

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Kuzey Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel
Sekreterliği
İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği
Eğitim Sorumlusu : Doç. Dr. Refik DEMİRTUNÇ

**TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA İNHİBİTÖRÜ
TEDAVİSİ ALAN ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN
SPONDİLİT HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE
SONRASI TROMBOSİT SAYISI VE ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ DEĞERLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ŞEVKİ KONÜR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. REFİK DEMİRTUNÇ

İSTANBUL 2013

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları asistanlığı eğitimim boyunca benden yardım, bilgi ve desteğini esirgemeyen, değerli hocalarım, 4. İç Hastalıkları ve Nefroloji eski Klinik Şefi sayın Doç. Dr. Murat Duranay'a, 4. İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi sayın Doç. Dr. Mehmet Aliustaoğlu Hocama ve İç Hastalıkları Klinikleri Eğitim ve İdari Sorumlusu sayın Doç. Dr. Refik Demirtunç'a;

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini bizlere aktararak yetişmemizde büyük katkıları olan, işine duyduğu saygı ve tutku ile hekimlik mesleğinde iyi bir doktor olmanın yanı sıra, iyi bir insan olmayı kendisini tanıdıkça öğrendiğim, klinik içi çalışmalarda sorumluluk almamızı destekleyerek bizlere mesleki özgüven kazandıran, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen 4. İç Hastalıkları Kliniği Başasistanı sayın Uzm. Dr. Mehmet Fatih Akdoğan'a;

Asistanlık dönemim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, çalışkanlığı ile sevgi ve saygımızı kazanan Başasistanımız Sayın Uzm.Dr. Gül Babacan Abanonu'ya;

Eğitimim süresince bilgi ve becerilerinden yararlandığım, her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın Uzm. Dr. Mahir Orhan Berker'e;

Asistanlık ve tez çalışmalarım süresince benden yardım ve desteklerini esirgemeyen, bir çatı altında olmaktan hep keyif aldığım Dr. İbrahim Taycı, Dr. Yasemin Özgür, Dr. Seher Tanrıku, Dr. Zeynep Ece Demirbaş, Dr. Nedim Dönmez, Dr. M. Mustafa Güldü, şu anda aramızda olmayan, ama bir yerlerde yaşadığında inandığımız yeri doldurulamayan dostumuz Dr. Medeni Eken ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personelimize;

Tüm yaşamım boyunca benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen, dualarını yanımda hissettiğim sevgili annem ve babama, sevgili eşim Havva ve oğlum Ömer Eymen'e;

Can-ı gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şevki Konür

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	iv
Özet.....	1
Giriş ve Amaç.....	2
Genel Bilgiler.....	3
Materyal ve Metot.....	51
Bulgular.....	53
Tartışma.....	58
Sonuç.....	60
Kaynaklar.....	61

KISALTMALAR

Anti-TNF: Tümör nekrozis faktör inhibitörü

AS: Ankilozan spondilit

ASAS: Ankilozan Spondilit Değerlendirme Grubu

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi

BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

Anti-CCP:Sitr linlenmiş siklik protein antikoru

CRP: C-Reaktif protein

DEXA: Dual-enerji X-ışını absorbsiyometre

DMARD: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ajanlar

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MTX:Metotrexat

OTH(MPV): Ortalama trombosit hacmi

NSAİİ: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar

PLT:Trombosit sayısı

RA: Romatoid Artrit

RF:Romatoid faktör

Vit B12: Vitamin B12

ÖZET

Giriş: Çalışmamızda Romatoid Artrit(RA) ve Ankilozan Spondilit(AS) hastalarında verilen anti-TNF tedaviyle OTH'nin değişimini ortaya koymak ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, hastalık takibinde OTH'nin klinik önemini incelemeyi planladık.

Materyal ve metod:2011-2013 yılları arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Romatoloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniklerine başvuran hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya 40 hasta katıldı(AS'li hasta n:33, RA'lı hasta n:7). Olguların yaşları 25 ile 68 arasında değişmekte olup, yaşları ortalama $43,8 \pm 9,9$ yıldır. Tüm hastaların retrospektif olarak anti-TNF tedaviden önceki Hemoglobin (Hb), Hematokrit(Hct), Trombosit sayımı, Ortalama Eritrosit Hacmi(MCV), Ortalama Trombosit Hacmi(MPV), Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESH), C Reaktif Protein(CRP) tetkikleri bakıldı. Daha sonra tedaviden 6 ay sonraki aynı değerler kontrol edildi. Hastaların Ortalama Trombosit Hacmi bakılması için alınan venöz kanlar K₃EDTA bulunan tüplere alınarak hemogram tetkikleri Cell-Dyn 3700 otomatik hematoloji analizörü ile gerçekleştirildi. Hastaların tedaviden önceki ve tedaviden sonraki Hb, Hct, MCV, PLT, OTH, CRP, ESH parametrelerinin ortalamaları birbiri ile karşılaştırıldı.

Bulgular:Tedaviden önceki ve tedaviden sonraki değerler karşılaştırıldığından ESH'de anlamlı oranda tedavi ile düşüş saptandı($p=0,002$). CRP değerleri de düşmüş olmasına rağmen anlamlı düzeyde değildi($p=0,071$). Hb ve Hct değerlerinde de tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek düzeyde düşüş mevcuttu(Hb için $p=0,002$, Hct için $p=0,039$). MCV değerinde tedavi sonrası yükselme mevcuttu ancak bu yükselme anlamlı düzeyde değildi($p=0,079$). Trombosit(PLT) sayılarının ortalamalarının karşılaştırılmasında tedavi sonrasında anlamlı düzeyde düşüş gözlemlendi($p=0,001$). Çalışmamızın asıl amacı olan OTH değerlerinin tedaviyle değişimi gözlemlendiğinde; OTH değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzeyde OTH değerlerinin ortalamasında düşüş olduğu gözlemlendi($p=0,001$).

Sonuç:Bu çalışmamızda OTH ve Trombosit sayısının, RA ve AS'nin takibinde ucuz bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak bu konuda daha geniş kontrollü prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA) etiyolojisi bilinmeyen, sistemik bulgular gösterebilen ve özellikle de kronik olarak küçük eklemleri simetrik olarak tutan ve deformitelerle seyreden, ekstraartiküler tutulum gösteren inflamatuvar bir romatolojik hastalıktır. Ekstraartiküler tutulum %40 hastada görülür. Aktif hastalıkta daha sık olduğuna inanılmaktadır(1).

RA'nın tedavisi son on yılda belirgin şekilde değişmiştir. Hastalığın çok erken döneminde tedavinin başlaması, hastalığı modifiye edici ilaçların (DMARD) kombinasyonunun kullanımı ve tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- α) inhibitörlerinin ortaya çıkışı RA'lı hastaların çoğunda sinovitin kontrolünü sağlamayı ve hayat kalitesinde iyileşmeyi mümkün kılmıştır.

Ankilozan Spondilit(AS); seronegatif spondiloartropatilerin prototipidir. Özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, genç yaşta başlayan, etiyolojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır(2). RA'da olduğu gibi AS'de de yeni biyolojik ajanların tedavide kullanımı ile hastaların yakınmalarında azalma ve hayat kalitesinde artma sağlamıştır.

Kronik inflamatuvar hastalıklara sıklıkla anemi, lökositoz, lenfopeni, trombositoz gibi hematolojik komplikasyonlar eşlik eder. İnflamatuvar olayların trombositoz yaptığı daha önce bilinmesine rağmen inflamasyonla trombosit hacmi arasındaki ilişki net değildir. Bu hastalarda saptanan hematolojik komplikasyonların birçok potansiyel sebebi bulunmaktadır. İnflamatuvar sitokinler özellikle interlökin-1(IL-1), tümör nekroz faktör(TNF) ve interferonlar(α -INF, β -INF, γ -INF) hematolojik komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekrozis faktör α ve IL-6'nın AS ve RA patogenezindeki rolü olduğu gösterilmiştir(3,4).

Biyolojik ajanların çoğu TNF- α 'ya karşı geliştirilmiştir. TNF- α makrofajlar tarafından salgılanan ve gram negatif bakterilerin sebep olduğu septik şok tablosuna neden olan esas sitokindir[8]. Infliximab (INF), adalimumab(ADA), etanersept(ETA) ve golimumab AS ve RA tedavisinde kullanılan TNF- α blokerleridir. Bu ajanların kullanımıyla RA ve AS'li hastalarda semptomlarda ve fonksiyonel durumlarında

iyileşme görülmesine rağmen bu hastalıkların tam tedavisi hala mümkün değildir(5,6,7).

Bu çalışmanın amacı; anti-TNF- α tedavi alan RA ve AS tanılı hastalarda trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacminin tedaviyle değişimini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1.ROMATOİD ARTRİT(RA)

Tanım ve Tarihçe

Romatoid artrit (RA); etyolojisi belli olmayan, eklemleri tutan ve şekil bozuklukları ile seyreden, kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. RA, dünyada tüm ırklarda görülebilen bir hastalık olup daha çok kadınları etkiler. Kadın/erkek oranı 3/1'dir. En sık 30-50 yaşları arasında görülür. Değişik popülasyonlarda prevalansı %0.5 ile %1 arasında değişmektedir. (1).

Romatoid artrit tanımı ilk olarak 1859'da Garrod tarafından ortaya atılmıştır. Fakat bu tanım o dönemde sadece inflamatuvar poliartriti değil, poliartrikuler osteoartriti de içermektedir(8). RA 1922'de sadece inflamatuvar poliartritleri içine alacak şekilde kullanılırken, 1972 ve 1987'de psöriatik artrit vb. seronegatif artritler bu kapsamdan çıkarılmıştır.

Etyoloji

RA, etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber, otoimmün hastalıklar grubunda ele alınan ve çevresel, kalıtsal, hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülen bir hastalıktır(9).

RA'da genetik bir etki olduğu kabul edilmektedir. RA hastalarının birinci derece akrabalarında RA görülme riski 16 kat artmış olarak bulunmuştur. Bu genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan HLA sistemi genlerine bağlı olduğu ve bir tek genetik bozukluktan çok birkaç genin RA'yı etkilediği düşünülmektedir. Bu özellikle HLA-DR4 ile RA arasındaki ilişkinin tanımlanmasının ardından, hastalığa neden olan genetik faktörlerle ilgili bilgiler hızla artmıştır. Yapılan çalışmalarda HLA-DR4 sık görülen etnik topluluklarda RA için 3-6 kat risk oluşturmaktadır. DR4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda ise DR1, DR6 ve DR10 alt grupları incelenmiş ve RA için risk oluşturduğu görülmüştür (4).

Otoimmünite; osteoartrit, reaktif artrit, psöriatik artrit gibi diğer dejeneratif veya inflamatuvar eklem hastalıklarından klinik özellikleriyle ayrılan, sinovyal sıvı ve kanda otoreaktif T hücrelerinin ve otoantikorların varolduğu RA'nın ayırdedici özelliklerinden birisidir. RA'da 1940 yılında E.Waller tarafından tanımlanan ilk otoreaktivite Romatoid Faktör (RF) idi. Daha sonra İgG'nin Fc parçasının antijenik determinantına bağlı otoantikor ailesinden biri olarak tanımlandı. Bu gözlem Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE), Skleroderma, poli/dermatomiyozit, Sjögren sendromu ve sistemik vaskülit gibi diğer romatolojik hastalıklarla ilişkili sistemik, otoimmun hastalık olduğu düşünülen RA'nın patogenetik özelliğinin temelini oluşturmaktadır. Bu otoantikorların çoğu RA için spesifik değildir. Diğer romatizmal hastalıklarda da oluşabilmektedir. Bu da RF'nin RA tanısı için major kriter olarak kabul edilmesine rağmen özgüllüğünün olmadığını göstermektedir. Buna zıt olarak sitriline proteinlere karşı oluşan otoantikorlar hastalık için yüksek spesifiteye sahiptirler. RA'lı hastaların Lenfositlerinden salgılanan RF'nin özellikle IgG1 ve IgG2 ile anlamlı ilişkili olduğu görülmektedir. IgM RF RF'nin major cinsidir; fakat IgG RF ve IgA RF de RA'lı hastaların serum ve sinovyal sıvılarında bulunabilmektedir. Yerleşmiş hastalığın tanımlandığı RA'lı hastaların %60-80inde IgM RF tespit edilmektedir ancak erken RA'lı hastalarda bu oran %50nin altındadır. Genel olarak RA tanısında RF'nin sensitivitesi %50-85 arasında değişirken, spesivitesi %80-90 arasında bir değer gösterir. RA'lı hastaların yaklaşık %15i hiçbir zaman RF pozitifliği göstermez. Sağlıklı popülasyonun yaklaşık %5 inin serumunda RF tespit edilebilir. RF'nin düşük titrelerde pozitifliği 70 yaş üstü normal popülasyonda %10-25 arasında gözlenebilir.

Anti sitriline peptid/protein antikorları (ACPA) terimi proteinlerin veya sentetik peptidlerin sitrülünlenmiş epitoplarına karşı oluşan antikorlara verilen ortak addır. Her ne kadar ACPA'lar antiperinükleer faktör, antikeratin, atniflaggrin ve antisiklik sütrüline peptid antikorları gibi oluştukları antijene göre adlandırılırsalar da sitrülün bu antikorların antijenik determinantlarının ana bileşenini oluşturur ve yoklukları antikorlar tarafından tanınamamalarına neden olur. Bu antikorların RA'da tanısal değerlerine ilişkin pek çok çalışma yapılmıştır. AntiCCP, RA tanısında RF kadar sensitif ancak ondan daha spesifik antikorlardır. RF negatif RA'lı hastalarda da bulunabilirler. %50-85 sensitivite, %90-95 spesiviteye sahiptirler. AntiCCP antikorlar RA şüpheli hastalarda hastalığın başlangıcından yıllar önce ortaya çıkabilir ve hastalığın gelişimini belirleyebilir. 3 aydan daha az süreli sinovitli olgularda AntiCCP antikor seropozitifliği, RA gelişimi açısından

%96 spesifite, %62 sensitiviteye işaret eder. RF ve AntiCCP'nin birlikte seropozitifliği ise %97 spesifite, %63 sensitiviteye karşılık gelir.

Romatoid Artritte Önemli Antijenler:

- 1- İmmunglobulin G
- 2- Strüline Proteinler (Flaggrin, Fibrin, Vimentin, kolajen)
- 3- Heterojen Nükleer Ribonükleoprotein A2 (RA33)
- 4- Stress Proteinleri
- 5- Kalpastatin
- 6- Glukoz 6 Fosfat İzomeraz

RA'da çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Rubella, sitomegalovirus ve hepatit B gibi viral enfeksiyonlar prodromal dönemlerinde RA benzeri simetrik, poliartrikuler bir artrite yol açmakta ancak kronikleşme olmamaktadır. Yine Ebstein Barr (EBV) virusundan şüphelenilmektedir. RA'lı hastaların EBV ile enfekte B hücre sayıları ve anti EBV antikor titreleri sağlıklı insanlardan yüksektir (10). E. Coli DNA proteini ile ilgili benzer bir durum daha vardır. RA'lı hastaların sinovyal sıvı T hücrelerinde bu proteine karşı antikor tespit edilmiştir. Bir başka hipoteze göre RA standart yöntemlerle saptanamayacak ölçüde yavaş ve kronik bir bakteriyel enfeksiyondur. Histopatolojik bulgular (sinovyumda CD4 T lenfositlerin egemen olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu) bunu desteklemektedir.

Türkiye, Japonya ve İtalya'da yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda H.pylori varlığı araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların bir kısmında hiç gastrointestinal sisteme ait yakınma olmamasına karşın H. Pylori saptanmıştır. Bu da acaba H.pylori ile RA arasında direk veya dolaylı olarak bir ilişki var mı sorusunu akıllara getirmektedir.

RA'nın bayanlarda daha fazla görülmesi, gebelikte remisyona girip, gebelik sonrası %90 nüks etmesi, premenopozal ve postmenopozal dönemlerde sıklık ve seyirlerinin farklı olması, erkeklerde daha az görülmesi bu hastalık üzerinde hormonal etkinin olduğuna işaret etmektedir(9).

Patogenezi

RA'da primer inflamasyon eklem içinde sinovyumda olur. Dolayısıyla sinovite yolaçan bir hastalıktır. Anatomik olarak, normal sinovya iki kısımdan oluşur. Bunlar eklem aralığına bakan 1-2 hücreden oluşan bazal membransız ince intimal tabaka ve az

sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabakadır. Subintimal tabakada daha çok kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektin bulunur. İntimal tabakadaki sinovyal hücreler makrofajlara özgü davranışlara sahiptirler ve T hücrelerinin mediatörleri olarak görev yaparlar. Normal sinovya romatoid sinovya döndüğünde bu hücreler allojenik T hücre aktivasyonunda son derece etkili olurlar(9).

Romatoid sinovyumda ilk olarak sinovyal mikrodolaşımda tıkanma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görülür. Önce T hücrelerinin ağırlıkta olduğu bir hücre artışı olur. Sonraları makrofaj ve dendritik hücre akını ve bunların salgıladığı sitokinlerde artış olur. Neticede inflamasyon artar, sinovyum hipertrofik bir hale gelir ve yavaş yavaş kıkırdağı aşındırmaya başlar. Oluşan romatoid sinovyal sıvının lizozomal enzimler ile dolu olduğu ve bu enzimlerin normal tavşan eklemlerine enjekte edilmesiyle hem enflamasyonu hem de kıkırdak hasarını alevlendirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(11). Sinovyal hücrelerde artmış inflamasyon ve bunlara bağlı olarak proliferen olmuş sinovyal oluşumlara pannus denir. Eklem anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol açtığı deformitelerin oluşmasında pannusler önemli rol oynar. Romatoid sinovyum ve pannusun önemli bir diğer özelliği de yeni damar oluşumudur. Burada bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfosit gibi çeşitli hücreler anjiogeneze rol oynarlar. Tedavide kullanılan non steroid anti inflamatuvar ilaçların, steroidlerin ve ikinci basamak ilaçların anjiogenezi inhibe ettikleri anlaşılmıştır(12).

Tanı ve Klinik

Amerikan Romatizma Derneği (ARA) ilk olarak 1958 yılında RA tanı kriterlerini geliştirmiş, 1987 yılında bunları yenilemiştir. Bu kriterler:

Tablo 1.1:RA tanı kriterleri

- 1- Sabah sertliği: en az bir saat sürmeli
 - 2- Üçten daha fazla eklem bölgesinin tutulumu: doktor tarafından görülen yumuşak doku şişliği
 - 3- El eklemlerinin tutulumu
 - 4- Simetrik artrit
 - 5- Romatoid nodül
 - 6- Romatoid faktör pozitifliği
 - 7- Röntgende erozyonlar: Özellikle el ve bilek eklemlerinde.
- Kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve hastanın yakınmalarının 6 haftadır

devam ediyor olması tanı koydurucudur(7).

1987 ARA kriterleri erken RA tanımlamasında yetersizdir. Ancak bu kriterlerin duyarlılığı yıllar geçtikten sonra %90'ın üzerine çıkar. Olguların sadece %38 inde ARA kriteri kullanılarak tanının konulabildiği bildirilmiştir. ARA kriterlerinin erken RA tanısı koymakta yetersizliği ve oturmuş hastalık öncesi tanı koyma yetersizliğinden dolayı 2002 yılında ACR/EULAR yeni tanı kriterleri geliştirmiş ve 2010 yılında geçerliliğini kanıtlamıştır.

Tablo 1.2:2010 Yılı ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri

Romatoid Artrit 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterleri.	
<i>Eklem Tutulumu</i> •1 büyük eklem (0 puan) •2-10 büyük eklem (1 puan) •1-3 küçük eklem (2 puan) •4-10 küçük eklem (3 puan) •>10 eklem (en az 1'i küçük eklem) (5 puan).	<i>Sinovitin süresi</i> •6 Haftadan az (0 puan) •6 Hafta veya daha fazla (1 puan)
<i>Seroloji</i> •RF/CCP negatif (0 puan) •RF veya CCP zayıf pozitif, Üst limitin 3 katından az (2 puan) •RF veya CCP güçlü pozitif Üst limitin 3 katından fazla (3 puan)	<i>Akut faz reaktanları</i> •Normal ESR/CRP (0 puan) •Anormal ESR/CRP (1 puan)

Eklem tutulumu görüntüleme yöntemleri ile sinovitin saptanabildiği şiş veya hassas eklemleri kapsar (DIP, 1.CMC ve 1. MTP eklemler hariç).

“Büyük eklemler” omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bilekleridir.

“Küçük eklemler” MCP, PIP, 2-5.MTP, başparmak interfalangeal eklemler ve el bileğidir.

En az bir eklemden sinovit ve 6 – 10 arası puan varsa ve sinoviti açıklayan daha iyi başka bir tanı yoksa kesin RA'dır.

Hastalığın süresi, simetri, romatoid nodüller ve radyolojik değişiklikler artık gerekli değil. 6 haftalık sürede de ısrar edilmiyor. Sabah tutukluğu yerine ACPA kullanılıyor. 1 gün önce bir ekleminde sinoviti olan(2 puan) bir hastada, RF/ACPA

belirgin(3 puan) ve sedimantasyon/CRP (1 puan) yüksekse RA tanısı konabilir. Bu kriterlerin sensitivitesi ve spesifitesi aynıdır; %70.

RA, el ve ayaklardaki küçük eklemleri tutan kronik, ilerleyici ve sistemik bir hastalıktır. Diz, omuz, kalça ve boyun tutulumu da olabilir. Hastalık genelde yavaş ve sinsi olarak başlar zaman içinde belirginleşir. Erken dönemde diğer artritlerden ayırt etmek zordur. Eklem dışı bulguların ortaya çıkmasıyla tanı ve diğer hastalıklardan ayrılması kolaylaşır. RA'da eklem belirtileri en sık rastlanan belirtilerdir. Sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik görülür. En çok tutulan eklemler metakarpofalanjial (MKF), el bilekleri, proksimal interfalanjial (PİF) eklemlerdir. Eklem tutulumu simetriktr. İlerlemiş vakalarda ellerde düğme iliği, kuğu boynu deformiteleri, ulnar deviasyon gelişebilir(9).

RA'nın Eklem Bulguları

1-Sabah Tutukluğu:Eklemelerde tutukluk RA'nın en temel semptomlarından biridir. Günün erken saatlerinde belirir ve iş gücünü etkiler. 1-2 saat sürebilir. Sabah tutukluğuna sinovyumdaki inflamasyon ve ödemin neden olduğu düşünülmektedir. Süresi ise inflamasyonun derecesi ile ilgilidir. Hastalığın remisyon döneminde gerileyip kaybolmaktadır(9,13,14).

2-Sinoviyal inflamasyon:Sinovitin klinik bulguları silik veya subjektif olabilir. Ağrılı, şiş ve kızarıklık, sıcak eklemler genellikle inflamatuvar sinovitin en aktif fazında görülür. Ağrı RA'lı hastaların en önemli problemidir. Eklem hassasiyeti direk palpasyonla tespit edilir. Boyun, omuz, kalça gibi direk palpasyonu zor olan eklemlerde hareketle olan ağrı eklem hassasiyetine işaret eder. Şişlik en kolay MKF, PİF, dirsek, ayak bileği, metatarsofalangiyal (MTF) ve diz eklemlerinde fark edilir. RA'da hastalığın geç döneminde inflamasyon bulguları silik olabilir. Bunun nedeni kronik inflamasyona bağlı olarak sinovyumun damarlanmasının azalması ve yerini granülasyon dokusu ve fibrozisin almasından kaynaklanır. Buna karşılık sabah tutukluğu, halsizlik, yorgunluk, anemi, yüksek sedimantasyon, radyolojik eklem harabiyetinin progresyonu dikkat çekicidir. Kıkırdak kaybı ve periartiküler kemikte erozyon yapısal hasarın karakteristik bulgularıdır(9,13,14).

3-Eklem Deformitesi:RA'da eklem deformitesi çeşitli mekanizmalarla oluşur. Hepsinde ortak olan, sinovitle olan ilişki ve hastanın eklemine, ağrıyı en az hissettiği pozisyonda tutmaya çalışmasıdır. Diğerleri ise kıkırdak ve kemik harabiyeti ile tendon, bağ ve

kaslarda değişikliklerdir. Eklemdeki inflamasyon tendon kılıflarının iltihabına da neden olur. Bu da kılıfta kalınlaşmaya, tendon nodüllerinin oluşmasına ve tendon rüptürlerine neden olur(9,13,14).

4- Spesifik Eklemlerdeki Bulgular:

a.Boyun Omurları:RA'da tutulumları nadirdir. Boyun ağrısı ve tüm servikal ark boyunca tutukluk boyun tutulumunun en karakteristik bulgularıdır. Atlantoaksiyal subluksasyon ileri dönemde gelişebilir.

b.Omuz:En sık tutulan eklemlerdendir. Eklem hareketinin kaybı aktif artrit gelişiminin birbulgusudur. Hastalar ağrıları nedeniyle eklem hareketlerini azalttığından kolayca donuk omuz(frozen shoulder) sendromu gelişebilir.

c.Dirsek:İnflamasyonun en kolay tespit edildiğı bölgelerden biridir. Olekranon bursasının tutulumu sıktır. Romatoid nodüller gelişebilir.

d.El Bileği:El bileğindeki radyal deviyasyona sıklıkla MKF eklemlerde unlar deviyasyon eşlik eder. Sinovitle ilişkilendirilen semptomlar, periferik sinirlerin belli bölgelerde sıkışması ile de gelişebilir. Karpal Tünel sendromu gibi.

e.Parmaklar:MKF ve PİF eklem tutulumu sık, DİF eklem tutulumu nadirdir. Düğme iliğideformitesi (Eş zamanlı olarak PİF'lerde fleksiyon ve DİF'lerde hiperekstansiyon olarak tanımlanır) Kuğu boynu deformatitesi (MKF eklemlerde fleksiyon kontraktürü, PİF'lerdehiperekstansiyon ve DİF'lerde fleksiyon olarak tanımlanır) parmaklarda gelişen deformatelerdir.

f.Kalça:Hareket ve yük binmesi ile ağrı oluşması ve hareket kısıtlılığı kalça eklemine tutulumunu gösterir. Kıkırdak harabiyeti diğer eklemlerden daha hızlı ilerler.

g.Diz:Sinovyal effüzyon ve kalınlaşma diz muayenesi sırasında kolayca tespit edilir. Eklemkapsülünün geriye doğru fıtıklaşması popliteal kist (Baker kisti) oluşturabilir.

h.Ayak ve ayak bileği:MTF ve talonavikuler eklem tutulumu olmadan tek başına tutulumu oldukça nadirdir. Halluks valgus, çekiç parmak ve MTF başının ayak tabanına doğru subluksasyonu gelişebilen deformateler arasındadır. Tarsal tünel sendromu, posterior tibial sinire bası sonucu gelişir. Ayak tabanında yanıcı parestezilere neden olur(9,13,14).

Romatoid Artrit'in Eklem Dışı Tutulumları

a.Subkutan Nodüller:Subkutan nodüller seropozitif hastaların % 20'sinde görülürken, seronegatif olanlarda daha nadirdir. Bu nodüller hastalığın aktivitesini gösterir ve ağır olgularda daha sıktır(15). Nodüller daha çok dirsek ekstensor yüzü, parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum ve aşıl tendonu gibi basınç alanları üzerinde yer alır. Nodüller ağrısız, sert ve sıklıkla alttaki periosta yapışıktır. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülüp kaybolabilirler. Fakat, metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile nodüllerde büyüme olabilmektedir(16,17).

b.Karaciğer Tutulumu:Aktif RA'de karaciğer enzimlerinde özellikle AST ve Alkalen Fosfatazda(ALP) yükselmeler görülebilir(18). İnflamasyonun kontrol altına alınmasıyla karaciğer enzimlerindeki yükseklik normale döner. Nonsteroidal antiinflatuar(NSAI) ilaç kullanımı ile karaciğer enzimlerinde yükseklik görülebilirse de genellikle ilaç kesildikten sonra normale döner ve nadiren ciddi karaciğer bozukluğuna yol açar. Felty sendromunda hastaların % 65'inde karaciğer tutulumu vardır. Bu sendromda karaciğer enzimleri normal olsa bile histolojik bozukluklar olabilir(18).

c.Hematolojik Anormallikler:RA'de eklem tutulumunun şiddeti ile ilişki gösteren çok nedenli bir anemi görülür. Anemi genellikle normokrom, normositerdir. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir(19). Ayrıca tümör nekrozis faktör alfa(TNF-alfa), interlökin 1 beta, interlökin 6(IL 6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA'de anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir(20,21). Tedavide eritropoetin uygulanması ile hastalık aktivitesinin etkilenmeden kırmızı küre sayısının arttığı görülmüştür(22). Trombositoz aktif RA'de sık görülür. Trombositozun derecesi aktif sinoviti olan eklem sayısı ile ilişkilidir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak trombositoz trombotik olaylarda artışa yol açmadığı gibi neoplaziye de işaret etmez(19). Trombositopeni RA'de nadir görülür ve genellikle ilaçlara ya da Felty sendromuna bağlıdır. RA'de koagülasyon inhibitörlerinde artma ve nadir olarak da hiperviskozite görülebilir. Hiperviskozite sendromu daha çok RF yüksekliğinde ortaya çıkar ve damarlarda tıkanmayla birlikte nörolojik komplikasyonlara yol açabilir(19).

RA'de görülen eozinofilinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. İmmun komplekslerin eozinofiller için kemotaktik olduğu ve sitokinlerin eozinofil yapımını

uyardığı bilinmektedir. Eozinofili genellikle yüksek RF titresi, artmış serum gama globulinleri ve azalmış serum komplemanları ile birliktelik gösterir. Altın tuzları başta olmak üzere tedavide kullanılan bazı ilaçlar da eozinofiliye yol açabilir. RA'de görülen pulmoner komplikasyonlar eozinofili ile ilişkilendirilmiştir(23).

Aktif RA hastalarında lenfadenopati siktir ve genellikle aksiller, inguinal ve epitroklea bölgelerde görülür. Bu lenfadenopatiler genellikle mobildir ve hassas değildirler. Hastalık aktivitesi kontrol altına alındıkça lenfadenopati de geriler. Lenfadenopati sıklıkla Felty sendromu olmasa bile splenomegali ile birliktedir. Aktif RA'lı hastaların klinik olarak % 5-10'unda radyonuklid inceleme ile de %58'inde splenomegali saptanmıştır(24).

d.Akciğer Tutulumu:RA'de akciğer tutulumu siktir buna rağmen klinik bulgular sılıktır. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir. Plevral tutulum sık görülen tutulumlardan biridir ve genellikle asemptomatiktir. Otopsi çalışmalarında hastaların % 50'sinde plevral tutulum olduğu rapor edilmiştir(25).

Plevra sıvısı hücre sayısı düşük transuda şeklinde olabileceği gibi, genellikle lenfosit hakimiyetinde hücre artışıyla seyreden eksuda şeklindedir. Plevral sıvıdaki glukoz sıklıkla düşüktür. Plörezi ve plevral efüzyon hastaların % 25'inde bilateraldir. Spontan olarak gerileyebilir(25). Parankimal pulmoner nodüller, yaygın sinoviti ve nodülleri olan seropozitif hastalarda görülür ve genellikle asemptomatiktir. Periferik yerleşimlidirler ve çapları 1cm'den 6-8cm'e kadar değişir. Kaviteleşebilir, plevral efüzyona ve bronkoplevral fistüle neden olabilirler. Parankimal pulmoner nodüllerde ayırıcı tanı için eksizyonel biyopsi yapılması gerekebilir. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla nodüller sıklıkla geriler(25). RA'de parankimal tutulum için en klasik örnek diffüz interstisyel fibrozistir. İlk kez 1948'de tanımlanmıştır(26). En yaygın bulgu, PA Akciğer grafisinde bilateral baziller interstisyel tutulumdur ve genellikle asimetriktir. Tutulum yama tarzı alveolar infiltrasyon şeklinde başlar, daha sonra retikülonodüler paterne ilerler(27). Kliniği idiyopatik akciğer fibrozu ile aynıdır. Erkek, seropozitif ve nodülü bulunan hastalar ile sigara içen hastalarda daha sık görülür(28). RA'de akciğer tutulumunun seyrek görülen diğer şekilleri arasında; hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Kaplan sendromu, romatoid vaskulit sonucu gelişen nadir görülen ve ağır prognozla seyreden izole pulmoner arterit sayılabilir(19). Ayrıca RA tedavisinde kullanılan metotreksat, D penisilamin ve parenteral altın gibi ilaçlar da akciğer komplikasyonlarına yol açabilirler(26).

e.Göz Tutulumu:RA'de en sık görülen göz tutulumu %10-35 oranla keratokonjonktivitis sikkadır. Hastalık şiddeti ile ilişki göstermez ve tedavisi semptomatiktir. Bir diğer tutulum episklerittir ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir, selim seyirlidir ve tedavisiz iyileşir. Daha nadir görülen sklerit, noduler, diffuz ve nekrotizan şekilde karşımıza çıkar, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. Romatoid vaskulit, subkutan nodul, perikardit, ilerlemiş ve aktif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. RA kontrol altına alınsa bile ilerleyebilir. Zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanabilir. RA'de görülen diğer göz tutulumları arasında üveit, episkleral nodulozis, ülseratif keratit sayılabilir. Diğer nadir görülen bir komplikasyon da üst oblik kasın tenosinoviti sonucu diplopiye yol açan Brown sendromudur(19).

f.Nörolojik Tutulum:RA hastalarında sinir kompresyonu ve periferik tuzak nöropatileri sık görülür. Bu tür nöropatiler, hastalığın süresi veya aktivitesinden ziyade lokal sinovitin şiddetiyle ilgilidir. En sık median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseöz dalı tutulur. Tanı klinik semptomlar ve nörolojik bulgularla konur. Karpal tunel veya tarsal tunel üzerinde yapılacak olan perküsyonla semptomlar ortaya çıkar (Tinel işareti). Sinirlerin tutulumuna bağlı olan ağrı ve pareteziler nokturnal şiddetlenme ve çevreye yayılım gösterebilir(19). Odontoid proses ya da C1 transvers ligamentinin erozyonuna bağlı olarak atlantoaksial subluksasyon görülebilir ve odontoid prosesin posteriora kaymasıyla servikal miyelopatiye yol açabilir(29). Subaksiyal servikal vertebra tutulumu ile subluksasyon, spondilodiskitis ve apofizyal eklem değişiklikleri meydana gelerek ağrı ve nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Servikal, torasik ve lomber vertebralardaki ekstradural nodüller sinir koklerine bası yaparak miyelopati yapabilirler(19). İnme, epilepsi, hemoraji, ensefalopati ve menenjit ile kendini gösteren santral sinir sistemi tutulumu ise serebral vaskulit ve koroid pleksus ile duradaki romatoid nodüller ve/veya amiloidozis sonucu ortaya çıkar(30).

g.Böbrek Tutulumu:RA'de genellikle böbrek tutulumu görülme de düşük dereceli membranöz nefropati, glomerulit, vaskulit ve sekonder reaktif amiloidoz tanımlanmıştır. Hastaların renal biyopsisinin yapıldığı bir çalışmada en yaygın histopatolojik bulgunun mesengial glomerulonefrit, nefrotik sendromu olanlarda ise en yaygın amiloidozis olduğu görülmüştür(31). Ayrıca RA'de altın tuzları, siklosporin, D-penisilamin ve NSAID kullanımına bağlı olarak da böbrek fonksiyon bozuklukları gelişebilir.

h.Amiloidozis:RA'in nadir görülen bir komplikasyonudur. Kronik aktif inflamasyona sekonder olarak sistemik amiloidozis görülür(32). Aktif RA'li hastaların serumlarında amiloid A protein konsantrasyonunun arttığı görülmüştür(33). Sistemik amiloidoz

böbrek, barsak, karaciğer, kalp ve cilt gibi tüm organları tutabilir ve kötü prognozudur. RA'deki amiloidozda böbrek tutulumu en göze çarpan tutulum, proteinüri de en sık bulgudur ve hastaların %70'inde görülür(34).

1.Kas Tutulumu:RA'de görülen kas zayıflığı, genellikle eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisine bağlıdır. Ayrıca beslenme problemleri, medikasyon ve nörolojik disfonksiyon da buna katkıda bulunur. Nadiren inflamatuvar miyopati de görülür ve serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyinde yükselme olabilir. Bu durumda kas liflerinde dejenerasyonla seyreden hücresel infiltrasyon görülebilir. RA'de görülen kas tutulumları daha çok sekonder olup ilaçlara bağlıdır. D-penisilamine bağlı yaygın polimiyozit, kronik steroid kullanımına bağlı kas atrofisi veya hidroksiklorokine bağlı nöromiyopati gelişimi buna örnek olarak gösterilebilir(19).

1.Romatoid Vaskulit:RA'de görülen birçok klinik bulguların temelinde küçük damar vaskuliti rol oynar. Subklinik vaskulit daha çok seropozitif hastalarda yaygındır ve bu hastalardan yapılan cilt biyopsisinde immün depozitler saptanmıştır. Subklinik vaskulitin uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

Ekstremiteler ve periferik sinirlerdeki damarlarda belirgin olmak üzere küçük ve orta çaplı arterlerin inflamasyonu sık görülür. Bu hastalarda HLA-DRB1'in pozitiflik oranı vaskuliti olmayan hastalara göre daha yüksektir(35). Patolojik olarak erken dönemde damar duvarında fibrinoid nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, geç dönemde ise arter duvarında fibrozis, okluzyon ve rekanalizasyon görülebilir.

Sistemik vaskulit ise daha nadir olup genellikle 10 yıldan uzun sürmüş olan RA hastalarında görülür. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Bu hastalar destruktif eklem hastalığı, romatoid nodüller ve yüksek titrede RF pozitifliği ile daha ağır hastalık kliniğine sahiptirler. Küçük damar vaskuliti daha çok cildi tutar ve tırnak yatağında infarkt, parmak uçlarında gangren ve bacak ülserlerine neden olur. Klinik hastaların çoğunda bu belirtiler ile sınırlı kalır. Vaza nervorumların tutulması sonucu distal sensoriyal noropati, daha seyrek olarak sensorimotor noropati ve mononoritis multipleks görülür. Venlerin tutulması sonucu palpabl deri purpuraları, daha büyük damarların tutulması sonucu mezenter veya serebral arterit gelişebilir(19).

Romatoid vaskulit görülen hastalar yüksek serum RF titreleri, düşük serum komplemanı, kriyoglobulinler ve dolaşan immün komplekslere sahiptirler. Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızında artma, anemi, trombositoz ve düşük serum albumini tespit edilir(36).

j.Kalp Tutulumu: RA'deki kalp tutulumu değişik şekillerde olmakla birlikte, genellikle klinik olarak belirgin kalp hastalığına yol açmaz(37). RA'de görülen kardiak tutulum şekilleri, perikardit, miyokard disfonksiyonu, koroner arterit, iletim sistemi tutulumu, kalp kapak tutulumu, aortit ve pulmoner hipertansiyondur(38,39). RA vaskulit, nodul formasyonu, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozis mekanizmalarıyla kardiak hastalığa yol açar(40).

Laboratuvar Bulguları

RA'ya özel bir laboratuvar testi yoktur. Hastalığın başlangıç evresinde, seyrinde, kronik dönemde laboratuvar değerleri farklı olabilir. Verilen tedavi laboratuvar değerlerini değiştirebilir. Başlangıç döneminde karaciğer, böbrek ve metabolik fonksiyonları gösteren testler genelde normaldir. Kan tablosuna bakıldığında hafif, normositik veya mikrositik anemi saptanabilir. Normal dağılımlı hafif lökositoz ve trombositoz bulunabilir. Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı yüksek, CRP (C reaktif protein) pozitifdir. Hastalığın sürecine bağlı olarak değişen röntgen bulguları vardır. RF (romatoid faktör; IgG'nin Fc fragmanındaki antijenik belireyicilere karşı oluşan antikörleri tanımlar) başlangıç döneminde hastaların %70'inde pozitifdir. RF negatif olan hastalar seronegatif olarak kabul edilir. Başlangıçtan itibaren var olan yüksek titrede RF pozitifliği ağır klinik seyrin bir göstergesidir. İleri dönemdeki laboratuvar bulguları komplikasyonlara bağlı olarak farklılık gösterebilir. Anemi daha derinleşebilir, ek olarak folik asit ve B12 eksikliği de olabilir. Trombositoz belirginleşebilir. Sedimentasyon yüksekliği ve CRP pozitifliği mevcuttur. Felty sendromuna bağlı olarak nötropeni olabilir. İleri dönem hastalarda karaciğer enzimleri ve alkalen fosfataz yüksektir. Hastalık kontrol altına alındığında enzimler normale döner. RA'da RF ve ANA (anti nükleer antikör) dışında anti endotel, anti kardiyolipin, anti Ro, anti keratinize endotel, anti perinükleer faktör, anti RA33 ve anti Sa antikörleri bulunabilir(41,42,43).

Radyolojik Bulgular

En erken radyolojik değişiklikler: tutulan eklem çevresinde simetrik yumuşak doku şişliği, juksta-artikuler osteoporoz ve erozyonlardır. Geç dönemde yumuşak doku şişliği azalır, eklem aralığı daralır ve juksta-artikuler osteoporoz diffüz osteoporoza ilerler. Ellerde düğme iliği ve kuğu boynu deformiteleri görülür. Radioulnar eklemden erozyon gelişebilir. Ayaklarda metatars başlarında erozyon olur. Diz grafilinde kıkırdak kaybı ve erozyonlar tespit edilir. Kalça grafilinde kalçanın asetabulumuna

doğru yaklaşmış olduğu ve erozyonlar görülür. Omuzda eklem aralığında daralma, erozyon ve sinovyal kistler görülebilir(42,43).

RA’da Ayırıcı Tanı

Poliartrit semptomlarıyla gelen bir hastada iyi bir anamnez ve fizik muayene en önemli tanı araçlarıdır. Eklem yakınmalarıyla başvuran bir hastada ilk olarak mekanik mi osteoartroz veya iltihabi bir olaya mı bağlı olduğu araştırılmalıdır. Romatoid artrit ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar içinde osteoartroz, still hastalığı, seronegatif spondiloartropatiler, polimiyaljiya romatika, palindromik romatizma, viral enfeksiyonlar, kalsiyum pirofosfat birikimi (kondrokalsinosis) ve diğer kollajen doku hastalıkları gelir(44,45,46).

Yaklaşım ve Tedavi

RA tedavisi son 10 yıl içinde büyük değişikliğe uğramıştır ve birçok yeni ilaç kullanıma girmiştir. Bu dönem süresince hastalığın erken tanınip tedavi edilmediğinde ilerlediği ve kalıcı eklem hasarına neden olduğu anlaşılmıştır. Bu açıdan dikkat edilmesi gereken üç nokta vardır:

- Erken tanı
- Prognostik faktörlerin belirlenmesi
- Erken ve agresif tedavi

Erken tanı sonucu; ilk iki üç ayda tedavisine başlanan hastada, hastalığın ilerleyişi

durdurulup kalıcı eklem hasarları engellenmiş olur. Hastalarda prognostik faktörler belirlenip tedavi buna göre başlandığında daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Kötü prognostik faktörler; erken ve yaygın sinovit, eklem erozyonu, eklem dışı bulgular, RF pozitifliği, sabah sertliğinin süresi, aile hikayesinin bulunması olarak sayılabilir(9,47,48).

RA’da kullanılan ilaçlar:

Tedavide non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, anti malaryal ilaçlar, kortikosteroidler ve hastalığın seyrini değiştiren (DMARD) ilaçlar kullanılmaktadır(49).

1.Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID):Bilinen ilk NSAID Aspirin’dir. William Osler tarafından ilk kez 1892’ de RA tedavisinde kullanılmıştır. Aspirin’den sonra ilk kez 1950 yılında bir NSAID olan İbuprofen sentezlenmiştir. Bunu hızlı bir şekilde diğerleri takip etmiştir. Etki Mekanizması: NSAID’lerin temel etki mekanizması siklooksijenaz yolunu inhibe ederek arasıdonik asitin endoperoksitlere,

prostaglandinlere (PG) ve Tromboksan A₂'ye dönüşümünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. Analjezik etkileri periferaldir. Kimyasal olarak uyarılmış siniri baskırlar, bloke etmezler. Ayrıca antipiretik etkileri vardır. Aspirin COX'u geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek inhibe ederken diğer NSAID'ler doza bağımlı olarak geri dönüşümlü inhibe ederler. COX enzimi değişik dokulardan farklı miktarda elde edilebildiğinden her dokunun NSAID'lere duyarlılığı farklıdır. Dolayısıyla her hastanın farklı ilaca yanıtı farklı olacağından istenen etki alınıncaya kadar birkaç farklı NSAID denenebilir. NSAID'ler genelde her RA hastasına uzun süreli olarak kullanılmasına karşın, hastalığın seyrini değıştirmezler. NSAID'ler karaciğerde metabolize edilir ve metabolitleri renal yolla atılır. En sık gastrointestinal sistem (GiS) yan etkileri ve nefrotoksik etkileri vardır(50,51,52).

2.Metotreksat(MTX):MTX folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda folik asidin dihidrofolat reduktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar. İmmunsupresif bir ilaçtır. Romatolojide kullanılan düşük dozun antiinflamatuvar etkisi muhtemelen başka yollarla olmaktadır. Granulositlerin çeşitli fonksiyonlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. En sık kullanılan DMARD'tır. Hastalığın seyrini değıştiren bir ilaçtır. RA'da inflamasyon ve erozyonları yavaşlattığı bazı durumlarda durdurduğu gösterilmiştir. Sitostatik etkileri vardır. Oral, IM, IV, subkutan kullanım şekilleri mevcuttur. Düşük dozun oral yolla emilimi oldukça iyidir(%60). Kombine tedavide etkileri daha da iyidir. Yeterli serum düzeyine 1-2 saatte ulaşır ve yarılanma ömrü 6-8 saattir. Karaciğerde metabolize olur. Kendisi ve metabolitleri %80 idrarla atıldığından böbrek yetersizliğinde etkisi artar. GiS, akciğer, karaciğer ve kemik iliğı yan etkileri olduğundan aralıklı olarak hastalar kontrolden geçirilmelidir. Diğer ilaçlarla etkileşime girmez. Ülkemizde 2.5 mg'lık tabletleri, 5 ve 50 mg'lık ampulleri vardır. RA'da dozu haftada bir gün 7.5- 15 mg'dır. Gerektiğinde yüksek dozlara(20 mg) çıkılır(53,54,55).

3.Anti malaryal ilaçlar:Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta kullanılan ve iyi sonuçlar alınan ilaçlardır. Etkileri tam olarak bilinmemekle beraber; fosfolipaz A₂'yi baskılaması, notrofil kemotaksisini ve fagositozunu engellemesi, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde üretimleri yoktur, sıtma savaş derneklerince temin edilmektedir. Hidroksiklorokin 200mg'lık, klorokin 250 mg'lık tabletleri vardır. Günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. Ağız yoluyla alındıktan sonra hızla emilip dokulara geçer. Çoğunluğu karaciğerde metabolize edilir ve %30'luk kısmı idrarla değışmeden atılır. RA'da klinik ve laboratuvar olarak

etkili oldukları gösterilmiş, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır. Organ tutulumuna da fazla etkileri yoktur. Deri döküntüsü, GiS problemleri, retinopati, başağrısı gibi yan etkileri vardır. Gebelikte kullanılabilir olmaları avantajdır(53,54).

4.Sülfosalazin:Bu ilaç 1930 yılında romatizma tedavisinde kullanılmak üzere bir antibiyotiğin (sulfapiridin) ve bir antiinflamatuvar ilacın (salisilik asit) birleşmesi ile oluşmuştur. Etkisi tam olarak bilinmemektedir. RA'da etkinliği D-penisilamin ve altın tuzlarına eşdeğerdir. Klinik ve laboratuvar iyileşmenin yanısıra erozyon oluşumunu da yavaşlattığı görülmüştür. Etki tedaviden bir iki ay sonra görülmeye başlar. 500 mg'lık tabletleri vardır. Tedavi edici doz 1-2gr'dır. Kombine tedavide yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır. GiS şikayetleri ve deri döküntüsü yapabilir. Kemik iliğini baskılayabilir. İlaç kesilince düzelen azospermi yapabilir(56,57).

5.Kortikosteroidler:Kortikosteroidler(KS) 1950 den beri kullanılmakta olup bu ilaçlara çok iyi sonuç veren hastalar vardır. Antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Hücre içine girdikten sonra (steroid-reseptör kompleksi) DNA'ya bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu uyarır. Lipokortin B transkripsiyonu uyarılan proteinlerdendir. Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. Ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisi azaltır. Böylece birkaç saat-birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. Aktif RA'lı hastalarda düşük doz KS tedavisi(15 mg/gün prednisolon) inflamasyona bağlı semptom ve bulguların baskılanması kısa ve orta vadede plasebo ve NSAID'lere göre üstündür. Aktif RA'da doz arttırılabilir, gerektiğinde pulse steroid tedavisi verilebilir. Ancak kronik kullanımda çok fazla yan etkileri olduğundan (tüm vücut sistemlerini etkileyen) hastayı kontrol altında tutan en düşük doz verilmelidir. Hastalara tuzsuz diyet önerilmeli ve mide koruyucu tedavi verilmelidir. 3 aydan fazla kullanan hastalara Ca ve D vitamini desteği yapılmalıdır. 6 aydan sonra alendronat eklenmelidir. İlaç başlanmadan önce eşlik eden başka hastalıkların olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır(58,59,60).

Diğer ilaçlar:

RA'da kullanılan başka ilaçlar da vardır. Ancak ülkemizde bu ilaçların çoğu üretilmemektedir ve hastaların temin etmesi oldukça zordur. Bunların bir kısmında yeterli klinik deneyim yoktur, bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Bir kısmı da hastane şartlarında kontrollü verilecek ilaçlardır.

a.Azotiyopirin:Purin analogu olup DNA sentezini engeller ve lenfosit çoğalmasını baskılar. İmmünesupresif etkisi yanında antiinflatuvar etkisi de vardır. Karaciğerde aktif metaboliti olan 6-merkaptopurine dönüşerek etki eder. İdrarla atılır. Romatoid artritte diğer uzun etkili ilaçlar kadar etkilidir. Önemli kemik iliği yan etkileri vardır. Düzenli kontrol gerekir(54).

b.Altın preparatları:Ülkemizde bulunmayan bu ilaçların anti mikrobiyal, iltihabi supresyon ve enzim inhibisyonu gibi etkileri vardır. Klinik ve laboratuvar iyileşmeye ek olarak radyolojik iyileşmeyi de sağlar. GİS, dermatolojik, kemik iliği ve nefrotoksik yan etkileri vardır(53,56).

c.Leflunamid:RA tedavisi için geliştirilmiş pirimidin sentez inhibitörü olan yeni bir immunomodulator ilacıdır. Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bu yolla RA patogeneğinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler. Leflunamid oral alımından sonra enterohepatik sirkulasyonla aktif metabolite dönüşür. Kararlı plazma düzeyi için 2-3 hafta gerektiğinden başlangıçta yükleme dozu verilir. Kullanımı sırasında belirli aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilir. Kombine tedavide kullanılabilir. Diğer DMARD'lar ile kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir(61,62).

d.Anakinra:Amerika'da FDA tarafından diğer DMARD'lara cevap vermeyen ve ağır bir seyir gösteren hastalar için onaylanmış rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Tek başına veya MTX ile kombine kullanılabilir. Günde tek doz subkutan enjeksiyon olarak kullanılır(63).

e.Siklosporin:Tolypocladium inflatum Gams. Adlı fungusdan elde edilen 11 amino asitli siklik bir polipeptittir. İmmünesupresif bir ilaçtır. DNA sentezini bozarak T lenfositlerini selektif bir şekilde inhibe eder. RA'da diğer ilaçlara cevap vermemiş dirençli hastalarda kullanılır. Yapılan çalışmalarda DMARD'lar kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Yan etkileri fazla olduğundan ilk tercih ilaçlar arasında değildir(64,65).

f.Biyolojik ajanlar:RA etyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve biyoteknolojideki gelişmeler sonucu RA tedavisi için biyolojik ajanların kullanımı yönünde önemli gelişmeler olmuştur. RA'da kullanılabilecek biyolojik ajanlar; hücresel işlevlerin baskılanması, sitokin/reseptör işlevlerinin baskılanması, İmmün cevabın TH1'den TH2'ye çevrilmesi, üç moleküllü kompleksin (TCR/peptid/MHC) inhibisyonu, apapitoz/büyüme faktörü ile ilgili tedaviler olarak kısaca bahsedilebilir (66).

Tümör Nekrotize Edici Faktör (TNF) Alfa İnhibitörleri:

a. Adalimumab

- b. Etanercept
- c. İnfliximab
- d. Abatacept
- e. Golimumab

2012 ACR/EULAR'ın RADaki tedavi önerileri;

Romatoid artritte farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi önerileri:

Ana Prensipler

A. Romatoid artrit hastalarının tedavisinden temel olarak sorumlu olan, romatizmal hastalıklarda deneyimli uzman hekimlerdir. Ülkemiz için bu hekimler, Romatoloji ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanlarıdır.

B. Romatoid artritli hastaların tedavisi, farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemleri içermelidir. Tedavi her hasta için bireysel olarak planlanmalıdır.

C. Romatoid artritli hastaların tedavisi mevcut şartlarda en iyi tedavi seçenekleriyle yürütülmelidir. Tedavi kararının, hasta ve ilgili uzman hekim tarafından birlikte alınması gereklidir.

D. Romatoid artritli hastalara ve yakınlarına hastalık hakkında bilgi ve eğitim verilmeli, hastaların sosyal destek almaları sağlanmalıdır.

E. Romatoid artrit, farmakolojik ajanların üretim ve non farmakolojik ajanların hizmet maliyetleri düşünüldüğünde pahalı bir hastalıktır. Bu durum tedaviyi uygulayan uzman hekim ve ekip tarafından dikkate alınmalı, sağlık harcamaları ve Sosyal Güvenlik Kurumlarının ülkelere göre değişebilen kriterleri de dikkate alınarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Romatoid Artrit Tedavisinde Genel Öneriler

1. Romatoid artrit tanısı konur konmaz sentetik DMARD tedavisi başlanmalıdır.
2. Her hastada mümkün olan en kısa sürede remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmak hedeflenmelidir. Bu hedeflere ulaşmaya kadar hastalar 1-3 ay aralıklarla sıkı bir şekilde izlenmelidir.
3. Monoterapi için seçilecek ilk sentetik DMARD MTX olmalıdır. Kontrendikasyon ya da intolerans olmadıkça hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisi kapsamında MTX'in oral ya da enjektabl formlarında gerektiğinde maksimum tolere edilebilen doza çıkılmalıdır.

4. MTX'in kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda ilk tedavi stratejisinin parçası olması gereken ilaclar Leflunomid veya Sulfasalazindir. Ilımlı hastalığı olan hastalarda antimalaryal ilaclar kullanılabilir.
5. DMARD kullanmamış hastalarda GK ilavesi dikkate alınmaksızın, sentetik DMARD monoterapisi veya hastanın takip özelliklerine göre sentetik DMARD kombinasyon tedavileri uygulanmalıdır.
6. İnflamasyonu daha hızlı baskılamak amacıyla düşük ve orta doz GK'ler, sentetik DMARD monoterapisine veya kombinasyon terapisine ilave edilir. Kısa süreli başlangıç tedavisi olarak fayda sağlar, ancak mümkün olduğu kadar hızla azaltılmalıdır.
7. İlk DMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılamadığında ve kötü prognostik faktörlerin varlığında biyolojik ajanların ilave edilmesi düşünülebilir. Eğer kötü prognostik faktörler yoksa başka bir sentetik DMARD stratejisine geçilmelidir.
8. Mevcut uygulamada ilk tercih edilebilecek biyolojik ajanlar, TNF- α inhibitörleridir (adalimumab, etanercept, infliximab) ve MTX ile kombine kullanılmalıdır.
9. İlk TNF inhibitorunun başarısız olduğu hastalarda, başka bir TNF inhibitoru, rituximab veya tocilizumab kullanılmalıdır.
10. Biyolojik ajan ve sentetik DMARD'lara refrakter, şiddetli RA olgularında azatiopurin, siklosporin A(veya istisnai durumlarda siklofosfamid) gibi sentetik DMARD'ların da kullanılması düşünülebilir. Ancak ciddi toksisite profilleri göz önünde bulundurulmalıdır.
11. Yoğun tedavi stratejileri kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda daha fazla kazanç sağlasa da tüm hastalar için düşünölmelidir.
12. Biyolojik DMARD, sentetik DMARD ve GK kullanan bir hasta eğer remisyonda ise, önce GK'ler azaltılarak kesilmeli, remisyonun devamı halinde biyolojik DMARD'ların azaltılması ve kesilmesi planlanmalıdır. Ancak sentetik DMARD'lara bu süreçte aynı dozda devam edilmelidir.
13. Kalıcı uzun süreli remisyon sağlanan hastalarda sentetik DMARD dozlarının ayarlanması hasta ve doktorun karşılıklı vereceği karar ile düşünölebilir.
14. Tedavi düzenlenirken; yapısal hasarın ilerlemesi, eşlik eden hastalıklar ve güvenlik konuları gibi hastalık aktivitesinden farklı faktörler de dikkate alınmalıdır.
15. Monoartritte eklem içi lokal kortikosteroid uygulamaları yapılabilir.
16. Romatoid artritte hastaya özel planlanan egzersizler, yardımcı ve adaptif cihazlar, koruyucu veya düzeltici ortezler, fizik tedavi modaliteleri, balneoterapi, spa terapisi ve hidroterapi uygulamaları non farmakolojik tedaviler olarak kullanılmalıdır.

Romatoid artritli hastaların tedavisi, farmakolojik ve non farmakolojik yöntemleri içermelidir. Tedavi her hasta için bireysel olarak planlanmalıdır. Romatoid artrit tanısı konur konmaz sentetik DMARD tedavisi başlanmalıdır. Romatoid artrit disabilite ve erken ölüm riski olan bir hastalıktır. Romatoid artritin farmakolojik tedavisinde temel yaklaşım, eklem hasarına neden olabilecek sinovitin olabildiğince erken önlenmesidir. DMARD tedavisinin hastalığın başlangıcından hemen sonra başlanması daha geç başlanmasına göre daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Sentetik DMARD'ların semptomları, artiküler bulguları ve fiziksel fonksiyonu düzelttiği ve radyolojik progresyonu geriletmediği bilinmektedir. Biyolojik Ajanların da erken tedavide etkinlikleri bilinmekle birlikte kullanım maliyetlerinin daha yüksek olması ilk tercih edilen DMARD'ların sentetik DMARD'lar olmasına neden olmaktadır. Romatoid artrit tedavi önerilerinin yer aldığı pek çok makalede(EULAR, ACR, İsveç, gibi) RA tanısı konur konmaz bir sentetik DMARD başlanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Monoterapi için seçilecek ilk sentetik DMARD metotreksat(MTX) olmalıdır. Kontrendikasyon ya da intolerans olmadıkça hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisi kapsamında MTX'in oral ya da enjektabl formlarında gerektiğinde maksimum tolere edilebilen doza çıkılmalıdır. DMARD kombinasyonu genellikle MTX monoterapisine etkisizlik durumunda ikinci adım olarak kullanılmaktadır. MTX'in diğer DMARD'larla kombine kullanımında etkinliğin arttığı ve yan etki profilinin de çok etkilenmediği gözlenmiştir. Kullanım şekli oral ve subkutan olabilmektedir. Subkutan kullanımı oral kullanımına göre etkinlik ve yan etki açısından daha üstün bulunmuştur. Metotreksat 7.5-30mg haftalık dozlarda kullanılmasına rağmen en sık kullanımı 7.5-25 mg/hafta şeklindedir. Anti-tümör nekrozis faktör(Anti TNF) ilaçlar ve diğer biyolojik ajanlarla birlikte kullanımında etkinliği artmaktadır. Bu nedenle biyolojik ajanların pek çoğu ile kombine kullanımı FDA tarafından önerilmiştir. Ayrıca biyolojik ajanlarla kombine kullanımında o ilaca ait otoantikor oluşumunu da azaltmaktadır.

Leflunomide sıklıkla MTX'den sonra ilk secenek DMARD olarak kullanılır. Romatoid artritli hastaların tedavisinde monoterapi veya MTX ile kombinasyonda etkilidir ve iyi tolere edilir. RA tedavisinde MTX ile karşılaştırılabilir bir etkinliğe sahiptir, etkinliği biyolojik ilaçlarla kombine kullanımında da gösterilmiş ve güvenliği düzenli kontroller ile birlikte ispatlanmıştır(67). Rituximab ile kullanımının MTX/Rituximab kullanımına göre olası üstün olduğunu gösterir yeni bir veri de vardır. Radyolojik progresyon plaseboya göre azalttığı ancak MTX ve sulfasalazine göre bir fark göstermediği bildirilmiştir. Leflunomide kullanan hastaların fonksiyonlarında ve

sağlık değerlendirme anket(HAQ; Health Assessment Questionnaire) değerlerinde plaseboya göre anlamlı düzeltilmeler olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da MTX, Leflunomide ve sulfasalazin ile fiziksel fonksiyonlarda düzeltilme sağlandığı ve bunun 24 ay devam ettiğı belirlenmiştir.

Sulfasalazin plasebo kontrollü çalışmalarda RA'da etkinliğı kanıtlanmış bir ilaçtır. Sulfalazinin, değışik klinik çalışmalarda penisillamin, hidroksiklorokin(HK) veya oral ya da parenteral altına benzer şekilde hastalık parametrelerinde düzeltilme yaptığı ve karşılaştırmalı meta analiz çalışmalarda daha etkili DMARD'lar arasında yer aldığı gösterilmiştir. Sulfasalazin kullanımı RA'da radyolojik progresyonu da yavaşlatmaktadır.

Klorokin(K) ve hidroksiklorokin(HK) RA tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçlardır. Hidroksiklorokin, K ile karşılaştırıldığında daha az toksik olduğı için etkinliğinin daha az olmasına rağmen RA'da daha fazla tercih edilmektedir. Hidroksiklorokin, plasebo ile HK'nin karşılaştırıldığı dört çalışmayı değerlendiren bir sistematik analizde plaseboya göre RA'da etkili bulunmuştur. Etkinliğinin orta düzeyde olduğı, ancak düşük toksisite profili ile RA tedavisinde düşünülmesi gerektiğı vurgulanmıştır. Kombinasyon tedavilerinde sık olarak kullanılan bir ilaçtır ve başarılı sonuçları vardır. Ülkemizde HK özellikle hafif aktivite gösteren, kötü prognoz kriterlerine sahip olmayan RA'lı hastalarda ilk basamakta tercih edilebilmektedir.

Oral ve parenteral altın EULAR önerilerinde yer almasına rağmen MTX'in yaygın kullanımı nedeniyle ülkemizde pek kullanılmayan bir ilaçtır.

İnflamasyonu daha hızlı baskılamak amacıyla düşük ve orta doz KS'ler, sentetik DMARD monoterapisine veya kombinasyon terapisine ilave edilebilir. Kısa süreli başlangıç tedavisi olarak fayda sağlar, ancak mümkün olduğı kadar hızla azaltılmalıdır. RA'da GK tedavisi genelde düşük doz ve kombinasyon tedavileri içinde kullanılmaktadır. Aktif RA'da 10 mg ve altındaki KS dozu semptomları iyileştirmede oldukça etkindir. Ancak, pek çok hasta, bu ilacın uzun süre kullanımına fonksiyonel bağımlı hale gelmektedir.

İlk DMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşamadığında ve kötü prognostik faktörlerin varlığında biyolojik DMARD'ların ilave edilmesi düşünülebilir. Eğer kötü prognostik faktörler yoksa başka bir sentetik DMARD stratejisine geçilmelidir. Erken RA'da biyolojik DMARD'lar sentetik DMARD'lar ile karşılaştırıldıklarında hastalık aktivitesi üzerinde daha hızlı bir etkiye sahiptirler ve biyolojikler monoterapi ve daha çok MTX ile kombine kullanıldıklarında radyolojik progresyonu daha etkili bir şekilde

durdururlar. Erken RA'lı hastalarda temel radyolojik skorlama, şiş eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein(CRP) ve siklik peptid içeren sitrulin antikörlerinin(anti-CCP; cyclic citrullinated peptide) varlığı dikkate alınarak hangi hastanın hızlı bir hastalık progresyonu ve eklem destrüksiyonu gösterebileceği tahmin edilebilir.

Mevcut uygulamada ilk tercih edilebilecek biyolojik ajanlar, TNF-alfa inhibitörleridir (adalimumab, etanercept, infliximab) ve MTX ile kombine kullanılmalıdır. Tümör nekroz faktör alfa(α) orijinal olarak 1970'li yıllarda tanımlanan ve RA'nın patogeneğinde merkezi bir rol üstlenen pro-inflamatuvar bir sitokindir. TNF- α 'ya yönelik yapılan monoklonal antikörler RA'da klasik DMARD'lardan sonra kullanılan ilk biyolojik ajan olma özelliğini taşır. 1998 yılında Maini ve ark. yaptıkları Faz II çalışmada anti-TNF tedaviyi MTX ile ve MTX vermeden çalışmışlardır. Bu çalışma infliximab için tedavi protokolü oluşmasını sağlamıştır. Akabinde, Moreland ve ark.nın etanercept kullanımı ile ilgili Faz II çalışmaları yayınlanmış ve etanerceptin RA'lı hastalarda hızlı belirgin ve devam eden etkinliğe sahip güvenli bir ilaç olduğunu bildirilmiştir.

ASPIRE çalışması MTX'e göre infliximabın üstünlüğünü göstermiştir. Etanercept ile hastalıkları aktif seyreden ve MTX kullanan RA'lı hastalar üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ACR 20 yanıtına ulaşma oranının etanercept ve metotreksat grubunda %70, plasebo grubunda ise %27 olduğu saptanmıştır.

TEMPO(Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) çalışmasında ise MTX ile kombinasyon tedavisi alan hastaların hem klinik yanıt hem de radyolojik yanıtlarının daha iyi olduğu bildirilmiştir.

Adalimumab insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. RA'da etkinliği ARMADA (Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate) ve PREMIER çalışmaları ile araştırılmış ve monoterapi olarak MTX'den daha etkin ve MTX ile kombinasyonu ise monoterapiden daha üstün bulunmuştur. Bu üç anti-TNF ajanın özelliği RA'da etkinliği ve üstünlüğü ispatlanmış ve RA tedavisinde FDA tarafından onay almış ve piyasaya sürülmüş ilk ilaçlar olmasından kaynaklanmaktadır. Etkinlikleri bu güne kadar yapılan pek çok çalışmada ispatlanmıştır. Türkiye'de Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) geri ödemesine giren ilaçlar olmaları da kullanımlarını kolaylaştırmaktadır.

Henüz RA tedavisinde kullanılan diğer biyolojik ilaçların anti-TNF ile karşılaştırıldıkları ve üstünlüklerinin gösterildiği bir çalışma yoktur. Bu nedenle sentetik DMARD'lardan sonra kullanılacak ilk biyolojik ajanın anti-TNF ilaçlar olması gerekmektedir.

RA tedavisinde anti-TNF ilaçlarla başlayan biyolojik tedaviler yeni ilaçların bu hastalıktaki tedavi başarılarıyla yıllar içinde yelpazesini genişletmiştir. Bugün için rituximab, abatacept ve tocilizumab da RA tedavisinde etkinliğini ispatlamıştır.

Yoğun tedavi stratejileri kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda daha fazla fayda sağlasa da, tüm hastalar için düşünülmelidir. Romatoid artritte prognostik faktörler olarak bilinen radyolojik skorlama, şiş eklem sayısı, ESH, CRP ve anti-CCP düzeylerinde başlangıçta yüksek değerlerin bulunması, kadın cinsiyet, fonksiyonel durumun bozukluğu gibi durumlar hastalığın hızlı ilerleyip daha yıkıcı olacağını düşündürebilir. Bu hastalarda başlangıçtan itibaren yoğun tedavi stratejilerinin uygulanması önerilmektedir.

Yoğun tedavi stratejileri denince, DMARD ilaçların anti-TNF ajanlarla birlikte kullanılması, akla gelmektedir.

RA tedavisinde ana hedefler erken tanı ve erken agresif tedavi başlanması ile eklem hasarının ve geri dönüşümsüz disabilitenin engellenmesidir. Yapılan çalışmalar Anti-TNF ajanların MTX veya leflunamid gibi DMARD'larla beraber kullanımının remisyon oranlarını artırdığı ve eklem yıkımı ile hastalık aktivesini azalttığını göstermektedir. Kauppi ve ark.nın çalışmasında yoğun DMARD tedavilerinin morbidite ve mortalitede önemli olan atlantoaksiyal subluksasyon gibi komplikasyonları da önleyebileceği bildirilmiştir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda biyolojiklerin klinik olarak sentetik DMARD'lardan daha etkili olduğunu kesin olarak nitelendirmenin doğru olmayacağı ileri sürülmektedir. Bu açıdan bakıldığında yoğun tedavi olarak nitelendirebileceğimiz kortikosteroidlerle birlikte ikili veya üçlü DMARD kullanımı ya da DMARD'la beraber anti TNF ajan kullanımının tüm aktif veya fırsat penceresi dönemindeki hastalarda uygulanması önerilmektedir.

ACR 2008 biyolojik ve biyolojik olmayan DMARD kullanım kılavuzuna göre de ikili MTX + HCQ veya MTX + LEF veya HCQ+ SLZ kombinasyonlar; orta veya yüksek hastalık aktivitesinde prognostik faktörlerden bağımsız olarak RA'lı hastalarda önerilmektedir. Yine aynı klavuzda MTX + SLZ + HCQ yüksek hastalık aktivitesinde prognostik faktörler dikkate alınmadan önerilmektedir. Ancak literatürdeki çalışmaları

dikkate alarak DMARD ve anti-TNF kombinasyonunun, etkinlik/maliyet açısından daha dirençli hastalara saklanması gerektiği vurgulanmaktadır. Zaten ülkemizdeki geri ödeme sistemi erken dönemde bu kombinasyon tedavisini onaylamamaktadır.

Bunun dışında kortikosteroidlerle beraber çoklu DMARD kullanımı gibi yoğun tedaviler, erken agresif tedavi çerçevesinde, hastalık aktivitesi yüksek olan tüm hastalarda hastanın prognostik faktörleri dikkate alınmadan düşünülmelidir.

Yapılan meta analizlerde DMARD tedavilerinin remisyona giren hastalarda kesilmesi veya dozlarının azaltılmasının, hastalık aktivitesinde artış riski ve hastalık gidişatının bozulması ile birlikte olduğu bildirilmektedir. Yakın zamanda yayınlanan BeST çalışmasının son verilerine göre ise remisyonda iken DMARD ilaçları azaltılan RA'lı hastaların %46'sında relaps nedeniyle tekrar DMARD başlanması gerektiği, ancak sıkı takip ile ilaçsız dönemde bu hastalarda radyolojik progresyonun tespit edilmediği bildirilmektedir.

İlerlemiş RA'lı hastalarda DMARD kombinasyon tedavileri ile remisyon elde edilmişse ilaçlara ve dozlarına aynı şekilde devam edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yoğun tedavi ve sıkı kontrol uygulanan hastalarda doz azaltımı ve ilaç kesilmesi gibi modifikasyonların yapılabileceği ancak bu konuda kanıta dayalı veriler olmadığı için, bunun önerilmediği bildirilmektedir. Bu konuda dikkate alınması gereken en önemli nokta remisyon durumunun süresidir. Persistan remisyon yani en az 12 ay remisyonun devam etmesi durumunda sentetik veya biyolojik DMARD dozlarında azaltma yapılabilir. Ancak öncelikle yan etkiler açısından daha riskli olan kortikosteroidlerin kesilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Daha sonra biyolojik ajanlarda, yavaşça, uygulama sıklıklarını azaltarak doz azaltımının yapılması ve ilaçların kesilmesi düşünülmelidir.

BeST çalışmasının beş yıllık sonuçlarına göre erken dönemde biyolojik ajan kullanımıyla hastaların %48'inde remisyon sağlandığı ve %19'unda bu remisyon halinin biyolojik ajanın kesilmesinden sonra devam ettiği bildirilmektedir. BeST çalışmasının başka bir kolunda ise, infliximab kullanan hastalarda altı aydır devam eden düşük hastalık aktivitesi nedeniyle biyolojik ajan kesilmiş ve yaklaşık %52 hastada remisyonun devam ettiği gözlenmiştir. Hastalığı aktifleşen hastalarda infliximab tedavisine tekrar başlanması ile %84 hastada düşük hastalık aktivitesine tekrar ulaşılmış ve bu dönemlerde radyolojik progresyonun artmadığı belirlenmiştir.

Remisyona giren hastalarda biyolojik ajan doz aralığının ne şekilde artırılması veya bu ilaçların ne şekilde kesilmesi ile ilgili literatürde kesin bilgiler yoktur. Ancak

önemli olan biyolojik ajan uygulamalarında doz sıklığını azaltırken, hastalığın aktifleşmemesi için DMARD tedavilerine aynı dozda devam edilmesi ve hastanın takiplerinin sık olarak yapılmasıdır.

Tedavi düzenlenirken; yapısal hasarın ilerlemesi, eşlik eden hastalıklar ve güvenlik konuları gibi farklı faktörler de dikkate alınmalıdır. RA'lı hastalarda disabilite sadece hastalık aktivitesi ile değil, kardiyovasküler hastalık, lenfoma gibi eşlik eden hastalıklar veya ekstraartiküler tutulumlara da bağlı olabilir. Hastalık modifiye edici ilaçlar ve özellikle biyolojik ajanlar, immun sistemi baskılayan, enfeksiyon ve kanserlere yatkınlığı artırabilen ilaçlardır. Yan etkiler nadir de olsa hayatı tehdit edecek boyutta ciddi olabilmektedir. RA'lı hastalarda DMARD ve biyolojik ajan kullanımıyla ilgili öneri derlemelerinde etkinlik kadar güvenliğin de dikkate alınması gerektiği vurgulanmaktadır.

RA'lı hastalarda yapısal hasarın ilerlemesi ESR, CRP, anti CCP düzeyleri ile kadın cinsiyet gibi faktörlere bağlıdır. ACR ve EULAR RA tedavi rehberlerinde, DMARD ve biyolojik ajan kullanımında güvenlik ve maliyet gibi faktörlere dikkat edilerek ilaç düzenlemesi yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

İlaçlara başlanmadan önce her hastanın detaylı değerlendirilmesi, ilaca göre önerilen başlangıç ölçümlerin ve taramaların yapılması, dikkat edilmesi gereken noktalar ve kontrendike durumların belirlenