformitesi ve kuadrisepslerde atrofi
Kalça	fleksiyon kontraktürü
Krikoaritenoid	önceleri yutkunmak veya konuşmakla dolgunluk hissi meydana gelirken daha sonraları yutkunmakla artan ve kulağa yayılan ağrı olur, ses kısıklığı ve inspiratuvar semptomlar da gelişebilen hastalarda kimi zaman trakeostomi gerekebilir
Servikal omurga	hareketle ortaya çıkan servikal ve oksipital baş ağrısı
Atlanto aksiyel	hastalar cerrahiye gitmeden önce iyi değerlendirilmeli özellikle hastalığı 10 yılı geçmiş hastalar, ellerde artrit mutilans gelişmiş hastalar ve steroid kullanım öyküsü olan hastalarda görülür, nörolojik tutulum radiküler semptomlardan kuadriparezi hatta solunum fonksiyon bozukluğuna kadar değişebilir

1.3.2 Ekstra-artiküler Bulgular

Ekstra-artiküler bulgular RA'in sistemik bir hastalık olduğunu ve pek çok organı etkileyebileceğini göstermektedir. Çok nadir olarak ekstra-artiküler bulgular eklem tutulumundan önce ortaya çıkabilmektedir. Daha çok seropozitif hastalarda görülen ekstra-artiküler tutulum aynı zamanda prognozun kötü olacağını gösterir. RA'in ekstra-artiküler tutulumu Tablo 2'de görülmektedir (12).

Tablo 2. RA'in ekstra-artiküler tutulumları.

Kalp	perikardit, prematür ateroskleroz, vaskülit, kapakta ve kapak çevresinde nodüller, nadiren endokardit, myokardit
Akciğer	plevral efüzyon, interstisiyel akciğer hastalığı, obliteratif bronşit
Deri	romatoid nodüller, vaskülit, Kaplan sendromu
Nörolojik	atrofi, raynauld fenomeni, ödem, nodüller, frajilite, vaskülit
Hematolojik	tuzak nöropatileri, servikal myelopati, mononöritis multipleks (vaskülit), periferik nöropati, ilaçlara bağlı etkiler
Kemik	anemi, trombositoz, lenfadenopati, Felty sendromu
Göz	osteopeni, kistik değişiklikler, destrüksiyon
Böbrek	keratokonjunktivitis sikka, episklerit, sklerit, skleromalazi perforans, periferik ülseratif keratopati, ilaçlara bağlı etkiler, Brown sendromu
Kas	atrofi, myopati

1.4 GÖRÜNTÜLEME

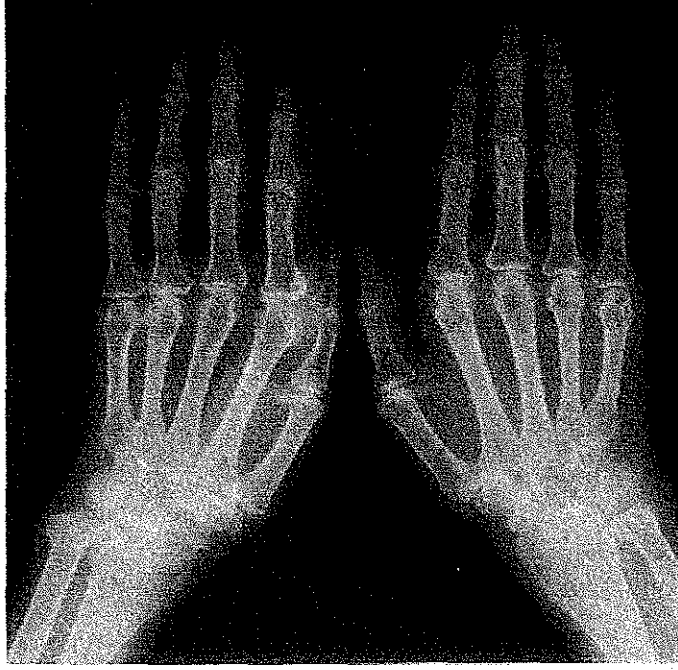
Konvansiyonel radyografi

RA'li hastaların radyolojik olarak değerlendirilmesi tanıya yardımcı olması açısından önemli olmakla beraber daha sonra da hastalığın gidişini, tedaviye yanıtı ve cerrahi işlemlere gereksinim olup olmadığını anlamada kullanılmaktadır. RA'de görülen radyolojik değişiklikleri akut enflamasyona bağlı olanlar ve artiküler ve periartiküler destrüksiyona bağlı olanlar olarak iki gruba ayırabiliriz (28).

Akut enflamasyonda görülen yumuşak doku değişiklikleri peri-artiküler şişlik, yumuşak doku hatlarının belirginliğinde azalma ve eklemde efüzyon bulguları olarak özetlenebilir. Osteopeni, uzun dönemde el ve ayaklardaki uzun kemiklerde görülebilse de, erken dönemde peri-artiküler bölgelerde yer alır

Kalıcı radyolojik değişiklikler ise kemik erozyonu, eklem aralığı daralması, ankiloz, subluksasyon ve deformitelerdir. Erozyon kortikal kemik kaybını gösterir ve önce eklemlerin kıkırdakla örtülmemiş, sinovia ile direkt temasta olduğu (çıplak alan) marjinal bölgeden başlar. Eklem aralığında daralma yaygındır, fokal değildir. Küçük eklemlerde hem erozyon hem eklem aralığı daralması varken kalça, diz gibi büyük eklemlerde sadece eklem aralığı daralması belirgin olabilir. Özellikle seropozitif olan ve hastalığı beş yıldan çok

izlenmiş hastalarda eklemlerde erozyon siktir. Erozyonun, eklem aralığı daralmasına göre RA'te daha çok özgü olduğu düşünülür (29) (Grafı 1).



Grafı 1. RA'te el tutulumu (Bu grafı Prof.Dr.Aker Akyokuş'un arşivinden izin alınarak basılmıştır).

RA'de eklemlerde subluksasyon ve dislokasyon da özellikle el ve ayakların küçük eklemlerinde siktir.

Aktif seropozitif RA'lilerde reperatif kemik değışiklikleri yani osteofitler alışılmış olmamakla beraber, hastalığın inaktif olduğu dönemlerde gelişebilir. Öte yandan seronegatif RA'li hastalarda daha az osteopeni vardır ve aktif enflamasyon döneminde de yeni kemik oluşumuna rastlanabilir.

Kıkırdak kaybının aşırı olduğu ve kemik yüzeylerin karşılıklı temas ettiği zamanlarda kemik ankiloz gelişebilir. Kemik ankiloza özellikle el ve ayağın küçük eklemlerinde rastlanır ve büyük eklemlerde alışılmış değildir. Ankiloz hastalık süresiyle, subkütan nodüllerin varlığı ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir.

Sintigrafı

RA'de eklemlerde radyonüklid birikimi ile eklem enflamasyonu gösterilebilmektedir. Bu hassas bir tetkiktir ve radyolojik olarak bulgu olmayan hastalarda da pozitif olabilir. Asıl avantajı az bir radyasyon ile çok sayıda

eklemde enflamasyon olup olmadığını gösterebilmesidir. Yine de sintigrafi rutin izlem için önerilmemektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

El ve el bileklerinde yapılan çalışmalar manyetik rezonans görüntülemenin tendon kılıflarındaki enflamasyonu, karpal kemiklerdeki erken anomalileri ve kıkırdak kalınlığındaki azalmayı konvansiyonel radyografiden daha önce saptamada etkin olduğunu göstermiştir. Ancak bu tetkikin oldukça pahalı olması kullanımını özellikle servikal bölgedeki problemlerle kısıtlamaktadır.

1.5 LABORATUAR BULGULARI

Romatoid Faktör ve diğer otoantikörler

Romatoid faktör IgG'nin Fc kısmına karşı gelişmiş otoantikörlerdir. IgM, IgA, IgG ya da IgE izotipleri olabilir. Romatoid faktör RA'de diagnostik değildir, yani negatif ya da pozitif olması tanıyı koydurup ya da ekarte ettirmez. Yaklaşık olarak hastaların $\frac{3}{4}$ 'ünde pozitifdir. Ağır seyreden hastalığı olanlarda ve özellikle sistemik vasküitle seyredenlerde romatoid faktör genellikle yüksek titrelerde pozitifdir. Daha önce yapılan aile çalışmalarında romatoid faktör pozitif olan kişilerde RA gelişme riskinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Neoplazmlar, enfeksiyon, diğer enflamatuvar hastalıklar gibi kronik immün uyarıya sebep olabilecek pekçok hastalık romatoid faktörün pozitif olabilmesine yol açmaktadır. Yine sigara içenlerde romatoid faktörün pozitif olabildiği ve RA gelişim riskini de arttırdığı bilinmektedir. Romatoid faktör pozitifliği ayrıca yaşla artmaktadır (97). RA'de görülebilen diğer otoantikörler ve görülme sıklıkları Tablo 3'de görülmektedir (90).

Tablo 3. RA'de bazı otoantikörler ve görülme sıklıkları.

ANA	% 4-60
Antihiston	% 10-30
Anti RNP	% 30
Antiperinükleer faktör	% 70
Antikeratin	% 95
Antikardiyolipin	% 10
Antikollajen	% 25
Antigliadin	% 30

Anemi

Anemi RA'de sık görülmektedir. RA'de anemi demir eksikliğine ya da kronik hastalığa bağlı olabilir. Kronik hastalık anemisinde serum demiri düşük olmakla beraber demir depoları normaldir ve eritropoetine yanıt iyi değildir. Aneminin ağırlığı hastalığın şiddeti ile koreledir. Enflamasyon olan alanlardan salınan IL-1, TNF- α gibi sitokinler kemik iliğinde demir metabolizmasını ve eritropoezi bozmaktadırlar. RA'de demir eksikliği anemisinin sebebi ise daha çok kullanılan ilaçların yan etkisi olarak meydana gelen gastrointestinal ülserlere bağlı gizli ya da abondan kanamadır. RA'li hastalarda vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı anemi de kontrollere göre daha sıktır (83).

Trombositoz

RA'de aktif hastalık döneminde trombositoz olur. Trombositozun genellikle diğer ekstra-artiküler bulgular ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu hastalarda trombosit sayısı genellikle hematokrit ile ters olarak koreledir. Artmış trombosit sayısına rağmen trombosit ömrü azalmıştır, ve trombosit sayısının artması azalmış trombosit yaşam süresi karşısında kemik iliğinin artmış yanıtını temsil eder (15).

Lökositoz

Enflamasyonda salınan IL-1'in eritrositler üzerine olan negatif etkisinin aksine GM-CSF ve G-CSF üzerine arttırıcı etkisi vardır. Felty sendromu varlığında ise lökopeni söz konusudur.

Biyokimyasal bulgular

Pekçok enflamatuvar hastalıkta olduğu gibi plazma lipid ve lipoproteinlerinde de bir yere kadar akut faz yanıtını yansıttığı düşünülen değişiklikler olabilir. Total kolesterol seviyeleri, özellikle HDL ve LDL olmak üzere azalır. Bu hastalarda akut faz yanıtı olan dönemlerde HDL'nin bileşenlerinden biri olan apolipoprotein A-I yerine serum amiloid A proteininin geçtiği ve daha kısa yarı ömürlü olduğu saptanmıştır. RA'de trigliserid seviyeleri de düşük bulunmaktadır. Yağ asitlerinin seviyesi genelde normal olmakla beraber linolenik ve araşidonik asitte azalma ve oleik asit seviyelerinde de artma vardır (15).

RA'de albumin seviyeleri, üretimin azalmasına bağlı olarak daha düşüktür. Çalışmalar azalmış üretimin yanısıra hastalık aktivitesi ile korele bir şekilde metabolizmasının da arttığını göstermektedir.

Diğer serum bileşenleri

RA'de immünglobulin seviyeleri ya normal ya da artmış olarak bulunur. Özellikle IgG ve IgA seviyeleri % 15-20 hastada artmış bulunmuştur. Kriyoglobulinler RA'de bazen pozitif olabilmektedir. Immun komplekslere ise daha çok ekstra-artiküler tutulumu olan veya vaskülitli olan hastalarda rastlanmaktadır. RA'de total serum kompleman seviyeleri ve C3, C4 seviyeleri genellikle normal veya hafifçe artmış olarak bulunur. Ağır hastalığı olan, bakteriyel enfeksiyon ya da sistemik vaskülitli olan % 5 kadar RA'li hastada ise kompleman seviyeleri düşük bulunabilmektedir. % 1.4 kadar hastada da konjenital C2 eksikliği bildirilmiştir (30).

RA'li hastalarda rutin biyokimya tetkikleri % 35 kadar hastada alkalen fosfataz yüksekliği dışında genellikle normaldir.

Eritrosit sedimentasyon hızı

RA'de enflamasyon ya da hastalık aktivitesinin en sık kullanılan ölçüsü eritrosit sedimentasyon hızıdır (ESH). ESH eritrositlerin agregasyonu ya da rulo formasyonu ile saptanır. Akut faz proteinlerinden fibrinojenin burada etkisi büyüktür. Daha az olmak üzere alfa-2 ve gama-globulinler de bu olaya katkıda bulunur. Ancak fibrinojen akut olaydan günler sonra da salınmaya başlayabileceği gibi olay geçtikten sonra normal seviyelere dönmesi yine uzun zaman alabilir. ESH'nı etkileyebilecek bir diğer faktör de eritrositlerin büyüklüğü ve şeklidir. Anemi ESH'nı artırırken, polisitemi azaltır. Heparin ve benzatin penisilinin intra-musküler enjeksiyonları ESH'nı artırırken, sodyum valproat azaltabilir. Östrojenler ve hamilelik ESH'nı artırır. ESH yaşlı insanlarda ve kadınlarda daha yüksek olmaya meyillidir. ESH aktif RA'de hastalık aktivitesi ile koreledir. Ancak % 5 kadar hastada hastalık aktif de olsa ESH yükselmeyebilir.

C-Reaktif protein ve diğer akut faz proteinleri

RA'li hastalarda akut faz proteinlerinin salınımı artar. Bu proteinler bazı interlökinlerin etkisi ile karaciğerde sentezlenirler. Alfa-1 makroglobulin ve C3 normal seviyelerinin 1.5 katına kadar yükselirken C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A, serum amiloid P ve alfa-2 makroglobulin yüzlerce hatta binlerce kat

artış gösterebilirler. Yapılan bir çalışmada C3 seviyelerinin hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermediği de iddia edilmiştir. Burada fibrinojenin de sadece bazal seviyelerinin 2-4 katına çıkabileceğini belirtmek gerekir. Ayrıca serum amiloid A ve CRP seviyeleri akut faz yanıtının başlamasından sonra saatler içinde artmaya başlar. Bir ila üç gün içinde maksimuma ulaşırlar ve akut olay çözüldükten sonra da hızla azalmaya başlarlar. RA'de serum amiloid A ve P proteinlerine göre CRP daha sık kullanılmaktadır. CRP'nin hastalık aktivitesini ESR'den daha iyi yansıttığı bilinmektedir. RA'li hastalarda bunların dışında transferrin, serüloplazmin, alfa-1 antiproteaz, anti-kimotripsin ve alfa-1 asit glikoprotein seviyelerinin de arttığı bulunmuştur (53,93,96).

Bu akut faz proteinlerinin içinde CRP ve ESH seviyelerinin kullanılan nonsteroid antienflamatuvar ajanlar ve baz tedavi ile değiştiği gösterilmiş ve CRP'nin ayrıca radyolojik progresyonla da korele olabildiği bulunmuştur.

Karaciğerde sentezlenen bir diğer protein olan albumin ise "negatif akut faz reaktanı" olarak bilinen proteinlerdendir ve yapımı akut olaylarda % 70 kadar azalır (92).

Renal testler ve idrar tetkiki

RA'li hastalarda genellikle ilaç kullanımına bağlı olarak kreatinin klirensinde % 30-40 gibi hafif düşmeler meydana gelebilir. Bunun tam tersine serum kreatinin seviyeleri ise azalmış vücut kitlesine bağlı olarak hafifçe azalmıştır.

RA'de rutin idrar tetkiki genellikle normaldir. % 10 kadar hastada proteinüri görülebilir. Bu genellikle tedavide kullanılan ajanlara ya da amiloidoz gelişimine bağlıdır.

Sinoviyal sıvı özellikleri

Hücre sayısının artışına bağlı olarak bulanık görünüm hakimdir. Müsin pıhtı testi zayıf, viskozite düşüktür. Beyaz hücre sayısı 5000 ile 25000 arasında değişir. PMNL oranı % 80'in üzerinde olabilir. Glukoz konsantrasyonu orta derecede düşer ve protein 2.5 mg/dl'nin üzerine çıkar.

1.6 TANI VE AYIRICI TANI

RA'de hastalığın tanısı klinik ile konulur RA'te klasifikasyon amacıyla ilk kez 1958'de 11 kriter belirlenmiş, daha sonra Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) bu kriterleri revize etmiştir ve halen bunlar kullanılmaktadır. Tablo 4'de bu kriterler görülmektedir. RA klasifikasyonu için bu yedi kriterin en az dördü pozitif olmalıdır ve ilk dört kriterin, eğer pozitifse, en az altı haftadır süregelmesi gereklidir (9).

Tablo 4. Romatoid Artrit klasifikasyon kriterleri

Sabah tutukluğu ≥3 eklemden artrit	eklemlerde ve çevresinde, en az bir saat süren aynı anda sağ ya da sol PİF, MKF, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTF eklemlerden en az üçünde artrit gözlenmesi
El eklemlerinde artrit	el bileği, MKF ya da PİF eklemlerde en az bir alanda şişlik olması
Simetrik artrit	aynı anda vücudun her iki yanında bilateral PİF, MKF ya da MTF eklemlerde tutulum olması
Romatoid nodüller	hekim tarafından gözlenmeli, ekstansör yüzlerde, kemik çıkıntılar üzerinde subkütan nodüller
Romatoid faktör	sonuçların normal kişilerin % 5'inden azında pozitif olduğu bir metodla romatoid faktörün anormal seviyelerde olması
Radyografik değişiklikler	PA el ve el bileği grafisinde erozyon ya da kemikte dekalsifikasyon olması

Ayırıcı tanıda özellikle enflamatuvar artrit ile seyreden diğer hastalıkları göz önünde tutmak gereklidir. Fotosensitivite ve nefriti olan bir hastada önce sistemik lupus eritematozusunu düşünmek gereklidir, artrit ve raynauld fenomeni olan hastada öncelikle skleroderma akla gelmelidir. Yine vaskülitlerin nadiren de olsa artrit ile seyredebileceği unutulmamalıdır. Kollajen doku hastalıklarının yanı sıra spondiloartropatiler, erişkin başlangıçlı Still hastalığı, palindromik romatizma, RS3PE sendromu, polimiyaljiya romatika, rhus, rubella, parvo virüs gibi bazı viral enfeksiyonlar, gut, yalancı gut, brusella, tüberküloz artrit, osteoarroz, ailesel akdeniz ateşi, lösemi, lenfoma ve sarkoidoz gibi hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir

1.7 PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE MORTALİTE

Seropozitif olan RA'li hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği, progresif eroziv hastalığın yerleştiği ve ilk yıl içinde düzelme oranının az olduğu bilinmektedir. Hastalığın başlangıcında uzun süre aktif seyretmesi de hastalığın ağır seyredeceğini gösteren ip uçlarındandır (18).

Cinsiyet ve başlama yaşı

RA, 50 yaşının altındaki hastalarda kadınlarda daha ağır seyreder RA hamilelikte remisyona girebilir, ancak doğumdan sonra sinovit tekrarlayabilir. Düşük testosteron seviyeleri olan erkek hastalarda replasman tedavisi hem klinik hem de laboratuvar parametrelerde düzelme sağlamaktadır.

İleri yaşta başlayan RA'in daha iyi seyrettiği belirtilmiştir. Ancak seropozitif olan hastalarda prognoz gençlerdeki gibi olmaktadır.

Başlama tipi

Prognozun başlama tipi ile çok ilgili olmadığı düşünülmekle beraber, yavaş başlangıçlı RA'in daha eroziv seyredeceği belirtilmiştir. Ani başlangıçlı RA'te enfeksiyon, sistemik vaskülit ve RS3PE sendromu da göz önünde tutulmalıdır.

Eğitim

RA'li hastalarda eğitim düzeyinin önemli olduğu ve lise eğitimi almamış kişilerde klinik seyrin daha ağır olduğu ve erken mortalite riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir.

1.8 TEDAVİ

RA'de tedavinin amacı enflamasyonun azaltılması, doku yıkımının önlenmesi, fonksiyon kaybı ve deformitenin önlenmesi, deformite oluşmuşsa düzeltilmesi ve hastanın çevreye, topluma uyumunun sağlanmasıdır.

RA tedavisinde hasta eğitimi, istirahat, egzersiz, fiziksel ajanlar, medikal ve kimi zaman da cerrahi tedavi yer almaktadır.

Hastaya ve ailesine hastalık ile ilgili bilgi verilmelidir. Aktif hastalığı olanlarda istirahat semptomların rahatlamasına yol açar. Fizik tedavi hareket açıklığını korumak, kas atrofisini önlemek, deformiteyi azaltmak, yeterli istirahati sağlamak ve ağrıyı azaltmak amacı ile yapılır. Akut dönemde eklemlere ve vücuda uygun istirahat postürü verilmesi, gerekirse splintleme yapılması doğrudur. Bu dönemde soğuk uygulama, analjezik akımlar ve izometrik

egzersizler önerilir, yine pasif EHA egzersizleri bu dönemde kontraktür gelişiminin önlenmesi amacıyla önerilmektedir. Subakut dönemde yüzeysel ısı uygulaması ve aktif asistif egzersizlere geçilebilir. Kronik dönemde ise derin ısıtıcılar tedaviye eklenir, dikkatlice yapılan germe egzersizleri ve izotonik egzersizlere geçilir ve deformite oluşmuşsa düzeltilmeye çalışılır. Yürümeye yardımcı cihazlar önerilebilir.

RA'de kullanılan medikal tedaviyi basit analjezikler, steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (SOAİ), steroidler ve baz tedavi olarak ayırabiliriz.

RA'de ilk seçenek genellikle salisilatlar ya da SOAİ ilaçlar ile enflamasyonun semptomatik tedavisidir. Daha önceleri uzun yıllar SOAİ ilaçlarla takip edilen hastalarda günümüzde kabul görmekte olan yaklaşım, enflamasyonu bu şekilde kontrol altına almaya çalışırken baz tedavi ajanlarını da daha hızlı bir şekilde başlamaktır.

Basit analjezikler ve SOAİ ilaçlar enflamasyonu baskılamakla beraber hastalığın gidişini etkilemezler. RA tedavisinde her hangi bir SOAİ ilacın daha iyi olduğu gösterilememiştir. Steroidler enflamasyonu baskılama açısından oldukça etkin ilaçlar olmakla birlikte potent yan etkilerinden dolayı bu ajanların da kullanımı sınırlıdır. SOAİ ilaçlara yeterince cevap alınamayan, baz tedavi başlanması planlanan hastalarda geçiş tedavisi olarak ve ağır göz tutulumu, vaskülit gibi tutulumları olan hastalarda kullanılır. Daha çok prednizon tercih edilmektedir (45)

Baz tedavi ajanları içinde antimalaryal ilaçlar yavaş etkisine karşın oldukça etkin ve az yan etkiye sahip ve iyi bilinen ilaçlardır. Klorokin-Hidroksiklorakin dozu günde 250-400 mg'dır. En önemli yan etkileri kalıcı retinopati olduğu için en geç 6 ayda bir göz muayenesi yapılmalıdır.

Sulfasalazin 5-aminosalisilik asit ile sülfapiridinden oluşur. Yararlı etkisinin sülfapiridine bağlı olduğu düşünülmektedir. Günde 500 mg ile başlanıp haftada bir 500 mg artırılarak günde 2 gr'a çıkılır. Yararlı etkisi görüldükten sonra günde 1 gr idame dozu ile birkaç yıl kullanılabilir. Özellikle 3 gr'ın üzerinde toksisitesi artan ilacın en önemli yan etkileri gis toksisitesi, döküntü, baş ağrısı ve hematolojik toksisitedir, bunun için rutin hemogram ile takip önerilmiştir.

Metotreksat son zamanlarda daha çok tercih edilen ilaçlar arasına girmiştir. Etkinliği 3 ila 6 hafta gibi kısa bir sürede başlamaktadır. Haftada 7.5 mg dozu ile başlanır, 10 ila 20 mg dozlarına yanıt olmayan hastalarda parenteral tedaviye geçilebilir. Metotreksatla sık yan etki görülmekle beraber ciddi yan etki sıklığı azdır. Stomatit, gastrointestinal toksisite, döküntü, akselere nodülosis ve sitopeniler olabilir. MTX ile siroza kadar uzanabilen karaciğer toksisitesi görülebilir. Ancak bu ciddi tutulum sıklığı düşüktür (tedavi alan 1000 hastada 1). Pnömoni, malignansi gelişimi, renal fonksiyonların bir miktar azalması az da olsa bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda toksisiteyi azaltmak için MTX'a ek olarak folik ya da folinik asit verilmesi önerilir (90)

Altın tuzları RA'te uzun süredir başarılı bir şekilde kullanılmaktadırlar. Parenteral ve oral formları vardır. Parenteral formu haftada 10 ila 20 mg'lık test dozlarından sonra haftada bir 50 mg olarak başlanır. Bu şekilde 20-30 hafta kullanılır, klinik etkinlik elde edildikten sonra yavaş yavaş ayda bir 50 mg'lık idame dozuna geçilir. Oral altın olan auronofin ise günde 6 mg olarak kullanılır. Etkinliğinin daha düşük olduğu bilinmektedir. Altının etkisinin geç başlaması ve yan etkileri başlıca dezavantajlarıdır. En sık deri reaksiyonları, stomatit olmak üzere nefrotik sendrom, proteinüri, trombositopeni, agranulositoz, eozinofili, pnömoni, kolit, hepatit, nörotoksisite az da olsa bildirilen diğer yan etkiler içindedir. Nitritoid reaksiyon dediğimiz hipotansiyon, bulantı, kusma gibi akut yan etkiler sodyum tiyomalat ile daha sıktır. Özellikle parenteral altın kullanımı sırasında rutin kan ve idrar tetkiki gerekmektedir.

D-penisilamin parenteral altına benzer yan etkilerine ilaveten polimyozit, lupus gibi otoimmün reaksiyonlara yol açabilmesi nedeniyle daha az tercih edilmektedir. Günde 750 mg-1gr dozunda kullanılır. Azatiopürin bir antimetabolittir ve diğer baz tedavi ajanlarının etkin olmaması durumunda tercih edilir. Bu ajanların rutin idrar ve kan tetkikleri ile takibi gereklidir. Siklofosamid kuvvetli bir immün baskılayıcı ajandır. Özellikle kronik kullanımda malign potansiyelinden ötürü etkinliği iyi olsa da az tercih edilmektedir. Siklosporin A genellikle refrakter RA tedavisinde kullanılan bir ajandır. Potent yan etkileri, özellikle renal toksisite açısından iyi takibi gereklidir. Günlük dozu 2.5 mg/kg'a olarak başlanır. Duruma göre arttırılarak maksimum 5 mg/kg'a çıkılabilir.

Baz tedavi ajanlarının kombine kullanıldıkları tedavi uygulamaları da vardır, ancak henüz tüm ajanların etki mekanizması çok iyi bilinmediği için hangi kombinasyonun daha başarılı olacağı da açık değildir. Ayrıca diyet uygulamaları, siklooksijenaz ve sitokin inhibitörleri, iv gama-globulin, sentetik immün baskılayıcı ajanlar ve tetrasiklin tedavisi gib henüz araştırılmakta olan tedaviler de vardır.

Cerrahi tedavi başlıca sinovektomi, diz, kalça eklem replasmanı, el ve ayak bileği eklemlerinin füzyonu, ağırlı metatars başlarının eksizyonunu içerir. Atlanto-aksiyel subluksasyonda nörolojik tutulum varlığında 1 ve 2. servikal vertebranın oksiputa füzyonu yapılır.

2. SERONEGATİF SPONDİLOARTRİTLER

Seronegatif kelime anlamı olarak serumda romatoid faktörün negatif olmasıdır. Bu grubun prototipi ankilozan spondilittir (AS) ve juvenil ankilozan spondilit, Reiter sendromu ya da reaktif artrit, psoriatik artrit, enflamatuvar barsak hastalıkları, ülseratif kolit ve krohn hastalığı ile ilgili artropatiler ve diferansiye olmamış seronegatif spondiloartropatiler bu grubun diğer üyeleridir. Kimi kaynaklarda SAPHO sendromu, idiyopatik anterior üveit, Behçet hastalığı ve Whipple hastalığı da bu gruba dahil edilir. Bu gruptaki hastalıkları bir araya getiren özellikler Tablo 5'de belirtilmiştir (34).

Tablo 5 Seronegatif Spondiloartritlerin ortak özellikleri.

-
- Sakroileit ve spondilit oluşturacak şekilde daha çok spinal eklemlerin tutulması
 - Periferik eklemlerde oligoartiküler ve asimetrik tutulum olması
 - Tendon ve bağların kemik insersiyon yerlerinde enflamasyon olması (entesopati)
 - Genellikle genç yaşta başlaması
 - Romatoid faktörün negatif olması ve romatoid nodülün yokluğu
 - Ailesel zemin olması ve HLA-B27'nin pozitif olması
-

Spondiloartrit için 1991 yılında Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) tarafından klasifikasyon kriterleri önerilmiştir (26). Bunların içinde 2 major ve 8 minör kriter vardır ve spondiloartrit klasifikasyonu için 1 major bir de minör kriter varlığı gerekmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. ESSG tarafından 1991'de önerilen Spondiloartropati klasifikasyon kriterleri

Major Kriterler
1. Enflamatuvar spinal ağrı : Aşağıdaki 5 özellikten en az dördünü taşıyan spinal ağrı varlığı ya da öyküsü olması. -başlangıç yaşının 45'den küçük olması -sinsi başlaması -egzersizle düzelmesi -sabah tutukluğu ile beraber olması -en az üç aydır devam etmekte olması
2. Sinovit : Asimetrik ya da alt ekstremitte ağırlıklı tutulum yapan artrit varlığı ya da öyküsü olması.
Minör Kriterler
1. Aile öyküsü : Birinci ya da ikinci derece akrabalarda aşağıdakilerden herhangi birinin olması. -Ankilozan spondilit -Psoriasis -Reaktif artrit -Akut üveit -Enflamatuvar barsak hastalığı
2. Psoriasis : Hekim tarafından tanısı konmuş halen varolan ya da öyküde yer alan psoriasis olması.
3. Enflamatuvar barsak hastalığı : Öyküde ya da halen varolan, hekim tarafından tanısı konmuş ve grafi ya da endoskopi ile de desteklenmiş Krohn hastalığı ya da ülseratif kolit olması.
4. Gluteal bölgelerde değişen ağrı : Sağ ve sol gluteal bölgede dönüşümlü olarak varolan ağrı ya da ağrı öyküsünün olması.
5. Entesopati : Aşil tendonu ya da plantar fasianın yapışma yerinde spontan ağrı ya da muayenede hassasiyet olması ya da öykünün pozitif olması.
6. Akut diyare : Artritten bir ay önce diyare atağı olması.
7. Üretrit : Artritten bir ay önce gonokoklara bağlı olmayan üretrit ya da servisit olması.
8. Sakroileit : İki taraflı evre 2-4 veya tek taraflı evre 3-4 sakroileit varlığı.

Tablo 7'de HLA-B27 ile ilişkili bulunan bazı romatolojik hastalıkların özellikleri verilmiştir (36).

Tablo 7. HLA-B27 ile ilişkili bulunan romatolojik hastalıklar.

	AS	ReA	JAS	PsA	Enterop.A
Sakroileit veya Spondilit	% 100	< %50	< %50	% 20	% 10
Periferik artrit	% 25	% 90	% 90	% 95	% 90
Gis enflamasyonu	sık, asemptomatik	sık, semptomatik	?	nadir	hepsinde
Cilt ve tırnak Tutulumu	nadir	sık	seyrek	seyrek	nadir
Güs tutulumu	seyrek	sık	seyrek	seyrek	nadir
Göz tutulumu	% 25	sık	sık	arada	arada
Kardiyak tutulum	<% 5	% 5-10	?	nadir	nadir
Başlama yaşı	18-40	18-45	7-18	20-50	15-50
Seks prevelansı	erkek 3/1	erkek 3/1*	erkek 10/1	eşit	eşit
Başlama tipi	sinsi	akut	değişken	değişken	sinsi
Enfeksiyonun rolü	?	kesin tetikleyici	?	?	?
HLA-B27 prevelansı>	% 90	% 60-80	% 80	% 50	%50-75

* veneral olarak edinilmişse erkek/kadın oranı 10/1, enteropatik ise 1/1.

2.A ANKİLOZAN SPONDİLİT

AS yunancada "eğilme" anlamına gelen "ankilos" ve "spinal omurga" anlamına gelen "spondilos" kelimelerinden oluşmuştur. Etiyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen, kronik, enflamatuvar bir hastalıktır. Esas olarak omurgayı tutar, periferik eklemler daha az etkilenir ama kalça ve omuz eklemleri hastaların yaklaşık olarak üçte birinde etkilenmektedir ve hastalıkta göz, kalp gibi ekstra-artiküler tutulumlar da olabilmektedir. Daha önceden Marie-Strümpell hastalığı, von Bechterew hastalığı, pelvospondilitis ossifikans ve romatoid spondilit gibi isimlerle de anılan AS'in tanımını ilk kez bir iskelet üzerinde 1693'de Bernard Connor yapmıştır (8).

2.a.1 EPİDEMİYOLOJİ

AS prevelansı % 0.2 ile 1.4 arasında belirtilmiştir. Hastalığa duyarlılık HLA-B27 ile kuvvetlice ilişkili olduğu için hastalık prevelansı da bu genetik polimorfizmden etkilenmektedir. HLA-B27'nin yanı sıra HLA-B60'ın da pozitif olması hastalık riskini üç kat arttırmaktadır. Bazı bölgelerde de HLA-B27'den çok HLA-B7 pozitif olmaktadır.

AS erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sıktır. Eskiden erkek/kadın oranı 9-10/1 olarak bilinmekteydi. Hastalık başlama yaşı adölesan dönemden 35 yaşına kadar olsa da en sık 28 yaş gibi olmaktadır. AS'li hastalarda aile öyküsü

% 15-20 pozitif olmaktadır ve HLA-B27 pozitif olan bir akraba için AS gelişme riski % 20 civarındadır. HLA-B27 negatif olan AS'li hastalarda eklem tutulumları açısından fark olmazken, bunlarda genellikle aile öyküsü negatif olmakta, hastalık daha geç başlamakta ve göz ve kalp tutulumu daha az görülmektedir. Son çalışmalar en az 9 farklı HLA-B27 alt grubu bulunduğunu göstermiştir (B*2701-B*2709). Bunlardan en sık pozitif olan ve en önemli gibi görünen HLA-B*2705'tir (8).

2.a.2 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

AS'in etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Reiter sendromuna olan klinik ve genetik benzerliklerden dolayı hem bakterileri hem de HLA-B27'yi birleştirecek etiyolojik modeller üzerinde durulmaktadır.

İnsan major histokompatibilite kompleksi (MHC) önceleri transplant rejeksiyonunda oynadıkları rolleri ile tanınmış olsalar da günümüzde bu gen bölgesi ürünlerinin immün yanıtı düzenlemede önemli rolleri olduğu bilinmektedir (55). HLA-B27 bir hastalıkla ilişkili olduğu bulunan ilk MHC geni olmasının yanısıra aynı zamanda bir hastalıkla ilişkili en yüksek relatif risk taşıyan genidir. HLA-B27'nin seronegatif SpA'ler ile kuvvetli olarak ilişkili olduğu bilinir (67). AS'li hastaların yaklaşık % 100'ü HLA-B27'nin bir alt grubunu ifade eder.

HLA-B27 ile seronegatif SpA'ler arasında ilişki belirlenmiş olsa da buna yol açan mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır. HLA-B27'nin mikrobiyal kökenli peptidleri sitotoksik T hücrelerine sunarak patojenik bir etki yaptığı düşünülen teorilerden biridir. Ancak rol alan başka mekanizmalar da olabilir denmiştir (41,86,57).

HLA-B27 transjenik sıçanlarda yapılan deneylerde B27'nin hastalıkla direkt ilişkili gen olduğu, hastalığın T hücresi bağımlı olduğu, barsak enflamasyonunun mutlaka eşlik ettiği ve genellikle artritten önce yer aldığı, B27'ye bağlanan peptidlerin patogeneizde önemli oldukları belirtilmiştir (75). Transjenik sıçanlarda meydana gelen lezyonların histolojik incelenmesinde de hastalığın immünolojik kökenli bir hastalık olduğu düşünülmüştür (72).

HLA-B27 transjenik sıçanlarda, β 2-M sıçana ait olursa sıçanda hastalık gelişmediği belirtilmiştir. Sıçan β 2-M'i yokken ya da insan β 2-M substitusyonu

yapılmışsa, spontan enflamatuvar hastalık gelişmektedir. β 2-M olmadığı zaman B27 ağır zincirleri hücre yüzeyinde serbest kalmaktadır. Yapılan çalışmalarda patojen olan ortama çıkmadan önce bu serbest ağır zincirlere karşı antikor kullanılmış ve hastalık gelişmediği gösterilmiştir. Böylece HLA-B27'nin ağır zincirlerinin hastalıktan sorumlu oldukları düşünülmüştür. Burada β 2-M'nin B27 molekülü ile olan ilişkisi de önemlidir. β 2-M, B27 molekülünden stabilitenin kaybı neticesinde ayrıldığı zaman B27 molekülü hücre yüzeyinde serbest ağır zincir şekline dönüşmekte ve eksojen bir peptidi taşıyabilir hale gelmektedir. β 2-M olmaksızın B27 molekülünün uçları açık, daha esnek bir oluğa sahip hale geldiği ve böylece daha uzun peptidleri taşıyabileceği, ve bu hali ile de B27 molekülünün bir anlamda klas II molekülüne benzeyebileceği söylenmiştir. Burada CD4+ T hücrelerinin de hastalıkta rol alıp almadığı sorusu gündeme gelmektedir. Aslında klas I ile ilişkili durumlarda primer olarak CD8+ T hücrelerinin yer alması beklenmekle beraber, CD4 mutant (CD4+ T hücresi olmayan) sıçanlarda artrit gelişmediği gösterilmiştir. Hastalığın başlangıcı, sıçanlar patojen olmayan ortamdan normal ortama çıkarıldıklarında olmaktadır. Bu da enfeksiyöz ajanların potansiyel katkısını göstermektedir. Hastalık sırasında, öncesinde ya da sonrasında sıçanlardan spesifik bir patojen izole edilememiştir. Bunun üzerine *Klebsiella pneumonia* ya da *Escherichia coli* gibi normal barsak florasını oluşturan, ve daha sonra aktive olabileceği düşünülen enterobakterilerin buna yol açabileceği akla gelmiştir (24).

Normalde barsakta kolonizasyon yapan *Klebsiella pneumoniae* çeşitli çalışmalarda AS'in patogenezinde suçlanmıştır. *Klebsiella*'nın HLA-B27 ile 6 amino asitlik benzer bir dizi paylaştığı bilinmektedir, bu da moleküler benzerlik teorisini desteklemektedir. Son zamanlarda mikropsuz ortamda yetiştirilen HLA-B27 transjenik sıçanlarda beklenen artritik semptomların gelişmemesi de enterik bakterilerin bu hastalığın gelişimindeki rolünü vurgulamaktadır. AS'li hastalardaki gizli barsak enflamasyonu ve sülfasalazine iyi yanıt da enterik patojenlerin rolünü desteklemektedir. Reaktif artritli hastalarda son zamanlarda yapılan çalışmalarda % 12 hastada *Klebsiella* ve *E. coli*'ye karşı IgA antikorlar olduğu gösterilmiştir.

2.a.3 KLİNİK ÖZELLİKLER

2.a.3.1 Eklem Bulguları

Kronik bel ağrısı ve sabah tutukluğu AS'in ilk tipik semptomlarıdır. Başlangıç genellikle sinsidir. Hastalar ağrının ilk başlangıç zamanını ya da ilk başlangıç yerini hatırlamada zorluk çekerler. Bel ve kabalara yayılan ağrı sık görülür ve sakroiliak eklemden kaynaklanır. Enflamatuvar bel ağrısı sabah sertliği ile beraberdir ve istirahatten sonra da ortaya çıkar. Semptomlar genellikle genç yaşta başlar. Geceleri hastaları yataktan çıkmaya ve gezinmeye zorlayan bir bel ağrısı olması söz konusudur. Ayrıca AS'li hastaların ailelerinde HLA-B27 pozitifliği oranı yüksektir. Daha az sıklıkta olmak üzere AS periferik artrit ile başlayabilir. Periferik artrit daha çok alt ekstremitte eklemlerini monoartiküler ve asimetrik olarak tutmaya meyillidir. Özellikle aşil tendonunu tutan entesopati tek başına ya da artrit ile beraber görülebilir (10)

Fizik muayenedeki ilk bulgu kalça hiperekstansiyonu ile ortaya çıkan sakroiliyak eklem hassasiyetidir. Düz bacak kaldırma testi genellikle negatiftir ve derin tendon refleksleri normaldir. Hastalık ilerledikçe daha objektif bulgular ortaya çıkar. Normal lomber lordozda düzleşme olur, bel hareketleri her düzlemde kısıtlanır (Resim 3). Schober testi 3cm'nin altına düşer. Parmak-yer mesafesi artar. Hastalık göğüs kafesine ilerleyince kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonu kısıtlanır ve 2.5cm'nin altına düşer. Torakal kifozda artış olur. Boyun tutulumu genellikle en son olur, boyun hareketleri kısıtlanır. Boyundaki deformitenin ilerlemesi oksiput-duvar mesafesi ile izlenir. Boyun hareketleri kısıtlandıkça hastanın önünü görmesi de zorlaşır. Torakal ve servikal tutulumu bağlı olarak hasta dizleri hafif fleksiyonda tutmaya meyilli olabilir (8,10).

2.a.3.2 Ekstra-artiküler Bulgular

Göz tutulumu

AS'li hastaların % 25'inde akut anterior üveit ya da iritis atakları eşlik eder. Genellikle her seferinde tek göz tutulur. Ani başlayan ağrı, kızarıklık ve fotofobi vardır. Enflamasyon baskılanmazsa, görme kaybına yol açabilir. Bazı vakalarda arka kamara da etkilenir ve olay ilerleyebilir. Kalıcı görme kaybı sık olmamakla beraber özellikle tedavi edilmemiş hastalarda olabilir. Üveit görülme sıklığının HLA-B27 pozitif olan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Kardiyak tutulum

Genellikle uzun süreli hastalığı olan hastalarda yaklaşık % 5 oranında aort yetmezliği ve değişen derecelerde atrioventriküler bloklar görülebilmektedir. Daha az sıklıkta mitral yetmezlik olabilmektedir. Kalp tutulumu da daha çok HLA-B27 pozitif olan hastalarda görülmektedir. Kapak tutulumları için yıllar içinde cerrahi müdahale ya da kalp pili gereksinimi olabilir.

Akciğer tutulumu

AS'li hastalarda diyafram fonksiyonları bozulmadığı için azalmış göğüs ekspansiyonuna rağmen total akciğer kapasitesinde ve vital kapasitede belirgin bir azalma olmaz. % 1 kadar hastada apikal fibrozis görülebilmekte ve bunda yıllar içinde tüberkülozu andıran kavitasyon görülebilmektedir. Bu kavitelerde kimi zaman Aspergillus kolonizasyonu olup antifungal tedavi gerektirebilmektedir.

Renal tutulum

AS'te % 1-3 kadar hastada sekonder amiloidoz görülebilmektedir. Proteinüri amiloidozun en sık ortaya çıkma biçimidir ve sıklıkla progresif böbrek yetmezliğine ilerler. AS'li hastalarda proteinüri IgA nefropatisine de işaret edebilir. Yine SOAİ ilaçların yan etkilerine bağlı olarak gördüğümüz renal disfonksiyon da karşımıza sık çıkmaktadır.

Nörolojik tutulum

Servikal omurga kırık ve dislokasyonunun yanı sıra AS'in ileri dönemlerinde yavaş ilerleyen bir kauda ekina sendromu da görülebilir. Lomber ve sakral dermatomlarda duyu kaybı ve daha az olarak da alt ekstremitelerde kuvvetsizlik ve ağrı ve üriner ve rektal sfinkter tonus kaybı olabilir. Burada en duyarlı teknik olarak manyetik rezonans görüntüleme bildirilmiştir. AS'li hastalarda multiple skleroz görülme oranının da arttığı bildirilmekle beraber bu henüz geniş epidemiyolojik çalışmalarda gösterilememiştir.

Gastrointestinal tutulum

AS'li hastalarda % 60 oranında asemptomatik barsak enflamasyonu olduğu bildirilmiştir.

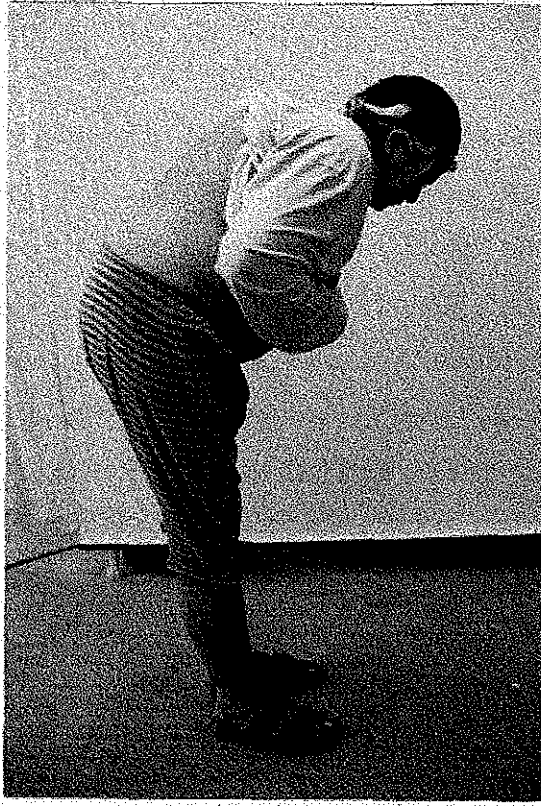
2.a.4 GÖRÜNTÜLEME

AS'te genellikle bilateral olan sakroileit ilk ve en sık görülen bulgudur ve tanı koymada da kullanılan kriterlerdendir (40) Sakroileitin ilk radyolojik bulgusu

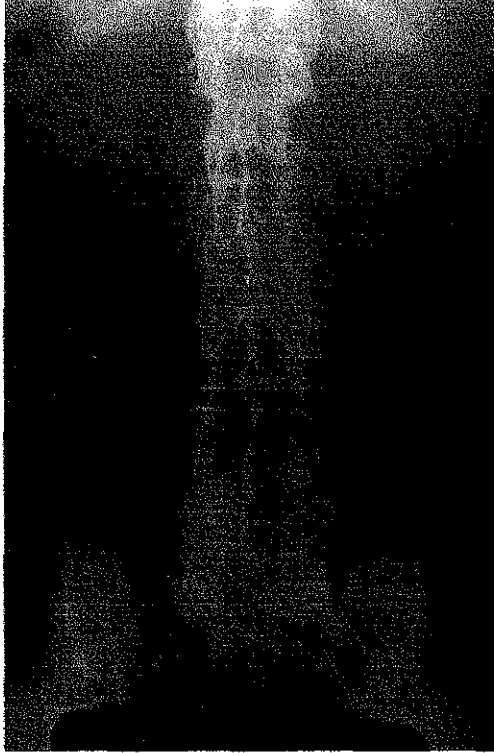
eklemlerde yalancı genişleme ve eklemin bir ya da her iki yanında sklerozdur (evre 1 ve 2). Bu değişiklikler erken dönemde eklemin sinoviyal olan alt 1/3'lük kısmında görülür. Daha sonra eklemin her iki yanında skleroz ve erozyonlar meydana gelir (evre 3). En son olarak da eklem aralığının tamamen kapanması, kemik ankiloz ve zamanla reaktif sklerozun da kaybolması takip eder (evre 4) (Grafik 2). Bilgisayarlı tomografinin erken sakroileiti saptamada düz grafiye göre daha hassas olduğu bilinmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme daha pahalıdır ve bilgisayarlı tomografi kadar güvenilir değildir. Kemik sintigrafisi de özellikle bilateral tutulum olan vakalarda çok güvenilir değildir çünkü sakroiliyak eklemlerde normalde de artmış tutulum vardır.

AS'te görülebilecek diğer diğer tutulumların içinde osteitis pubis, iskiyal tüberositelerde, iliak kanatlarda ve proksimal trokanterlerde entesopatiyi düşündürecek şekilde fırçamsı kenar görünümü sayılabilir. Vertebralarda üst ve alt yüzeylerin erozyonuna bağlı olarak görülen kareleşme ki bu erozyona reaktif skleroz eşlik edebilir ve ışıldayan köşe manzarası (Romanus lezyonları) adını alır, lomber, torakal ve servikal vertebralarda görülebilecek karakteristik özelliklerdendir. İntervertebral diskleri birleştiren anulusun ve spinal bağların osifikasyonu neticesinde sindesmofitler oluşur. Bilateral olarak pek çok sindesmofitin oluşması ile bambu omurga görünümü meydana gelir. AS'teki sindesmofitler genellikle bilateral, simetrik ve bir vertebra kenarından diğerine atlayan tarzdadır. AS'te faset eklemler de etkilenirler ve kemik ankiloz gelişebilir. Servikal bölgede atlantoaksiyel subluksasyon görülebilir. AS'te sitokinlerin etkilerine bağlı olduğu düşünülen lokalize veya immobilizasyona bağlanabilecek jeneralize osteopeni görülebilir. Osteoporoz neticesinde özellikle servikal bölgede minör travmalarla fraktürler meydana gelebilir. AS'te bu şekilde ani ve şiddetli ağrı oluşturabilecek bir diğer tutulum da spondilodiskit ya da Andersson lezyonlarıdır. Bunlar sterildir, ancak radyolojik görünüm açısından enfeksiyöz diskitten ayırmak güç olabilir.

Periferik eklemlerin tutulumu ile RA'e benzer şekilde osteopeni, erozyonlar olabilir. AS'te kemik ankiloz daha sıktır.



Resim 3. AS'li hastada öne fleksiyonda kısıtlanma (Bu fotoğraf Prof.Dr.Aker Akyokuş'un arşivinden izin alınarak basılmıştır).



Grafi 2. AS'te lomber ve sakroiliyak eklemdede tutulum (Bu grafi Prof.Dr.Aker Akyokuş'un arşivinden izin alınarak basılmıştır).

2.a.5 LABORATUVAR BULGULARI

AS'in en karakteristik laboratuvar bulgusu esr ve diğer akut faz reaktanlarında yükselmedir. Benzer olarak trombosit sayısı da hafif ya da orta derecede artmıştır ve hastalığın şiddeti ile korele olan hafif anemi olabilir. Serum Ig A seviyeleri pek çok hastada artmıştır ancak bunların bakterilere sekonder olup olmadıkları bilinmemektedir. Genellikle romatoid faktör ve ANA testleri negatiftir. Kompleman seviyeleri normal ya da artmıştır. HLA-B27 pozitifliği % 90'dan fazladır ve anterior üveit ya da kalp tutulumu olan hastalarda % 100'e yaklaşır. Bazı hastalarda kemik orijinli alkalen fosfataz ve serum kreatinin fosfokinaz seviyelerinde orta derecede artış olabilir.

2.a.6 TANI VE AYIRICI TANI

AS'te klasifikasyon amacı ile günümüzde kullanılmakta olan Modifiye New York klasifikasyon kriterleri Tablo 8'de görülmektedir (8).

Tablo 8. Modifiye New York AS klasifikasyon kriterleri.

-
1. En az 3 aydır süregelen, egzersizle düzelen ve istirahatle geçmeyen bel ağrısı olması.
 2. Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal düzlemlerde kısıtlanmış olması.
 3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altına inmiş olması.
 4. İki taraflı evre 2-4 sakroileit olması.
 5. Tek taraflı evre 3-4 sakroileit olması.
- Tek taraflı evre 3-4 ya da iki taraflı evre 2-4 sakroileit ve klinik kriterlerden birinin varlığında kesin AS tanısı konulur.
-

AS'in ayırıcı tanısında sakroileit yapan sebepleri de göz önünde bulundurmamız gereklidir (Tablo 9).

Tablo 9. Sakroileit sebepleri.

Spondiloartropatiler
AS
Reiter sendromu (reaktif artrit)
Psoriatik artrit
Enflamatuvar barsak hastalıkları
SAPHO sendromu
Barsak baypas artrit
Enfeksiyöz sebepler
Pyojenik enfeksiyonlar
Tüberküloz
Brusella
Whipple hastalığı
Diğerleri
Hiperparatiroidizm
Parapleji
Sarkoidoz

Ayırıcı tanıda göz önünde tutmamız gereken bir diğer hastalık da diffüz idiopatik skeletal hiperosteozistir (DISH). DISH AS'ten daha geç yaşta ortaya çıkar, daha kaba, daha akıcı tarzda ligamentöz osifikasyon vardır ve en önemlisi sakroileit yoktur.

2.a.7 PROGNOZ

AS'li hastaların % 10-20 kadarında zamanla ağır disabilite gelişebildiği bilinmektedir. Genç hastada kalça tutulumunun olmasının kötü prognoza işaret ettiği düşünülür. Hastalığın kendisine bağlı mortalite % 5 hastadan azında görülmektedir. Bu da en sık servikal kırık ve dislokasyonlara, kalp tutulumuna ve amiloidoza bağlı olarak görülmektedir.

2.a.8 TEDAVİ

Tedavinin amacı ağrı ve tutukluğun medikal tedavi ile giderilmesi, fizik tedavi, yaşam biçiminin spinal mobilitayı koruyacak şekilde düzenlenmesi ve artiküler ve ekstra artiküler tutulumların zamanında tanınması ve gerekli tedavisinin yapılması şeklinde özetlenebilir. Hastanın eğitimi de önemlidir (37).

Medikal Tedavi

AS'li hastalarda özellikle egzersiz öncesi ağrı ve tutukluğun giderilmesi için SOAİ ilaçlara gereksinim vardır. İndometazin bu hastalarda en güçlü SOAİ ilaç olarak bilinmektedir. Bu ajanın dozu hastalığın aktivitesine göre ayarlanmaktaysa da, en sık önerilen veriliş biçimi sabah tutukluğu ve gece

ağrısını önlemesi açısından gece yatarken önerilen 75 mg'lık yavaş salımlı dozdur. Diğer SOAİ ilaçlar da tedavide kullanılabilir. Bu ajanların yan etkilerine karşı özellikle gastrointestinal ve renal sistemler korunmalı ve izlenmelidir.

AS'li hastalarda pek çok kontrollü çalışmada özellikle erken dönemde olan hastalarda sülfasalazinin (2-3 gr/gün) etkinliği gösterilmiştir (27,76). Sülfasalazinin etkinliğinin özellikle periferik eklem tutulumu olan hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (19). Metotreksat, azatiopürin ve siklofosamid AS'te kullanılmış ancak etkinlikleri iyi klinik çalışmalarla desteklenmemiş ilaçlardır. Refrakter periferik artriti olan bazı hastalarda steroid kullanımı önerilmiştir. Akut anterior üveit acil tedavi gerektirir. Lokal tedaviye dirençli hastalarda sistemik steroidler önerilir.

Fizik tedavi ve rehabilitasyon

Hastalara omurga mobilitesini korumak ve sırt ekstansörlerini güçlendirmek için uygun postür ve egzersizler öğretilmelidir. Tüm eklemler için olmakla beraber özellikle boyun, omuzlar ve kalçalar için eklem hareket açıklığı egzersizleri ve solunum egzersizleri öğretilmelidir. Yüzme uygun spor aktivitelerindendir. Omurga ve alt ekstremitte tutulumu olan hastalarda baston ya da yürüteç gibi yardımcı cihazlar gerekli olabilir. Rehabilitasyonda amaç hastanın maksimum gücünün ortaya konması ve onu kendini idare edip imkanlarının elverdiği kadarı ile günlük işlerini başkasına muhtaç olmadan, hatta üretici bir duruma gelerek topluma gerekli bir kişi haline getirmektir (4).

Cerrahi Tedavi

AS'li hastalarda en sık uygulanan cerrahi girişim total kalça replasmanıdır. Vertebral osteotomi oluşabilecek komplikasyonlardan ötürü çok tercih edilmemektedir (10). Yine bu hastalarda atlantoaksiyel tutulum entubasyon sırasında problemlere yol açabilmektedir.

2.B REAKTİF ARTRİT

Reaktif artrit (ReA) daha önceden meydana gelen bir ekstra artiküler enfeksiyon sonucu eklemden gelişen aseptik sinovittir ve göz tutulumu ya da mukokütanöz lezyonlar gibi ekstra-artiküler semptomlara da rastlanan sistemik bir hastalıktır. ReA'ler en sık olarak boğaz, enterik enfeksiyonlar ve ürogenital

enfeksiyonlar sonrasında genetik olarak duyarlı olan kişilerde görülür (Tablo 10). HLA-B27 geni bilinen ana genetik risk belirleyicisidir.

Tablo 10. HLA-B27 ile ilişkili ReA'ı tetikleyebilecek bakteriyel enfeksiyonlar.

Gastrointestinal enfeksiyonlar

Shigella Flexneri
Salmonella enteritides ve typhimurium
Yersinia enterocolitica ve pseudotuberculosis
Camylobacter jejuni
Shigella sonnei ve dysenteriae
Salmonella paratyphi
Bacillus Calmette-Guerin
Clostridium difficile

Urogenital enfeksiyonlar

Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum

Solunum yolu enfeksiyonları

Chlamydia pneumoniae

Reiter sendromu (RS) veya Reiter hastalığı terimleri ReA yerine kullanılabilir. Ancak RS, ReA'in sık görülen formlarındandır ve artrit, konjunktivit ve üretrit üçlüsünün bir arada olduğu durumdur (1).

2.b.1 EPİDEMİYOLOJİ

ReA tüm dünyada görülebilen bir hastalıktır. Bu hastalığın prevalansı da AS'de olduğu gibi HLA-B27 prevalansı ile ilişkilidir. HLA-B27 kalıtımı ReA riskini yaklaşık 50 kat arttırmaktadır. Eskimolar, Finlandiya, İsveç ve Norveç'in kuzey kesimlerinde bu doku antijeninin yüksek oranda bulunmasına paralel olarak ReA prevalansı da yüksektir. Gelişmiş ülkelerde ReA prevalansı azalmaktadır. Bu toplumlarda daha çok seksüel olarak aktif olan genç kişilerde ve özellikle erkeklerde C. trachomatis enfeksiyonundan sonra ReA gelişimi görülmektedir. Ancak çocuklarda ve yaşlılarda yine post-enterik form da görülmektedir. HIV enfeksiyonundan sonra görülen, nisbeten daha ağır seyirli ReA prevalansı ise artış göstermektedir. ReA prevalansı 30'lu yaşlarda zirveye ulaşır. Erkek/kadın oranı 5/1-6/1 olarak bilinmektedir. Post-veneral ReA erkeklerde daha sıkken, post-enterik ReA kadınlarda ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (23)

2.b.2 ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tablo 10'daki enfeksiyöz ajanlar hastalığı tetiklemekle suçlanmaktadır. Ancak vakaların çoğunluğunda enfeksiyöz ajan belirlenemez. Klinik ve epidemiyolojik araştırmalar bu mikrobiyal ajanlarla genetik zeminin etkileşiminin hastalığa duyarlılığı ve muhtemelen de kronikleşmeyi belirlediğini göstermiştir. Yine de bu etkileşimin nasıl immün sistem aracılığı ile oluşan ReA'e yol açtığı kesinleşmemiştir. Enterobakterlerin HLA-B27 ile ilişkili hastalıklardaki rollerini açıklamak için HLA-B27 ile enterobakter arasındaki moleküler benzerlik, artritogenik peptidlerin HLA-B27 molekülü tarafından CD8+ T hücrelerine sunulması gibi bazı hipotezler ileri sürülmüştür (5,41).

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu olan hastalarda HLA-B27 ile RS gelişimi arasındaki ilişki, CD8+ T hücrelerinin rolünü vurgulamaktadır. Çünkü HLA-B27 vasıtası ile antijen tanıma burada CD8+ T hücreleri ile sınırlıdır. HLA-B27 pozitif olan ve aktif hastalığı olan ReA'li hastalarda nötrofillerin ve monositlerin kemotaksis ve fagositozunun arttığı görülmüştür. Kimi yayınlarda ise CD4+ T hücrelerinin de izole edildiği ve β 2-M'l olmayan B27 molekülünün daha uzun peptidleri de taşıyarak klas II molekülünü taklit edebileceği ve böylece CD4+ T hücrelerini de aktive edebileceği ileri sürülmüştür (42,44).

Aktif hastalık sırasında gizli barsak enflamasyonu kanıtları, artmış IgA titreleri ve değişmiş mukozal geçirgenlik gastrointestinal sistemdeki değişikliklerin patogeneizde rol oynadığını düşündürür.

ReA'lerin patogenezinde, sebep olan mikropların vücutta uzun süre kalması da suçlanmıştır. Bakteri vücutta kalmakta ve sürekli olarak antijenik materyal oluşturmakta ve immün reaksiyonun sürekliliğine yol açmaktadır. ReA gelişen kişilerde HLA-B27 pozitif kişilerde bu mikropların eliminasyonunun etkin bir şekilde yapılamadığı ve bu mikroplar öldürülse bile uygun bir şekilde degradasyon ve işleme tabi tutulamadıkları ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada Salmonella enteritidis'in HLA-B27 transfeke edilmiş hücrelerde muhtemelen azalmış NO üretimine bağlı olarak intra-selüler eliminasyonunun yapılamadığı gösterilmiştir (82).

2.b.3 KLİNİK ÖZELLİKLER

2.b.3.1 Eklem Bulguları

ReA'de klinik tablo hafif artraljiden, hastayı yatağa bağlayacak kadar ağır tutulum yapabilen artrite kadar değişir. Prognoz pek çok hastada iyi olmakla beraber rekürrensler oluşabilir, kimi hastada da tekrarlayan artrit, tendinit ya da tenosinovit, sakroileit ve spondilitle seyreden kronik tablo gelişebilir.

Artriti akut, aditif, asimetrik ve asendan oligoartrit olarak tanımlayabiliriz. Hastalarda en sık dizler, ayak bilekleri ve ayaklar olmak üzere alt ekstremitte eklemleri tutulmaya meyillidir (Resim 4). Bunları bel ve üst ekstremitte tutulumu izler. Bel tutulumu başlangıçta % 50 kadar hastada olabilir. Belirgin enflamasyon bulgusu olmaksızın eklem ağrılarına da rastlanabilir (23).

ReA'in önemli bir özelliği de tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerlerinde görülen enflamasyon, yani entezopatidir. Tendon kılıfları ve bursalar da etkilenebilir. El ya da ayak parmaklarında sosis şeklinde şişme (daktilit) de bazı hastalarda önemli bir bulgu olabilir (Resim 5). Daktilit eklem kapsülü, entezisler, periartiküler yapılar ve periosteal kemikteki enflamatuvar değişiklikler sonucunda meydana gelir. Plantar fasiit de sıktır ve topuk ağrısı görülür. Aşil tendonunun kalkaneusa yapıştığı yerde de hassasiyet ve şişme olabilir. Yine omurga ve sakroiliyak eklemler boyunca, dizde, iskiyal tüberositelerde, femur trokanterinde, kostovertebral ve manubriosternal eklemlerde bağlarda enflamasyon olabilir (2).

2.b.3.2 Ekstra-artiküler Bulgular

Genel bulgular

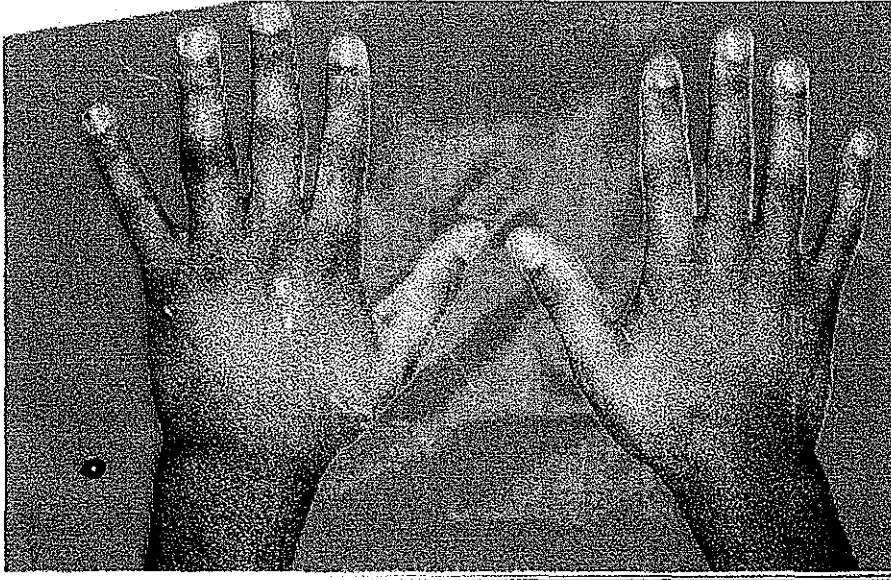
Özellikle başlangıçta halsizlik, kilo kaybı, sabah tutukluğu, ateş olabilir. Ateş kimi hastalarda septik bir prosesi düşündürecek şekilde yüksektir.

Göz tutulumu

Konjunktivit genellikle bilateral ve hafiftir. Kimi vakalarda akut iritis (anterior üveit) gelişebilir. Tek taraflı göz ağrısı, kızarıklık, sulanma ve fotofobi ile seyreder. Bu durumda ön kamarada enflamatuvar hücre birikimi ve silier kasların da enflamasyona sekonder olarak anormal akomodasyonu sonucunda görme kaybı görülebilir.



Resim 4. ReA'li hastada sağ dizde artrit ve kuadriseps atrofisi (Bu fotoğraf Prof.Dr.Aker Akyokuş'un arşivinden izin alınarak basılmıştır).



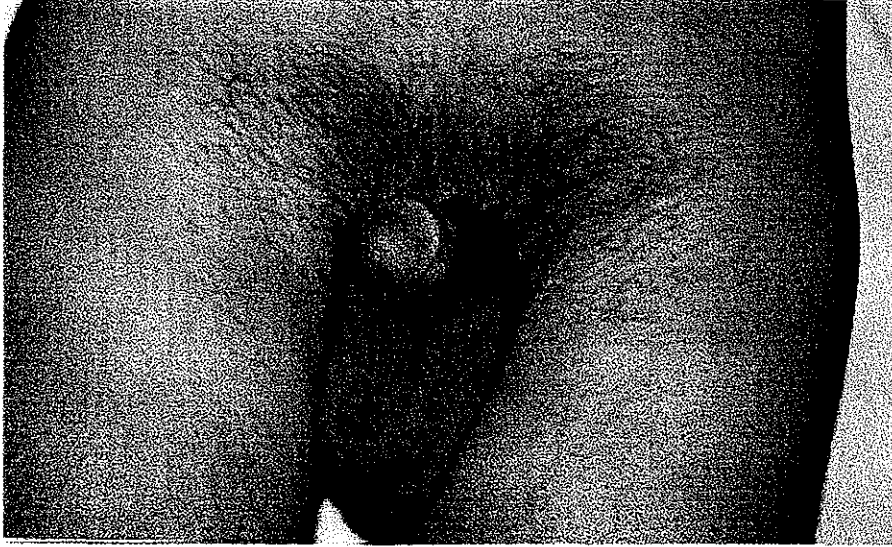
Resim 5. ReA'li hastada sol elde 3. ve 4.parmakta sosis parmak görünümü (Bu fotoğraf Prof.Dr Aker Akyokuş'un arşivinden izin alınarak basılmıştır).

Ürogenital tutulum

Üretrite bağlı olarak mukopürülan ya da mukoid üretral akıntı olabilir. Karın ağrısı, dizüri ve sık idrara çıkma görülebilir. Chlamydia enfeksiyonu neticesinde erkeklerde prostatit, kadınlarda da aseptik salfenjit meydana gelebilir. Dizüri ya da akıntı semptomları çok hafif olabilir ve hekim tarafından dikkatlice sorgulanmalıdır. Özellikle kadınlarda servisitini iyi sorgulanmalıdır. Post enterik reaktif artritlerde de sık olmamakla beraber üretrit görülebilir.

Cilt tutulumu

Avuçlarda ve ayak tabanlarında kabuklanma ile beraber papüler, püstüler, veziküler ve maküler döküntülerle seyreden keratoderma blenorajikum özellikle Chlamydia enfeksiyonlarından sonra görülen ReA'de alışılmıştır. Sirsinate balanitis genellikle ağrısızdır, yüzeysel ülser ya da kepeklenme tarzındadır (Resim 6). Ağızda ise tekrarlayan, ağrısız, yüzeysel mukozal lezyonlar olabilir. El ya da ayak tırnaklarında onikoliz olabilir. Özellikle Yersinia enfeksiyonlarından sonra görülen ReA'de eritema nodozum görülebilir.



Resim 6. Ballanitis sirsinata (Bu fotoğraf Prof Dr Aker Akyokuş'un arşivinden izin alınarak basılmıştır).

Kardiyak tutulum

ReA'li hastalarda kalp tutulumu % 10'dan az görülür. Sıklıkla asemptomatik iletim bozuklukları şeklindedir, ancak elektrokardiyogramda yakalanır. PR mesafesinin uzaması, komplet kalp bloğu, non-spesifik ST değişiklikleri ve Q dalgaları görülebilir. Myokardit ve aortite nadiren rastlanır. Aort yetmezliği geç dönemde görülebilecek bir komplikasyondur.

Amiloidoz, santral sinir sistemi tutulumu, serozit, pulmoner infiltrasyon da kronik ve ağır tutulumu olan vakalarda nadiren bildirilen diğer ekstra-artiküler tutulumlardandır.

2.b.4 GÖRÜNTÜLEME

ReA'in akut döneminde radyolojik bulgular sadece yumuşak doku şişliği ve ekleme yakın yüzlerde osteopeni ile sınırlı olabilir. Bu dönemde kemik sintigrafisi ile eklemlerdeki ve entesizlerdeki enflamasyon gösterilebilir. Kronik dönemde ise kemik erozyonları, eklem aralığı daralması, ekleme komşu periostta proliferatif değişiklikler gelişebilir. Tendon insertiyon yerlerinde ve falanks, metatars, metakarp, dizler ve ayak bileklerinde kemiğin gövdesi boyunca kemik proliferasyon ve periost reaksiyonu olabilir. Aşil tendonunun kalkaneusa yapıştığı yerde tüyümsü görünümlü kemik erozyon ve proliferasyonu olabilir. Bunların neticesinde kalkaneusta keskin sınırlı olmayan kemik mahmuzlar oluşur. Ellerde ve ayaklarda kalıcı sinovit sonucunda eklem aralığı daralması, subluksasyon ve deformiteler gelişebilir.

Sakroiliyak eklem tutulumu erken dönemde % 10 hastada olsa da hastalık kronikleştikçe görülme sıklığı artar. Asimetrik de olabilir. Spinal omurgadaki değişiklikler de AS'dekine göre daha azdır ve AS'deki marjinal sindezmofitlerin aksine vertebra köşelerinden uzakta yer alan asimetrik ve daha tüyümsü görünümlü, paravertebral osifikasyon olarak nitelendirilebilecek sindezmofitlerle karakterizedir. Servikal tutulum da AS'dekinden daha azdır. Sakroiliyak eklem ve spinal omurganın görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi de kullanılabilmektedir, ancak manyetik rezonans görüntüleme bu durumlarda daha avantajlı değildir ve pahalı bir yöntem olmasından dolayı tercih edilmemektedir.

2.b.5 LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar değişiklikleri enflamatuvar olayla uyumludur. ESH ve CRP'i de içerecek şekilde akut faz reaktanlarında yükselme olur. CRP seviyelerinin hastalık aktivitesini daha iyi yansıttığı düşünölmektedir. Diğer sık görölen özellikler trombositoz, lökositoz ve orta derecede anemidir. Aktif hastalıkta hepatik enzimlerde de orta derecede yükselmeler görölebilir.

ReA geliştikten sonra mikrobiyal ajanı izole etmek pek mümkün olmaz ancak Shigella enfeksiyonu sonrasında gelişmiş ReA'li bazı hastalarda bu mümkün olabilir. Chlamydia ve Yersinia enfeksiyonu sonrasında görölen ReA'de ise geçirilmiş enfeksiyonun serolojik kanıtları bulunabilir.

Bu hastalarda HLA-B27 pozitifliğine de sık rastlanmaktadır ancak B27 pozitif kişilerin pek azında ReA gelişmesi nedeniyle bu test ancak tanının desteklenmesi gereken durumlarda yardımcı olabilmektedir.

2.b.6 TANI VE AYIRICI TANI

Başarılı bir tanı için aile öyküsünü de içeren iyi bir öykü ve detaylı bir fizik muayene gereklidir. Akut oligoartriti ve önceden olan ya da eşlik eden diyare, uretral akıntı, sık idrara çıkma, dizüri, servisit, karın ağrısı, hassas ve büyümüş prostat, sirsinata balanitis, konjunktivit, ağrısız oral ülserler, onikoliz ve keratoderma blenorajikum olan hastalarda ReA düşünölmelidir. Asimetrik alt ekstremitte tutulumu olması ve beraberinde entezopati, tenosinovit ya da sosis parmak olması yine tanıyı destekler. ESR ve CRP'de orta derecede bir yükseklik, hafif lökositoz, ve hafif anemi hastalığın akut fazında görölebilir. Psoriatik artrit de benzer şekilde seyredebilir ve ayırımları ancak uzun dönemde mümkün olabilir.

Septik artrit de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerekli tanılardandır. Bazı ajanlar hem septik hem reaktif artrit yapabilmektedirler. Genel bir halsizlik, ateş, ESR ve CRP'nin artması, lökositoz ve granülositoz da her iki durumda birden görölebilir. Bu durumda sinoviyal sıvı analizi yardımcı olacaktır. Yine üretral, rektal ve boğaz ve endoservikal kültürler yardımcı olabilir. Direkt floresan antikör testi gibi kültüre dayalı olmayan test yöntemleri de Chlamydia enfeksiyonlarında % 75'e dek pozitif olabilmektedir.

2.b.7 PROGNOZ

RS'da hastalığın seyri ve prognoz hastadan hastaya değişmektedir. Hastaların çoğunluğunda ilk başta ortalama 2-3 ay süren, ancak bir yıla kadar da uzayabilen artrit atağı olur. Yine pekçok hastada semptomsuz uzun sürelerin ardından rekürren ataklar gelişebilir. Hastaların % 20-50 kadarında progresif spondilit ile beraber seyretmeye meyilli olan kronik periferik artrit gelişir. Klasik triada sahip olan hastalarda daha çok relapslarla seyir görüldüğü ve klasik triadın eksik olduğu hastalarda daha kronik bir gidiş olduğu belirtilmiştir. Kronik seyire rağmen ReA'li hastalarda iş gücü kaybının diğer enflamatuvar artritlere göre daha az olduğu bilinmektedir ve yine ağır sakatlık bu hastaların sadece % 15 kadarında olmaktadır (ağır alt ekstremitte tutulumu ya da körlük). Hastalığa bağlı ölüm görülme oranı azdır ve genellikle kardiyak komplikasyonlara veya amiloidoza bağlıdır.

2.b.8 TEDAVİ

ReA tedavisinde SOAİ ilaçlar tedavinin temelini oluştururlar. Bu ilaçların etkin olabilmeleri için antienflamatuvar dozda uzun bir süre kullanılmaları gereklidir. Bunlara yanıt olmayan vakalarda kısa süreli (6 haftadan kısa süre) ve orta dozlarda oral kortikosteroid tedavisi önerilebilmektedir.

Tutulan eklemin istirahate alınması ve hatta geçici olarak splintlenmesi gerekebilir. Ancak atrofinin engellenmesi için istirahat süresi gerekenden uzun olmamalıdır. Akut dönem atlatıldıktan sonra ise tam eklem hareket açıklığını ve kas gücünü geri kazanmak için fizik tedavi ajanlarının kullanımı uygundur. Tutulan eklemlere göre yürümeye yardımcı aletler ya da ayakkabı modifikasyonları önerilebilir.

Kronik ReA'li bazı hastalarda sülfasalazin 2-3 gr/gün dozunda faydalı olabilmektedir (20). Kimi dirençli vakalarda metotreksat kullanımı da önerilmiştir. Artritin başlangıcından sonra hala tetikleyen enfeksiyöz ajanın varlığında uygun antibiyotik tedavisi gereklidir. Özellikle enteritlerde bu önemlidir, bunun en önemli sebebi ailede enfeksiyonun yayılımını engellemektir. Ancak antibiyotik tedavisi bazı enterik enfeksiyonlarda taşıyıcılık süresini uzattığı için buna karar verilirken dikkatli olunmalıdır. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

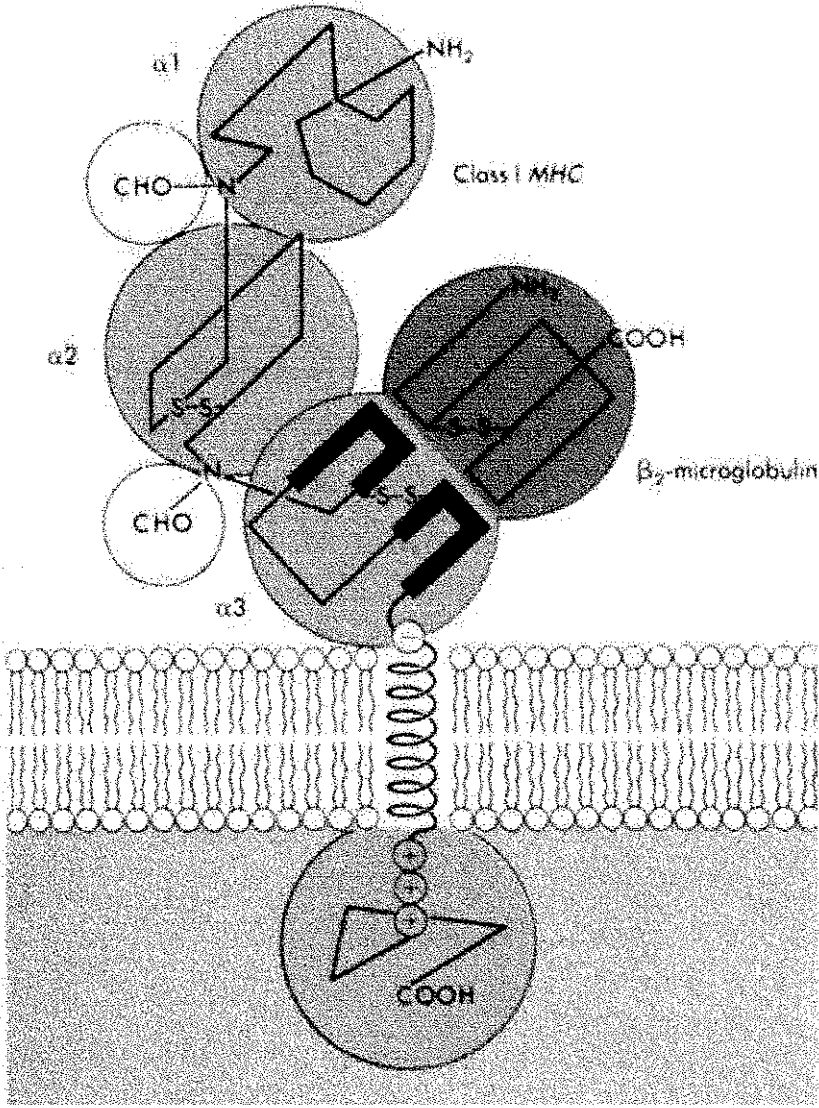
Deri lezyonları topikal kortikosteroidler ya da keratinolitik ajanlarla yapılmaktadır. Ağır vakalarda retinoidler ya da metotreksat kullanılabilir. Akut anterior üveit tanısı da erken dönemde konulup uygun tedavi başlanmalıdır, aksi takdirde yapışıklıklar ve takibeden komplikasyonlar gelişebilir. Kortikosteroidli göz damlaları ve midriyatikler çoğu zaman yeterli olabilmekle beraber ağır vakalarda sistemik steroidler de gerekebilmektedir

3. BETA2 MİKROGLOBULİN

Beta2 microglobulin (β 2-M) özellikle lenfosit ve monositlerde olmak üzere çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunan klas I major histokompatibilite (HLA-A, B ve C) antijeninin hafif zincirini oluşturur (14). β 2-M ilk kez 1968'de Wilson hastalığında ve kadmiyum zehirlenmesinde idrarda saptanmıştır. Moleküler ağırlığı 11,800 daltondur (12 kd) ve 96 amino asit uzunluğundadır (17,87). Özellikle MHC proteinleri olmak üzere membran proteinlerine, ağır zincire kovalent olmayan bağlarla bağlanır. Yapı ve amino asit dizilimi açısından IgG'nin CH3 bölgesine benzer. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, hücre yüzeyinde antijenlerin biyosentezi ve takdim edilmesi ile ilişkili olduğu düşünülür (Şekil 1).

β 2-M polimorfik MHC klas I ağır zincirlerine bağlı olarak bulunduğu gibi serbest polipeptid şeklinde de bulunur. HLA'yı oluşturan ağır zincirlerin üç kısmı vardır. α 1 ve α 2 kısımları birlikte peptid bağlayan yarığı oluştururlar. Burası 2 antiparalel α heliks ile sınırlanmıştır ve zeminde de 8 antiparalel β levhası bulunur. Bu yarık içinde 6 cep vardır, bunlar antijenik peptidler ile ilişkiden sorumludurlar. Platformu destekleyen ise ağır zincirin α 3 kısmı ve β 2-M'dir. Bu ikisinde de Ig kat yapısı vardır (32). Alfa zincirinin genetik polimorfizmi β 2-M'e bağlanma afinitesini etkiler.

Düşük molekül ağırlığından ötürü, serbest β 2-M'in % 95'i glomerüler filtrasyon ile atılır. Proksimal tübüler hücreler ise amino asitlere parçalanma gerçekleştikten sonra bu salınan miktarın % 99.9'unu tutar. Böylece idrarda atılan β 2-M seviyeleri 24 saatte 370 mikrogramı geçmez. Renal tübüler disfonksiyonda ise üriner β 2-M atılımında artış olur (65). Ancak glomerüler filtrasyon hızının azaldığı hastalıklarda serum seviyelerinde artış olabilir (80).



Şekil 1. MHC kompleksi.

β 2-M sađlıklı kiřilerin serumlarında dűřűk konsantrasyonlarda bulunabilir (52). Bűbrek fonksiyonlarının (űzellikle proksimal tűbűl fonksiyonlarının) normal olduđu kiřilerde artmıř serum β 2-M konsantrasyonu artmıř β 2-M űretimini ya da salınımını dűřűndűrűr. Bu daha çok lenfositler olmak űzere hűcre dűngűsűnden kaynaklanır. Yine α -IFN ve IFN- γ gibi bazı interferonlara bađlı olarak salınımı artabilir (14,58). Serumda artmıř β 2-M seviyeleri multiple myelom, kronik lenfositik lűsemi, Hodgkin hastalıđı gibi lenfoproliferatif hastalıklarda, SLE, Sjűgren sendromu, Krohn hastalıđı ve bazı viral hastalıklarda bildirilmiřtir. Bu hastalıklarda serumda β 2-M'in yűkselmesi B hűcre aktivasyonunu ya da T hűcre proliferatif bozukluđunu yansıtıyor olabilir (13). β 2-M'in hűcre sentez (metabolik) hızı durumunu da yansıttıđı ve bazı tűműr belirleyicileri gibi davranarak proliferatif aktiviteyi yansıtabileceđi belirtilmiřtir (48,68). űzűnebilir HLA klas I antijeninin salınım mekanizması ve immün sistemi dűzenleyici rolű tam olarak bilinmemektedir. Allograft rejeksiyonu olan hastalarda kaynak hem efektűr lenfositler hem de hedef organlar gibi gűrűnmektedir. Sistemik lupus eritematozus'ta aktif hastalıkta HLA-DR+ ve CD8+ lenfositlerde artıř olduđu gűsterilmiřtir. Bir diđer olasılık da sitokinlerin etkileridir. IFN- γ 'nın terapűtik kullanımı ile serumda űzűnebilir HLA seviyelerinin arttıđı bildirilmiřtir. SLE'de de IFN- γ seviyeleri artmıřtır (79). Sjűgren sendromunda tűkűrűkte artmıř β 2-M seviyelerinin invaziv olmayan bir řekilde imműnopatolojik olayı yansıtabileceđi belirtilmekle beraber, bunun sensitivitesinin dűřűk olduđunu belirten yayınlar da vardır (54,81). Sjűgren sendromlu hastalarda artmıř serum β 2-M seviyelerinin pulmoner tutulum ile de iliřkili olabileceđi belirtilmiřtir (45). RA'li hastalarda eklem sıvı analizinde de β 2-M'in arttıđı gűsterilmiřtir (69,78). Bazı hemodiyaliz hastalarında ve renal transplant rejeksiyonlarında da artmıř serum β 2-M seviyelerine rastlanmıřtır (73,88). Serum β 2-M seviyelerinin AIDS'in geç dűnemlerinde de yűkseldiđi bildirilmiřtir (33). Son zamanlarda β 2-M'in osteokalsin gibi artmıř kemik remodellingini de yansıtabileceđi űzerinde durulmaktadır (59,60).

BÖLÜM B. HASTALAR VE METODLAR

Çalışmaya 1998 Eylül ve 1999 Ocak ayları arasında Akdeniz Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğine başvuran 75 hasta ve 51 sağlıklı kişi kontrol grubu için alındı. Çalışmaya alınan hastaların 33'ü RA, 42'si ise seronegatif SpA olarak değerlendirildi. RA'li hastalar Amerikan Romatizma Koleji'nin 1987 revize edilmiş klasifikasyon kriterlerini ve seronegatif SpA'li hastalar da Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu'nun 1991 spondiloartropati klasifikasyon kriterlerini karşılamaktaydı (26). Seronegatif SpA grubunda 29 hasta Modifiye New York klasifikasyonu kriterlerine (8) göre AS, ve 13 hasta da ReA olarak kabul edilmişti. RA ve seronegatif SpA'li hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarının farklı olabileceği göz önünde tutularak ortak bir kontrol grubu her iki grup için demografik özellikler açısından homojen olmayı sağlayamayacağından RA ve seronegatif SpA'li hastalar için sırasıyla 21 ve 30 kişiden oluşan, iki ayrı kontrol grubu alındı.

Hastalara çalışmanın niteliği, amacı ve kullanılan yöntemler hakkında bilgi verildi ve istekli olan hastalar ve kontrol vakaları çalışmaya alındı.

Tüm olgularda tam bir fizik muayene yapıldı. Hastalık aktivitesini klinik olarak değerlendirebilmek için seronegatif SpA'li hastalarda aksiyel eklem tutulumunda omurga hareketlerinin değerlendirilmesi için kullanılan testler klinik aktiviteden çok deformiteyi yansıtacağı için, vizüel analog skala (VAS), sabah tutukluğu ve sakroiliyak eklem kompresyon testleri kullanıldı. Kök ve periferik eklemlerin değerlendirilmesi için Amerikan Romatizma Cemiyeti'nin eklem indeksi kullanılarak toplam aktif eklem sayısı hesaplandı (77). Palpasyonla hassasiyet ve/veya pasif eklem hareketi ile ağrı varlığı ve/veya (kemik proliferasyon dışında) şişlik olması halinde eklem aktif kabul edildi. Değerlendirmeye bilateral temporomandibular, sternoklaviküler, akromioklaviküler, omuz, dirsek, el bileği (radiokarpal, interkarpal ve karpometakarpal eklemler 1 birim olarak kabul edilmek üzere), metakarpofalangeal eklemler (5 birim), baş parmağın interfalangeal, parmakların proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal eklemleri (8 birim), kalça, diz, ayak bileği, tarsaller (subtalar, transvers tarsal ve tarsometatarsal eklemler 1 birim), metatarsofalangeal eklemler (5 birim), ayak parmaklarının proksimal ve distal interfalangeal eklemleri (4 birim) ve başparmağın

interfalangeal eklemi değerlendirmeye alındı. RA'li hastalarda klinik değerlendirme için yine Amerikan Romatizma Cemiyetinin Artiküler indeksi kullanılarak aktif eklem sayısı hesaplandı (77). RA'li hastalarda da VAS ve sabah tutukluğu süresi saptandı. Tüm hastalarda ekstra-artiküler tutulum olup olmadığı, aile öyküsü pozitifliği ve halen kullanılan ilaçlar araştırıldı.

Laboratuvar parametreleri olarak hastalığın aktivitesini yansıtabilecek ve serumda β 2-M yksekliliğine yol açabilecek diğer faktörleri ayırd edebileceğine inandığımız hemogram, ESH, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, albumin/globulin oranı, tam idrar tetkiki ve seronegatif SpA grubundan mümkün olabilen hastalarda HLA-B27 doku antijeni ve RA'li hastalarda serum romatoid faktör ve β 2-M seviyeleri araştırıldı. Serum β 2-M lm kemiluminesent immnometrik assay yöntemi ile IMMULITE® β 2-M kiti kullanılarak yapıldı.

Böbrek fonksiyonlarının bozulmuş olması da serum β 2-M seviyelerini etkileyebileceği için önceden tanı konmuş böbrek tutulumu olanlar ya da böbrek fonksiyon testleri ya da idrar tetkiklerinde anormallik olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

İstatistik alışmaları için SPSS (7.5) paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar için one-way Anova, Mann-Whitney U testi, Student-t testi ve ki-kare testleri kullanıldı ve parametreler arasında korelasyon araştırılırken Pearson ve Spearman testleri kullanıldı.

BÖLÜM C. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 11 ve 12'de belirtilmiştir.

Tablo 11. RA'li hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	YAŞ* (yıl)	CİNSİYET	
		KADIN	ERKEK
RA N=33	48.94 ± 9.77	28 (% 84.4)	5 (% 15.2)
KONTROL N=21	45.90 ± 13.36	13 (% 61.9)	8 (% 38.1)
P	>0.05	>0.05	>0.05

* Ortalama ± SD

Tablo 12. Seronegatif SpA'li hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	YAŞ* (yıl)	CİNSİYET	
		KADIN	ERKEK
SpA N=42	36.28 ± 12.35	13 (% 30.95)	29 (% 69.04)
KONTROL N=30	41.6 ± 10.36	10 (% 33.33)	20 (% 66.66)
P	>0.05	>0.05	>0.05

* Ortalama ± SD

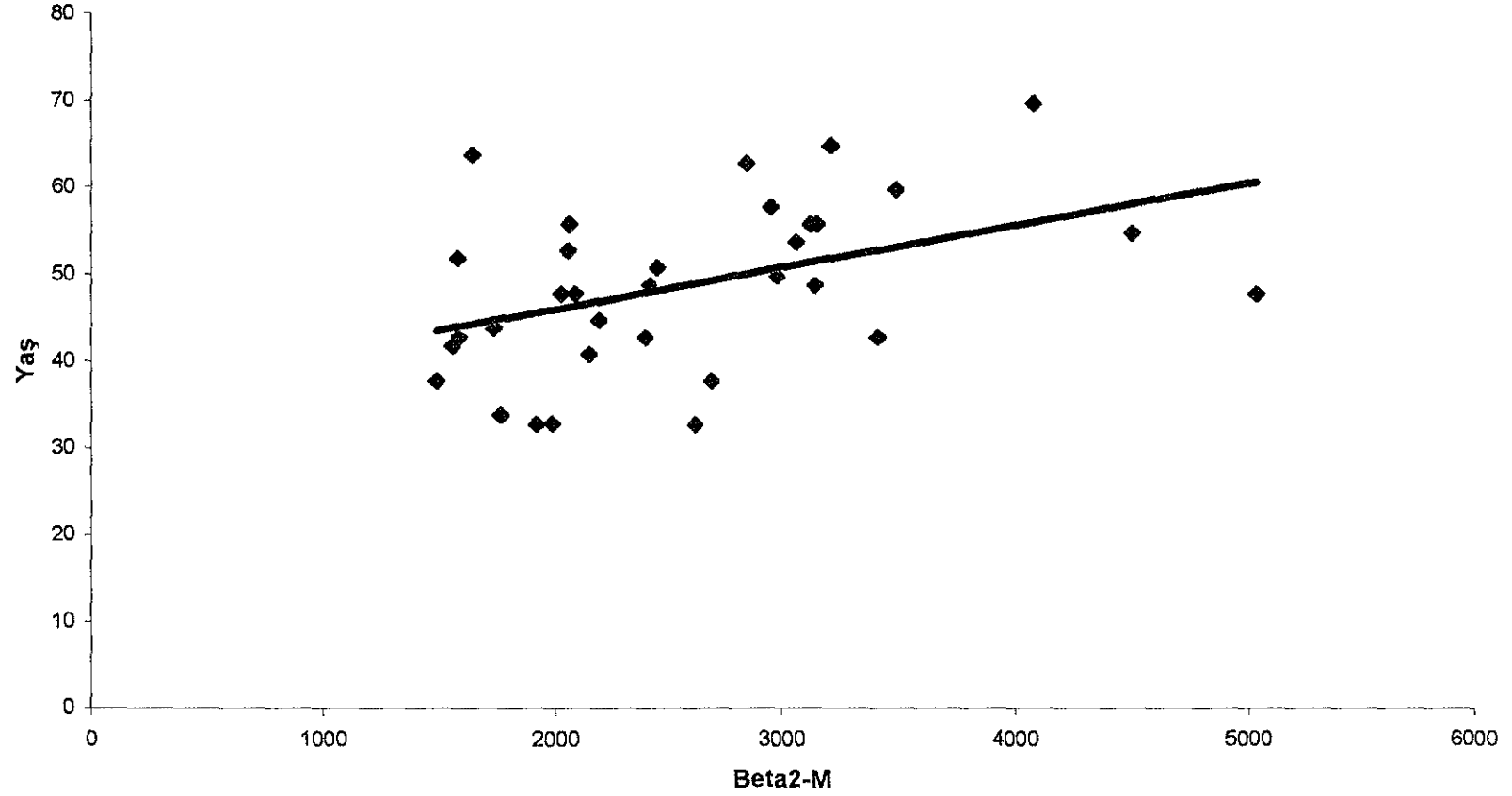
Serum β 2-M seviyeleri RA grubunda kontrol grubuna ve seronegatif SpA'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo 13, 14).

Tablo 13. RA'li hasta grubunda serum β 2-M seviyeleri.

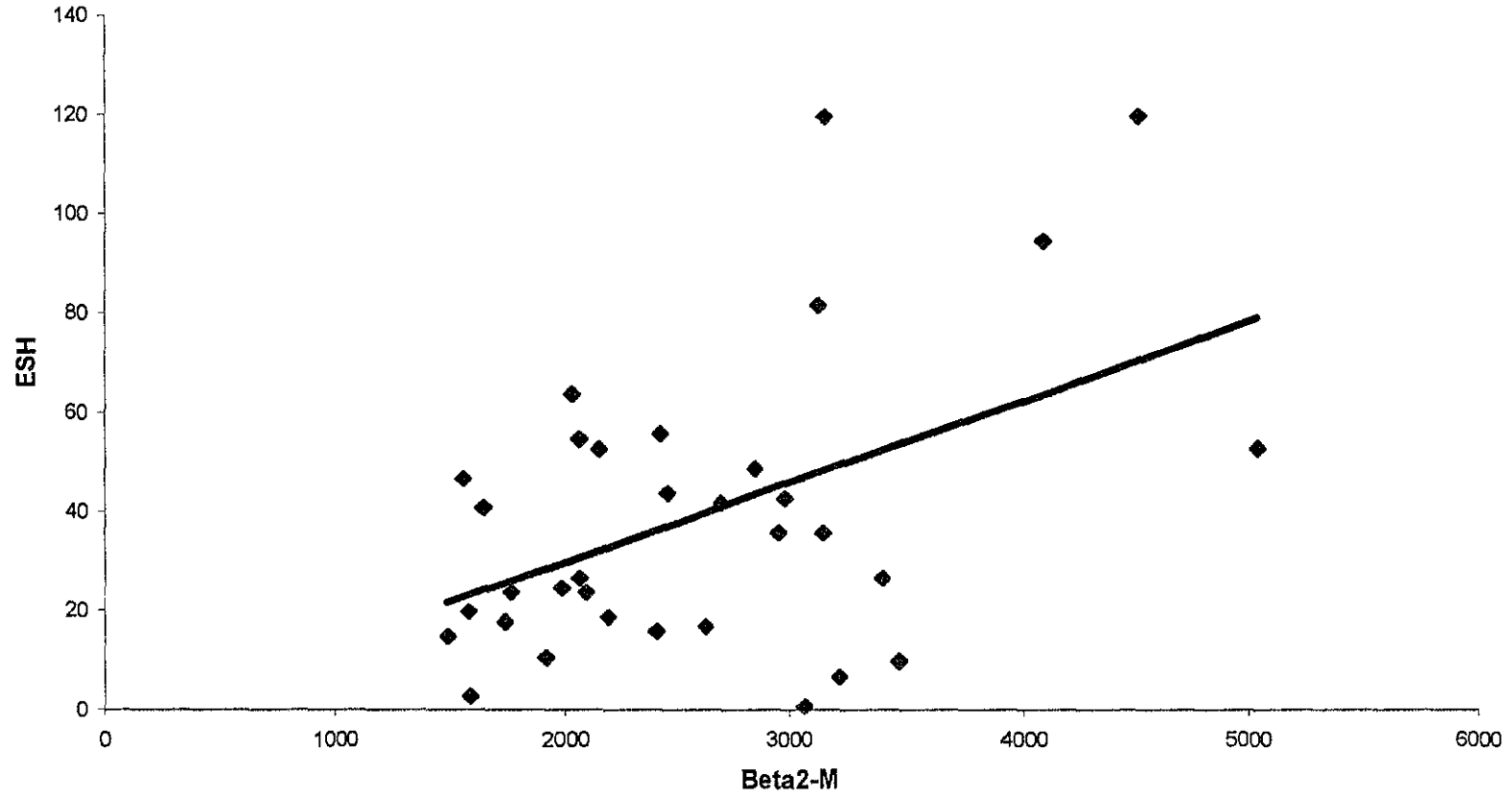
	Kontrol N=21	RA N=33	p
β 2-M* (ng/ml)	1917.42 ± 769.40	2578.54 ± 863.61	< 0.05

* Ortalama ± SD

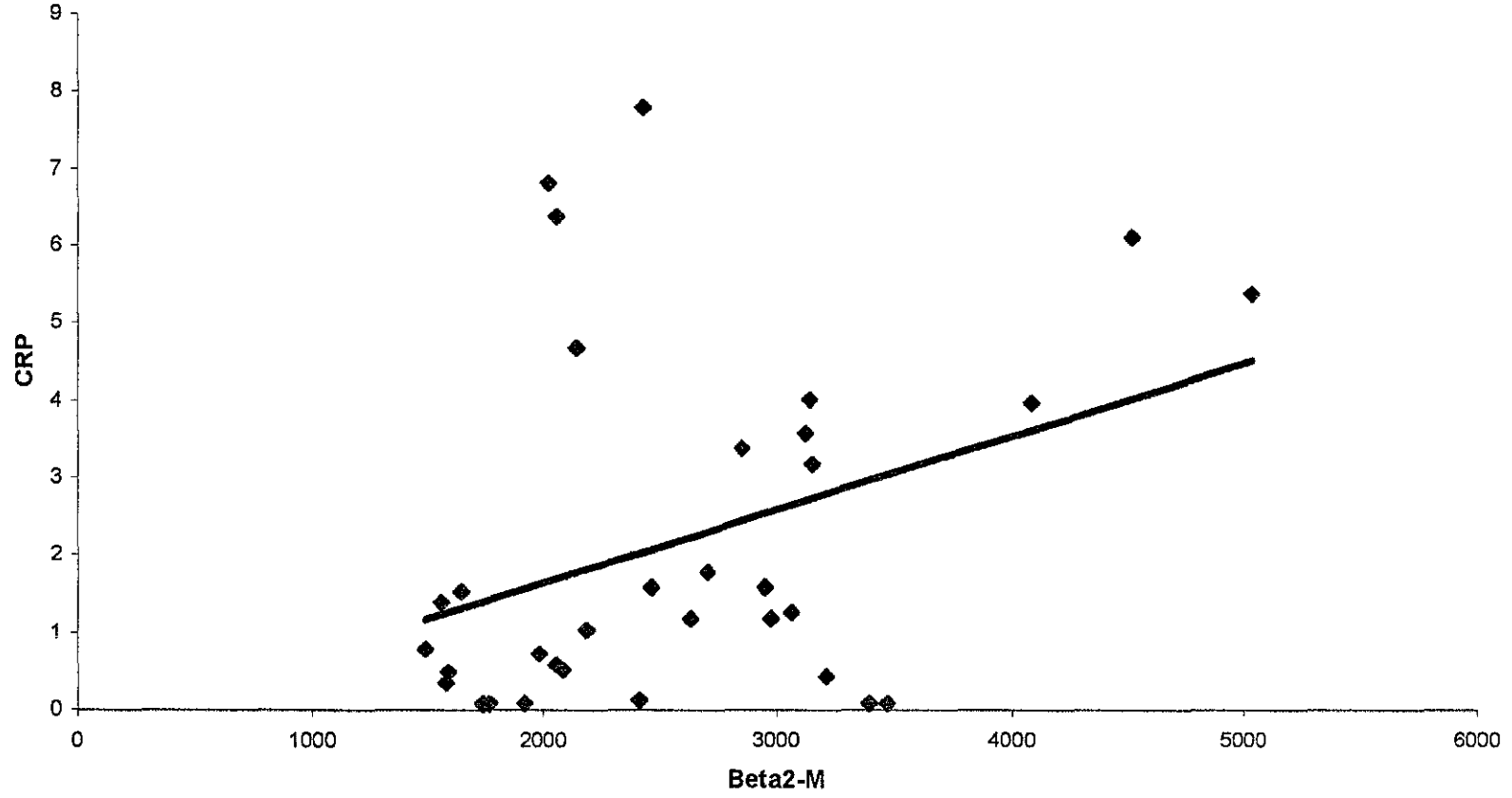
Şekil 2. RA'te Beta2-M ve Yaşın Korelasyonu.



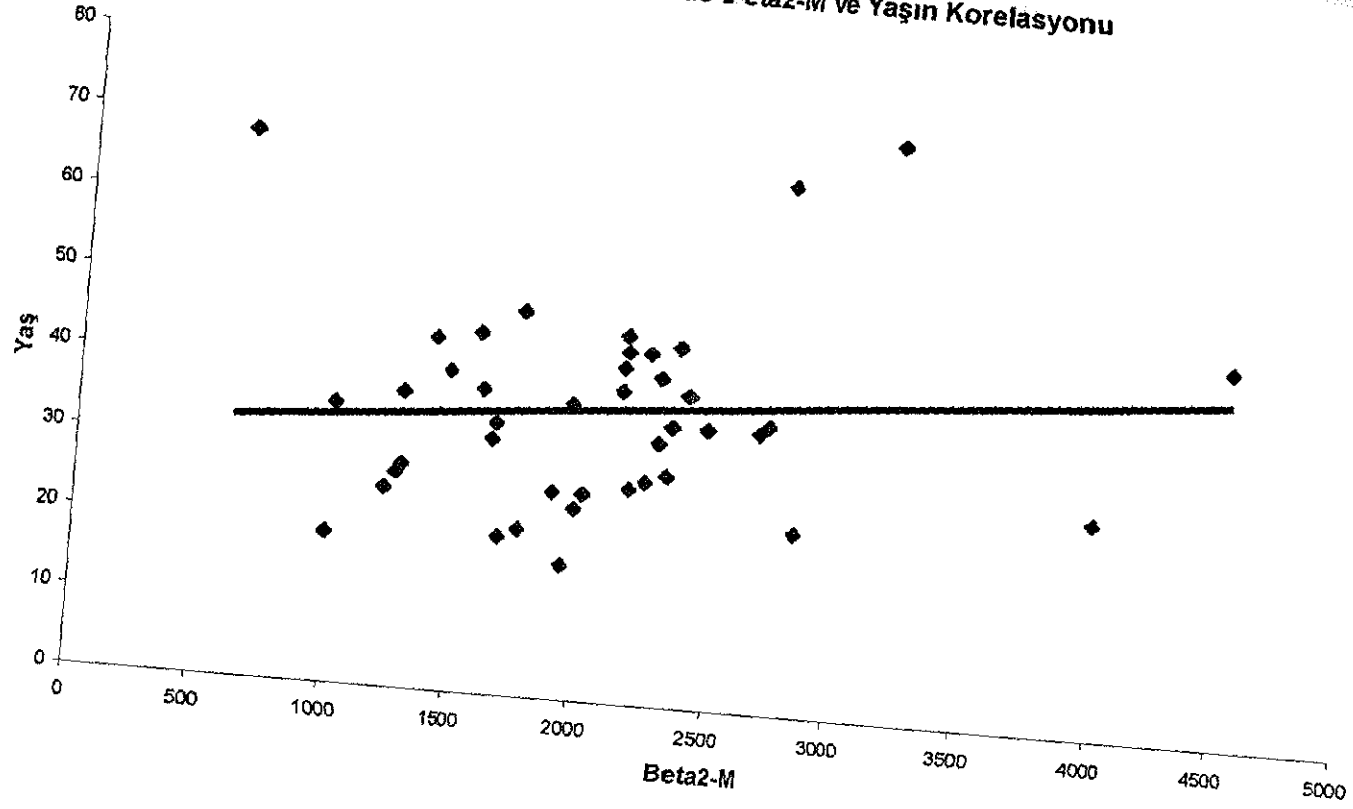
Şekil 3. RA'te Beta2-M ve ESH'nin Korelasyonu



Şekil 4. RA'te Beta2-M ve CRP'nin Korelasyonu



Şekil 5. Seronegatif SpA'lerde Beta2-M ve Yaşın Korelasyonu



Tablo 14. RA ve seronegatif SpA'li hastalarda serum β 2-M seviyeleri.

	RA N=33	SpA N=42	p
β 2-M* (ng/ml)	2578.54 $\pm$ 863.61	2046.00 $\pm$ 741.20	<0.05

* Ortalama $\pm$ SD

RA grubunda serum β 2-M seviyeleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı (n=33) (r=0.51, p<0.05, Şekil 2).

RA'li hasta grubunda bazı laboratuvar ve klinik parametreler Tablo 15'de görülmektedir.

Tablo 15. RA'li hastalarda bazı laboratuvar ve klinik parametreler.

	Ortalama $\pm$ SD
ESH (mm/saat)	39.39 $\pm$ 30.11
CRP (mg/dl)	2.20 $\pm$ 2.26
Hemoglobin (g/dl)	12.4 $\pm$ 1.79
Hematokrit (%)	38.38 $\pm$ 5.24
Trombosit sayısı (/mm ³)	336424.2 $\pm$ 88083.42
Lökosit sayısı (/mm ³)	7344.40 $\pm$ 2865.84
VAS	5.33 $\pm$ 2.81
Artiküler İndeks	27.48 $\pm$ 24.67
Sabah Tutukluğu (dakika)	71.42 $\pm$ 88.12

RA grubunda serum β 2-M seviyeleri ile ESH ve CRP (n=54) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (sırası ile r=0.55, p<0.05 ve r=0.40, p<0.05) (Şekil 3 ve 4). RA grubunda laboratuvar parametrelerinden CRP ile hemoglobin (r=-0.41, p<0.05) ve hematokrit (r=-0.34, p<0.05) arasında negatif, trombosit sayısı ile (r=0.54, p<0.05) pozitif korelasyon bulundu. CRP ile artiküler indeks arasında da zayıf olmakla beraber istatistiksel olarak desteklenen pozitif bir korelasyon bulundu (r=0.37, p<0.05). Enflamasyonu yansıttığına inanılan bir diğer laboratuvar parametresi olan ESR ile hemoglobin (r=-0.54, p<0.05), hematokrit (r=-0.53, p<0.05) arasında negatif, trombosit sayısı (r=0.64, p<0.05), sabah tutukluğu (r=0.45, p<0.05), VAS (r=0.48, p<0.05) ve artiküler indeks (r=0.56, p<0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan pozitif korelasyon vardı.

RA'li hastaların % 75'i (n=24) seropozitif. İki hastada atlantoaksiyel subluksasyon, bir hastada romatoid nodül, bir hastada nörojenik tutulum ve bir hastada da sekonder sjögren sendromu olmak üzere altı hastada ekstra-artiküler tutulum vardı. Hastaların 27'si SOAİ ilaç, 7'si steroid ve 25'i de modifiye edici ilaç kullanmaktaydı.

RA grubunda kadınlar ile erkekler arasında, romatoid faktör pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında, steroid, non-steroid veya hastalığı modifiye edici ajan alanlar ve almayanlar arasında ve ekstra-artiküler tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında serum β 2-M seviyeleri açısından farklılık saptanmadı.

Seronegatif SpA grubu ile kontrol grubunun serum β 2-M seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. AS'li (n=29) hastalar ve ReA'li (n=13) hastalar arasında ve bu gruplar ile kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Tablo 16. Seronegatif SpA'li hasta grubunda serum β 2-M seviyeleri.

	Kontrol N=30	SpA N=42	p
β 2-M*(ng/ml)	2026.53 $\pm$ 736.64	2046.00 $\pm$ 741.20	> 0.05
* Ortalama $\pm$ SD			

Seronegatif SpA grubunda serum β 2-M seviyeleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı (r=0.50, p<0.05) (Şekil 5).

Seronegatif SpA'li hasta grubunda bazı laboratuvar ve klinik parametreler Tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17. SpA'li hastalarda bazı laboratuvar ve klinik parametreler.

	Ortalama $\pm$ SD
ESH (mm/saat)	24.45 $\pm$ 18.7
CRP (mg/dl)	1.27 $\pm$ 2.35
Hemoglobin (g/dl)	13.25 $\pm$ 2.24
Hematokrit (%)	40.76 $\pm$ 4.34
Trombosit sayısı (/mm ³)	278833.3 $\pm$ 59813.91
Lökosit sayısı (/mm ³)	7509.69 $\pm$ 1546.37
VAS	4.64 $\pm$ 2.29
Artiküler İndeks	2.61 $\pm$ 3.2
Sabah Tutukluğu (dakika)	38.97 $\pm$ 65.55

Seronegatif SpA grubunda laboratuvar parametrelerinden ESH ile artiküler indeks ($r=0.67$, $p<0.05$), trombosit sayısı ($r=0.44$, $p<0.05$) ve beyaz küre sayısı ($r=0.36$, $p<0.05$) ve CRP ($r=0.67$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon bulundu. CRP ile beyaz küre sayısı ($r=0.36$, $p<0.05$) arasında pozitif ve hematokrit ile ($r=-0.69$, $p<0.05$) negatif korelasyon saptandı. Artiküler indeks ile hematokrit ($r=-0.36$, $p<0.05$) arasında negatif ve VAS ($r=0.41$, $p<0.05$) ile de pozitif korelasyon saptandı.

Seronegatif SpA grubunda HLA-B27 doku antijeni 25 hastada çalışılabilirdi. Bunlardan 14 hasta HLA-B27 pozitif, 11 hasta ise HLA-B27 negatif olarak bulundu. Ekstra-artiküler tutulum 4 hastada pozitif. Üç hastada göz tutulumu, bir hastada da cilt tutulumu vardı. Çalışmaya dahil edilen 42 seronegatif SpA'li hastadan 25'i baz tedavi, 30 hasta SOAİ ilaç ve 2 hasta da sistemik steroid tedavisi almaktaydı.

Seronegatif SpA grubunda kadınlar ve erkekler arasında, HLA-B27 pozitif ve negatif olanlar arasında, ekstra-artiküler tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında, baz tedavi alan ve almayan, SOAİ ilaç alan ve almayanlar arasında serum $\beta 2$ -M seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

BÖLÜM D. TARTIŞMA VE SONUÇ

Romatoid artrit ve seronegatif spondiloartropatiler kronik, enflamatuvar ve sistemik hastalıklar olmaları nedeniyle bu hastalıklarda erken tanı ve tedavinin uygulanması ve uygun izlemin yapılması hastanın durumunun hassas bir şekilde değerlendirilmesi hastanın prognozu açısından son derece önemlidir. Bu amaçla başvurulacak önemli yere sahip olan fizik muayenenin yanısıra kullanılan laboratuvar testlerinin çoğu spesifik değildir ve hastalık aktivitesinin yanısıra pekçok faktörden etkilenirler. Biz bu çalışmamızda bu amaçla RA ve seronegatif SpA'lerde serum β 2-M seviyelerinin hastalık aktivitesini belirlemedeki rollerini araştırdık.

Çalışmamızda serum β 2-M seviyeleri RA grubunda kontrol grubuna ve seronegatif SpA'li hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve serum β 2-M seviyeleri ile ESH ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. RA'li hastalarda serum β 2-M seviyelerinin kontrol vakalarına göre artmış olması daha önce bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumludur. RA'li hastalarda serum β 2-M seviyelerinin aktivasyonu yansıtan klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu konusunda ise literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Bu çalışmalarda ya klinik ya da laboratuvar parametreleri ile korelasyon bulunmuş, ancak hem klinik hem de laboratuvar parametreleri ile iyi korelasyon hiçbir yayında bildirilmemiştir.

Manicourt (2) ve arkadaşlarının 21 RA'li hastalarda yaptıkları çalışmada serum β 2-M seviyeleri ile Hollander ekleme sayımı arasında lineer ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada serum β 2-M seviyeleri ile enflamasyonun laboratuvar parametreleri arasında zayıf korelasyon bulunmuştur.

Soderblom (70) ve arkadaşlarının çalışmasında RA'li hastaların plevral sıvı ve serumlarında β 2-M seviyeleri bakılmış ve tüberküloz, kanser, ampiyem ve pnömoni tanıları olan hastalar ile karşılaştırılmıştır. RA tanısı için plevral efüzyon β 2-M seviyelerinin % 91 sensitiviteye ve % 86 spesifisiteye sahip olduğu bildirilmiştir.

Ström (73) ve arkadaşları 51 RA'li hastayı hastalık aktivitesine göre iki gruba ayırmışlardır. Hafif ve orta şiddette aktivitesi olan grupta sadece birkaç eklemden enflamasyon bulguları varken diğer grupta yaygın aktif artriti ve ateş,

nöropati, amiloidoz, Sjögren sendromu gibi sistemik semptomlar olan hastalar yer almıştır. Bu çalışmada azalmış glomerüler filtrasyon hızı olan hastalarda serum β 2-M seviyelerinde artış olabileceği için serum kreatinin değerlerine göre düzeltme yapılmıştır. Bu çalışmada her iki grupta da serum β 2-M seviyeleri artmakla beraber yaygın artritli olan hastalarda diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Serum β 2-M seviyesi ile sadece ESH ve kreatinin arasında anlamlı ancak zayıf ilişki bulunmuştur.

Sjöblom (69) ve arkadaşlarının RA'li hastalarda yaptıkları çalışmada 135 RA'li hastada single radial immuno-diffusion tekniği ile serum β 2-M seviyeleri araştırılmıştır. Bu çalışmada serum β 2-M seviyeleri artmış bulunmakla beraber klinik ve laboratuvar parametreleri ile arasında sadece zayıf korelasyonlar görülmüştür. Bu çalışmada ESH ve CRP gibi akut faz reaktanlarının klinik aktivite ile iyi korele oldukları ifade edilmiştir.

Literatürde kesitsel çalışmaların yanısıra, serum β 2-M seviyelerinin takip edildiği longitudinal çalışmalar da vardır. Crisp (21) ve arkadaşları RA'li hastalarda auranofin tedavisi öncesi ve 6 ay sonrasında klinik ve laboratuvar değerlendirme ile beraber serum β 2-M seviyelerini de çalışmışlardır. Tedavi sonrası serum β 2-M ve CRP seviyelerinde azalma meydana gelmiştir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine bu çalışmada remisyona giren RA'li hastalarda ve osteoartrözlu hastalarda serum β 2-M seviyeleri normal olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada β 2-M seviyeleri ile hastalığın klinik değerlendirilme indeksleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Walters (84) ve arkadaşlarının RA'li hastalarda yaptıkları çalışmada β 2-M seviyelerinin sinovial sıvıda serum seviyelerinden daha yüksek oranda bulundukları ve dolayısı ile lokal üretimin önemli olabileceği vurgulanmıştır. Bu çalışmada hastalar 6 ay boyunca altın ya da d-penisilamin ile tedavi edilmişlerdir ve serum CRP seviyelerinde düşme olurken β 2-M düzeyleri aynı kalmıştır.

Latt ve arkadaşları (47) RA'li hastalarda serum β 2-M seviyeleri ile ESH arasında korelasyon bulamamıştır. Astbury (11) ve arkadaşları tarafından da RA'de β 2-M seviyelerinin takibinin hastalık aktivitesini değerlendirmede çok az değeri olduğu belirtilmiştir.

Williams (95) ve arkadaşları da RA'li hastalarda romatoid faktörlerin β 2-M ile reaksiyona girdiklerini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu çalışmada hastalığın kliniği ile patolojik profili ile ilişki araştırılmamıştır. Williams (93) ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında ise romatoid faktör ve β 2-M arasındaki reaksiyonun CH3 ve β 2 epitopları arasında çapraz-reaktiviteyi temsil ettiği belirtilmiştir. Burada primer antijenik uyarının IgG'nin CH3 komponenti değil de β 2-M de olabileceği vurgulanmıştır.

Tsuchiya (79) ve arkadaşları serum β 2-M seviyelerini sistemik lupus eritematozus (SLE) ve RA'li hastalarda çalışmışlar ve SLE'de kontrol grubuna göre belirgin artış saptarken RA'de küçük bir artış gözlemişlerdir. Bu çalışmada serum β 2-M seviyeleri ile klinik değerlendirme arasında SLE grubunda iyi korelasyon bulunurken β 2-M ile ESH arasında her iki grupta da korelasyon görülmemiştir.

Çalışmamızda RA grubunda laboratuvar parametrelerinden CRP ile hemoglobin ve hematokrit arasında negatif, trombosit sayısı ile pozitif korelasyon bulunmuştur. CRP ile artiküler indeks arasında da zayıf olmakla beraber istatistiksel olarak desteklenen pozitif bir korelasyon, enflamasyonu yansıttığına inanılan bir diğer laboratuvar parametresi olan ESH ile de hemoglobin, hematokrit arasında negatif, trombosit sayısı, sabah tutukluğu, VAS ve artiküler indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlarımız enflamatuvar akut faz reaktanları ve negatif akut faz reaktanlarının bilinen durumları ile uyumludur.

Çalışmamızda RA grubunda kadınlar ile erkekler arasında, romatoid faktör pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında, steroid, non-steroid veya hastalığı modifiye edici ajan alanlar ve almayanlar arasında ve ekstra-artiküler tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında serum β 2-M seviyeleri açısından farklılık saptanmamıştır. Bu konuda literatürde benzer çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda seronegatif SpA grubu ile kontrol grubunun serum β 2-M seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. AS'li hastalar ve ReA'li hastalar arasında ve bu gruplar ile kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu konuda daha önce

yapılan çalışmalardaki sonuçlar tartışmalıdır. AS ve ReA'li hastalarda serum β 2-M seviyelerinin kontrol vakalarına göre arttığını bildiren çalışmalar olduğu kadar, fark olmadığını bildiren yayınlar da vardır. Yine hastalık aktivasyonunu gösteren klinik ve laboratuvar parametreler ile serum β 2-M seviyeleri arasında iyi korelasyon olduğu söylenmekle beraber ilişki olmadığı da bildirilmiştir

Mateicka (50) ve arkadaşlarının 103 AS'li hastada yaptıkları çalışmada serum β 2-M seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış bulunurken klinik hastalık aktivitesi, sabah tutukluğu, γ -globulinler ve ESH ile korelasyon saptanmıştır ve bu sitotoksik T lenfositlerindeki aktivasyon lehine yorumlanmıştır.

Amor (6) ve arkadaşları AS, ReA, RA ve osteoartrozda serum ve sinovial sıvı β 2-M seviyelerini araştırmışlar ve osteoartroz dışında her u grupta da artış bulmuşlardır. Ancak RA'deki artış diğer iki gruba göre daha belirgin olarak değerlendirilmiştir. AS ve ReA'de HLA-B27 pozitifliği ile bir ilişki bulunamamıştır. β 2-M seviyeleri ile klinik ve laboratuvar parametreler arasında da korelasyon saptanmamıştır.

Wendling (87) ve arkadaşlarının 15 AS'li hastada yaptıkları bronkoalveolar lavaj incelemesinde β 2-M seviyelerinde kontrol grubuna göre artış bulunmamıştır.

Williams (94) ve arkadaşları 20 AS'li ve 20 RA'li hastada serum β 2-M seviyelerine bakmışlar ve RA'li hastalarda β 2-M seviyelerini artmış bulurken AS hastalarda kontrol grubundan farklı sonuçlar bulamamışlardır.

Wendling (89) ve arkadaşları 28 AS'li hastada serum β 2-M seviyelerini normal olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada serum β 2-M seviyeleri ile klinik ya da laboratuvar parametreleri arasında korelasyon saptanamazken, HLA-B27 pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre serum β 2-M seviyeleri daha dışuk bulunmuştur. Buna β 2-M antikorlarının yol açmış olabileceği iddia edilmiştir.

Wendling ve Guidet (88) 28 AS'li hastada pharınacia beta 2 micro-RIA testini kullanarak serum β 2-M seviyelerini ve HLA-B27 ile ilişkisini araştırmışlardır. AS'li hastalarda kontrol grubuna göre farklılık bulunamamış ve diğer enflamasyon parametreleri ile de sadece ESH ile zayıf bir korelasyon saptanabilmiştir. Bu alışmada HLA-B27 pozitif olan hastalarda negatif olanlara

göre serum β 2-M seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu azalmanın β 2-M antikorlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu antikorların lenfosit fonksiyonlarının da etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu konuda benzer bir sonuç Beersma (14) ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir. Bu çalışmada AS ve anterior üveit olan hastalarda serum β 2-M seviyelerini normal olarak değerlendirilmiştir, ayrıca HLA-B27 pozitif olan hastalarda serum β 2-M seviyelerinin HLA-B27 negatif olanlara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Meryhew (52) ve arkadaşları ve Curry (22) ve arkadaşları SLE, RA ve AS'li hastaların % 40-70'inde β 2-M'e karşı antikor olduğunu belirtmişlerdir. Bu antikorların in vitro çalışmada periferik kandan izole edilen lenfositler üzerinde mitogenez ve E-rozet formasyonunda azalmaya yol açtıkları, lenfosit proliferasyonunu engelledikleri belirtilmiştir. β 2-M'e karşı gelişmiş antikorların SLE'da immün sistem üzerinde değişikliğe yol açması olasılığı düşünülebilse de AS'de oynadıkları rol bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda HLA-B27 pozitif ve negatif olan hastalarda serum β 2-M seviyeleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu HLA-B27 doku antijeni çalışılabilen hasta sayımızın az olmasından ve grubumuzun tanı açısından homojen olmamasından ve serum β 2-M seviyelerinin saptanması için kullanılan laboratuvar yöntemlerinin farklı olması gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda seronegatif SpA grubunda laboratuvar parametrelerinden ESH ile artiküler indeks, trombosit sayısı ve beyaz küre sayısı ve CRP arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. CRP ile beyaz küre sayısı arasında pozitif ve hematokrit ile negatif korelasyon ve artiküler indeks ile hematokrit arasında negatif ve VAS ile de pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlarımız da klasik bilgiler ile uyumludur.

Seronegatif SpA grubunda kadınlar ve erkekler arasında, ekstra-artiküler tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında, baz tedavi alan ve almayan, SOAİ ilaç alan ve almayanlar arasında serum β 2-M seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu konuda literatürde benzer araştırmaya rastlanmamıştır.

Serum β 2-M seviyeleri daha önce sağlıklı kişilerde de çalışılmış ve yaşla pozitif korelasyon bulunmuştur (25). Ström (73) ve arkadaşlarının çalışmasında

hem kontrol vakalarında hem de RA'li hastalarda serum β 2-M seviyeleri ile yaş arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hem RA hem de seronegatif SpA grubunda serum β 2-M seviyeleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. Bu sonucumuz literatür ile uyumludur.

Serum β 2-M seviyelerinin yaş ile pozitif korelasyonunu açıklamada böbrek fonksiyonlarındaki ilerleyen yaşa bağlı olarak görülebilecek azalmanın yanısıra etkin olmuş olabilecek bir başka faktör de β 2-M'in kemik metabolizması ile olan ilişkisi olabilir. Son zamanlarda serum β 2-m konsantrasyonlarının osteoporotik postmenopozal kadınlarda normal olanlara göre daha yüksek olarak bulunduğu belirtilmektedir (61). Yani serum β 2-M seviyeleri remodellingin biyolojik bir belirleyicisi gibi davranmaktadır. Cantatore (17) ve arkadaşları β 2-M ile kemik kökenli büyüme faktörü II (BDGF II) arasında yapısal olarak benzerlik olduğunu, BDGF II'nin anti β 2-M antikorları ile etkileşime girdiğini belirtmişlerdir. Yine β 2-M ve BDGF II'nin kemik kültürlerinde benzer biyolojik etkilere sahip oldukları ve kemik kollajen ve DNA sentezini ve osteoklastik aktiviteyi arttırdıkları bildirilmiştir. Cantatore ve arkadaşlarının çalışmasında RA'li hastalarda intra-venöz diklorometilen difosfonat tedavisi hem osteoklastik aktiviteyi engelleme hem de antienflamatuvar etkinliği için verilmiş ve serum β 2-M seviyelerinin azaldığı gözlenmiştir. Ancak burada β 2-M'in hem osteoblastlar hem de lenfositler tarafından salınabileceği ve ilacın da hem immün sistem üzerine, hem mononükleer fagosit sistemi üzerine (osteoklastlar), hem de kemik rezorbsiyonunu humoral olarak düzenleyen faktörler üzerine etkisi olmuş olabileceğini, dolayısı ile β 2-M'in serum seviyelerindeki azalmanın kemik turnover'nın azalmasına mı yoksa lenfositler tarafından sentezinin azalmasına mı bağlı olduğunu ayırd etmenin mümkün olmadığı belirtilmiştir. İleride yapılacak olan çalışmalarda bunun da göz önüne alınması belki de glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve osteoporoz varlığına göre bir düzeltme kullanılması daha doğru olabilir. Bizim çalışmamıza GFH hesaplanmadan serum kreatinin, üre ve tam idrar tetkiki normal olan ve öyküsünde tanı konmuş böbrek tutulumu olmayan hastalar dahil edilmiştir ve hastalarımızda osteoporoz olup olmadığı araştırılmamıştır. Bunlar da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Literatürde bu

konuda kreatinine göre düzeltme yapılan ya da GFH hesaplanan çalışmalar (21,73) olmakla beraber sadece serum kreatinin seviyeleri normal olan hastaları çalışmaya dahil ederek yapılan çalışmalar da mevcuttur (2,69). Yine benzer çalışmalarda osteoporoz konusuna değinilmemiş ve bu açıdan gerekebilecek düzeltmeler yapılmamıştır.

Sonuç olarak;

- Serum β 2-M seviyeleri RA'li hastalarda artmaktadır.
- RA'li hastalarda serum β 2-M seviyeleri ESH ve CRP ile zayıf korelasyon göstermekle birlikte klinik olarak aktivasyonla ilişkili bulunmamıştır.
- Seronegatif SpA'li hastalarda serum β 2-M seviyeleri normal bulunmuştur.
- Seronegatif SpA'li hastalarda serum β 2-M seviyeleri ile klinik ve laboratuvar aktivasyon parametreleri arasında ilişki bulunmamıştır.
- Serum β 2-M seviyeleri ile yaş arasında pozitif korelasyon vardır. Serum β 2-M seviyeleri değerlendirilirken bunun göz önünde bulundurulması ve yaşa göre düzeltme yapılması doğru olabilir.
- Ederi de göz önünde bulundurularak, serum β 2-M seviyelerinin RA ve seronegatif SpA'de hastalık aktivitesinin belirlenmesinde diğer laboratuvar parametrelerine göre daha üstün olmadığı düşünülmüştür.
- Serum β 2-M seviyelerinin RA ve seronegatif SpA'lerde sadece enflamatuvar aktiviteyi yansıttığını söylemek mümkün değildir. Ancak β 2-M'in hastalık prognozu ya da agresif gidişi belirleme gibi konulardaki rolü bundan sonraki çalışmalarda araştırılabilir.

ÖZET

Bu çalışma RA'de ve seronegatif SpA'lerde serum β 2-M seviyelerini ve bu hastalıkların klinik ve laboratuvar parametreleri ile olan ilişkisini saptamak amacı ile planlanmıştır. Bu amaçla 33 RA'li, 42 seronegatif SpA'li ve 51 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. Hastalara tam bir fizik muayene yapılarak aktif eklem sayısı, VAS değerleri, sabah tutukluğu süresi, ekstra-artiküler tutulum, aile öyküsü belirlendi ve enflamatuvar aktiviteyi yansıtabilecek tetkikler de dahil olmak üzere laboratuvar parametreleri ve β 2-M seviyeleri çalışılmıştır.

Çalışmamızda serum β 2-M seviyeleri RA'li hastalarda artmış olarak bulunmakla beraber β 2-M seviyeleri sadece ESH ve CRP ile zayıf korelasyon göstermiş ve aktif eklem sayısı, VAS, sabah tutukluğu gibi aktivasyonun klinik bulguları ile ilişkili bulunmamıştır. Seronegatif SpA'li hastalarda serum β 2-M seviyeleri normal bulunmuştur. Her iki grupta da serum β 2-M seviyeleri ile yaş arasında pozitif korelasyon vardır. Serum β 2-M seviyeleri değerlendirilirken bunun göz önünde bulundurulması ve yaşa göre düzeltme yapılması daha doğru olabilir. Ederi de göz önünde bulundurularak, serum β 2-M seviyelerinin RA ve seronegatif SpA'lerde hastalık aktivitesinin belirlenmesinde diğer laboratuvar parametrelerine göre daha üstün olmadığı düşünülmüştür. Serum β 2-M seviyelerinin RA ve seronegatif SpA'lerde sadece enflamatuvar aktiviteyi yansıttığını söylemek mümkün değildir. Ancak β 2-M'in hastalık prognozu ya da agresif gidişi belirleme gibi konulardaki rolü bundan sonraki çalışmalarda araştırılabilir.

LİTERATÜR

1. Akyokuş A. Reaktif artritlerin tanı ve tedavisinde son gelişmeler. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998, 1:91-4.
2. Akyokuş A. Reaktif artritler. Galenos 1998, 22:, 42-46.
3. Akyokuş A. Rheumatoid arthritiste rol oynayan etkenlerin araştırılması (373 olguda). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 1981, 34: 405-416.
4. Akyokuş A, Yaman H. Fiziksel sakatlıkların rehabilitasyonunda sosyal problemlerin çözüm prensipleri. Romatizma 1982, 3:1, 55-58
5. Allen RL, Gillespie GMA, Hall F, et al. Multiple T cell expansions are found in the blood and synovial fluid of patients with ReA. J Rheumatol 1997, 24: 1750-7.
6. Amor B, Georgiadis A, Kahan A, et al. β 2-M in AS and Reiter's syndrome (abstract). Pathol Biol (Paris) 1978, 26:6, 377-380.
7. Arend WP. The pathophysiology and treatment of RA. Arthritis Rheum 1997, 40:4, 595-597.
8. Arnett FC. AS. In: Koopman WJ (Ed). Arthritis and Allied Conditions. 13th edition. USA, Williams and Wilkins, 1997, 1197-1208.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheum, 1988 March, 31:3, 315-324.
10. Arpacioğlu O. Seronegatif Spondartritler. Oktay Arpacioğlu (Ed), Ankara, Desen matbaacılık LTD. STİ , 1991, pp:40-44.
11. Astbury C, Platt R, Dixon JS, et al. Optimizing the assessment of disease activity during treatment with antirheumatic drugs. Br J Rheumatol 1993; 32: 467-473.
12. Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular RA. In: Koopman WJ (Ed). Arthritis and Allied Conditions. 13th edition. USA, Williams and Wilkins, 1997, 1071-1088.
13. Bassan R, Pronesti M, Buzzetti M, et al. Autoimmunity and B-cell dysfunction in chronic proliferative disorders of large granular lymphocytes/natural killer cells. Cancer 1989, 63:1, 90-95.

14. Beersma MF, Derhaag PJFM, Feltkamp TEW. Serum levels of β 2-M in HLA-B27 patients with acute anterior uveitis and AS. *Scand J Rheumatol* 1990, Suppl 87, 104-107.
15. Blackburn WD, Chatham WW. Laboratory findings in RA. In: Koopman WJ (Ed) *Arthritis and Allied Conditions*. 13th edition. USA, Williams and Wilkins, 1997, 1089-1107.
16. Breedveld FC: New Insights in the Pathogenesis of RA. *J Rheumatol* 25: Suppl 53:3-7, 1998.
17. Cantatore FP, Introsso AM, Carrozzo M. Effects of biphosphonates on interleukin 1, tumor necrosis factor, and β 2-M in RA (letter). *J Rheumatol* 1996; 4: 1117-1118.
18. Chaput de Saintonge DM, Corbett M, Silman AJ: Definition and characterization of RA. *Br J Rheumatol*, 1983, 22 (suppl): 67-69.
19. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulphasalazine and placebo in the treatment of AS. *Arthritis Rheum* 1996, 39:12, 2004-2012.
20. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, et al. Comparison of sulphasalazine and the placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). *Arthritis Rheum* 1996, 39:5, 2021-2027.
21. Crisp AJ, Coughlan RJ, Mackintosh D, et al. β 2-M plasma levels reflect disease activity in RA. *J Rheumatol* 1983; 6:954-956.
22. Curry R, Thoen J, Shelborne C, et al. Antibody to and elevations of β 2-M in the serum of AS patients. *Arthritis Rheum* 1982, 25:4, 375-380.
23. Cush JJ, Lipsky PE. Reiter's Syndrome and ReA. In: Koopman WJ (Ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th edition. USA, Williams and Wilkins, 1997, 1209-1227.
24. David CS. The mystery of HLA-B27 and disease. *Immunogenetics* 1997, 46:1, 73-77.
25. Diamondstone LS, Tollerud DJ, Fuchs D, et al. Factors influencing serum neopterin and β 2-M levels in a healthy diverse population. *J Clin Immunol* 1994, 14:6, 368-374.
26. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991, 34: 1218-1227.

27. Dougados M, Van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulphasalazine in the treatment of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1995, 38:5, 618-627
28. Edwards JCW, Edwards SE, Huskisson EC: The value of radiography in the management of RA. *Clin Radiol*, 1983, 34: 413-416.
29. Faaber P, van den Bersselaar LAM, van de Putte LBA, et al. Immune complex formation between IgM rheumatoid factor and IgG generated by hyaluronic acid. *Arthritis Rheum* 1989, 32:12, 1521-1527.
30. Ford DK: Understanding RA. *J Rheumatol* 24:8, 1997.
31. Fuchs HA, Sergent JS. RA: The Clinical Picture. In: Koopman WJ (Ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th edition. USA, Williams and Wilkins, 1997, 1041-1070.
32. Fukuzawa T, Hermann E, Edidin M, et al. The effect of mutant β 2-Ms on the conformation of HLA-B27 detected by antibody and by CTL. *J Immunology* 1994, 153:1, 3543-3543
33. Grant MD, Weaver MS, Tsoukas C, et al. Distribution of antibodies against denatured collagen in AIDS risk groups and homosexual AIDS patients suggests a link between autoimmunity and the immunopathogenesis of AIDS. *J Immunology* 1990, 144:4, 1241-1250.
34. Gürler A, Akyokuş A, Seçkin B. Ankilozan Spondilit'le seyreden iki Behçet olgusu. *Romatizma* 1982, 1: 32-39
35. Halberg P. History. RA. In: Klippel HJ, Dieppe PA (Eds). *Rheumatology*. London, Mosby-Year Book Europe Limited, 1994, 2.1-4.
36. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β 2-M: An animal model of HLA-B27-Associated human disorders. *Cell* 1990, 63:5, 1099-1112
37. Haslock I. AS: Management. Spondyloarthropathies. In: Klippel HJ, Dieppe PA (Eds). *Rheumatology*. London, Mosby-Year Book Europe Limited, 1994, 29.1-10.
38. Hasunoma T, Kayagaki N, Asahara H, et al: Accumulation of Soluble Fas In Inflamed Joints of Patients with RA. *Arthritis Rheum* 40 (1): 80-86, 1997.

39. Khan MA AS: Clinical features. Spondyloarthropathies. In: Klippel HJ, Dieppe PA (Eds) Rheumatology. London, Mosby-Year Book Europe Limited, 1994, 25:1-10.
40. Khan MA. Spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 1997, 9: 281-283.
41. Khare SD, Bull MJ, Hanson J, et al. Spontaneous inflammatory disease in HLA-B27 transgenic mice is independent of MHC class II molecules: A direct role for B27 heavy chains and not B27-derived peptides. J Immunology 1998, 160:1, 101-106.
42. Khare SD, Hansen J, Luthra HS, et al. HLA-B27 heavy chains contribute to spontaneous inflammatory disease in B27/human β 2-M double transgenic mice with disrupted mouse β 2-M. J Clin Invest 1996, 98:12, 2746-2755.
43. Kingsley G, Pitzalis C, Panayi GS. View point. Immunogenetic and cellular immune mechanisms in RA: Relevance to new therapeutic strategies. Br J Rheumatol 1990, 29: 58-64.
44. Kuon W, Lauster R, Böttcher U, et al. Recognition of chlamydial antigen by HLA-B27-restricted cytotoxic cells in HLA-B*2705 transgenic CBA (H-2k) mice. Arthritis Rheum 1997, 40:5, 945-954.
45. Laan RFJM, Jansen TLTA, van Riel PLCM. Glucocorticoids in the management of RA. Rheumatology 1999, 38: 6-12.
46. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary finding in patients with primary Sjögren's syndrome. Chest 1995, 108:2, 316-319.
47. Latt D, Weiss JB, Jayson MIV. β 2-M levels in serum and urine of RA patients on gold therapy (abstract). Ann Rheum Dis 40: 157-160.
48. Lazzario M, Orlandi E, Klersy C, et al. Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. Cancer 1997, 82:3, 576-582.
49. Manicourt D, Brauman H, Orloff S, et al. Plasma and urinary levels of β 2-M in RA (abstract). Ann Rheum Dis 1978, 37: 328-332.
50. Mateicka F, Cebecauer L, Bosak V, et al. β 2-M in AS (abstract). Cas Lek Cesk 1990, 129:15, 457-461.
51. McMahon MJ, Hillarby MC, Clarkson RWE, Hollis S, Grennan DM: Major Histocompatibility complex variants and articular disease severity in RA. Br J Rheum 32:899-902, 1993.

52. Meryhew NL, Zoschke DC, Messner RP. Anti- β 2-M antibodies in systemic lupus erythematosus and AS: Effects on in vitro lymphocyte function. *J Rheumatol* 1986, 13:1, 83-89.
53. Mielke H, Deicher H: Correlation of inflammatory RA disease activity with laboratory parameters. *Scand J Rheumatol*, 1985, 14: 22-24.
54. Mogi M, Kage T, Chino T, et al. Increased β 2-M in both parotid and submandibular/sublingual saliva from patients with Sjögren's syndrome. *Arch Oral Biol* 1994, 39:10, 913-915.
55. Munro A, Bright S. Products of the major histocompatibility complex and their relationship to the immune response. *Nature* 1976, 264:Nov, 145-152
56. Panayi GS. Heberden Oration, 1992. The pathogenesis of RA: From molecules to the whole patient. *J Rheumatol* 1993, 32: 533-536.
57. Rein RS, Seemann GHA, Neefjes JJ, et al. Association with β 2-M controls the expression of transfected human class I genes. *J Immunology* 1987, 138:4, 1178-1183.
58. Remes K, Tienhaara A, Pelliniemi TT. Effects of α -IFN on serum β 2-M (abstract). *Leuk-Lymphoma* 1996, 21:3-4, 233-238
59. Rico H, Ripoll E, Revilla M, et al. β 2-M in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1993, 53:2, 78-80.
60. Ripoll E, Arribas I, Relea P, et al. β 2-M in diseases with high bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1995, 57:4, 272-276.
61. Ripoll E, Revilla M, Hernandez ER, et al. New evidence that serum β 2-M behaves as a biological marker of bone remodelling in women (abstract). *Eur Clin Invest* 1996, 26:8, 681-685.
62. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al.: Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with RA. *Q J Med* 1968, New Series XXXVII, 147: 393-406.
63. Roberts BV. AS: Pathology. Spondyloarthropathies. In: Klippel HJ, Dieppe PA (Eds). *Rheumatology*. London, Mosby-Year Book Europe Limited, 1994, 28.1-6.
64. Russel AS. AS: History. Spondyloarthropathies. In: Klippel HJ, Dieppe PA (Eds). *Rheumatology*. London, Mosby-Year Book Europe Limited, 1994, 23.1-2.

65. Saito M, Uechi Y, Nakabayashi K, et al. Clinical significance of microalbuminuria in patients with RA (abstract). *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993, 35:7, 815-821.
66. Schuurs AHW, Verheul HAM. Sex hormones and autoimmune disease. *Br J Rheumatol* 1989, 28: 59-61.
67. Simmons WA, Leong LY, Satumtira N, et al. Rat MHC-linked peptide transporter alleles strongly influence peptide binding by HLA-B27 but not B27-associated inflammatory disease. *J Immunology* 1996, 156:4, 1661-1667.
68. Sipe DS, Bartle LM, Loose LD. Modification of proinflammatory cytokine production by the antirheumatic agents tenidap and naproxen. *J Immunology* 1992, 148:2, 480-484.
69. Sjöblom KG, Saxne T, Wollheim FA. Plasma levels of β 2-M in RA. *Ann Rheum Dis* 1980; 4: 333-339.
70. Soderblom T, Nyberg p, Pettersson T, et al. Pleural fluid β 2-M and angiotensin-converting enzyme concentrations in RA and tuberculosis. *Respiration* 1996, 63:5, 272-276.
71. Spector TD: Sex hormone measurements in RA. *Br J Rheumatol*, 1989, 28 (suppl 1): 62-68.
72. Stagg AJ, Breban M, Hammer SC, et al. Defective dendritic cell (DC) function in a HLA-B27 transgenic rat model of spondyloarthritis (SpA). *Advances in Experimental Med Biology* 1995, 378:2, 557-559.
73. Ström T, Evrin P. β 2-M in RA (letter). *Ann Rheum Dis* 1981; 2: 211-213.
74. Stryer L. Muscle contraction and cell motility. In: Stryer L (Ed). *Biochemistr.* 3rd edition. New York, W. H Freeman and Company, 1988: 894-918.
75. Taurog JD. Arthritis in HLA-B27 transgenic animals. *Am J Med Sci* 1998, 316:4, 250-256.
76. Taylor HG, Beswick EJ, Dawes PT. Sulphasalazine in Ankylosing Spondylitis. A radiological, Clinical and Laboratory Assessment. *Clin Rheumatol* 1991, 10: 43-48.
77. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, et al. Articular indices of joint inflammation in RA. Correlation with the acute-phase response. *Arthritis Rheum* 1987; 6: 618-623.

78. Todesco S, Punzi L, Montanaro D, et al. β 2-M in synovial fluid of RA. *J Rheumatol* 1980, 7:4, 555-558
79. Tsuchiya N, Shiota M, Yamaguchi A, et al. Elevated serum level of soluble HLA class I antigens in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996, 39:5, 792-796.
80. Turbat-Herrera EA. β 2-M and the kidney: an overview (abstract). *Ultrastruct Pathol* 1994, 18:1-2, 9-103.
81. Van der Geest SA, Markusse HM, Swaak AJ. β 2-M measurements in saliva of patients with primary Sjögren's syndrome: influence of flow. *Ann Rheum Dis* 1993, 52:6, 461-463.
82. Virtala M, Kirveskari J, Granfors K. HLA-B27 modulates the survival of *Salmonella enteritidis* in transfected L cells, possibly by impaired nitric oxide production. *Infection and Immunity* 1997, 65:10, 4236-4242.
83. Vreugdenhil G, Wognum AW, van Eijk HG, et al. : Anemia in RA: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis*, 1990, 49: 93-98.
84. Walters MT, Stevenson FK, Goswami R, et al. Comparison of serum and synovial fluid concentrations of β 2-M and C reactive protein in relation to clinical disease activity and synovial inflammation in RA. *Ann Rheum Dis* 1989, 48:11, 905-911.
85. Watson JD, Hopkins NH, Roberts JW, Steitz JA, Weiner AM. The generation of immunological specificity. In: Watson JD, Hopkins NH, Roberts JW, Steitz JA, Weiner AM (Eds). *Molecular Biology of the Gene*. 4th edition. California, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc , 1988, 873-896.
86. Weinreich SS, Hoebe-Hewryk B, van der Horst AR, et al. The role of MHC class I heterodimer expression in mouse ankylosing enthesopathy. *Immunogenetics* 1997, 46:1, 35-40
87. Wendling D, Dalphin JC, Toson B, et al. Bronchoalveolar lavage in AS. *Ann Rheum Dis* 1990, 49:5, 325-326
88. Wendling D, Guidet M. serum β 2-M in AS. *J Rheumatol* 1989, 16:10, 1399
89. Wendling D, Mas J, Chatelain F, et al. Serum β 2-M in AS (abstract). *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1989, 56:6, 441-443.

90. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenesis of RA. Medical Clinics of North America 1997, 81:1, 29-55.
91. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ: The Influence of Sex on Phenotype of RA. Arthritis Rheum 41 (5): 817-822, 1998
92. Whicher JT: Interleukin-1 and acute phase proteins. Br J Rheumatol, 1985, 24 suppl 1: 21-24.
93. Williams JR RC, Malone CC, Harley JB. Rheumatoid factors from patients with RA react with tryptophan 60 and 95, lysine 58, and arginine 97, on human β 2-M. Arthritis Rheum 1993, 36:7, 916-926.
94. Williams JR RC, Malone CC, Nissen MH, et al. Des-Lys58- β 2-M and native β 2-M in RA serum and synovial fluid. Clin Exp Rheumatol 1994; 6: 635-641.
95. Williams JR RC, Malone CC, Tsuchiya N. Rheumatoid factors from patients with RA react with β 2-M. J Immunology 1992, 149:3, 1104-1113.
96. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with RA. J Rheumatol 1997, 24: 1477-85.
97. Yancey WB, Williams RC: Laboratory tests for rheumatic diseases. Postgraduate Medicine, 1991 Feb, 89:2, 93-106.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi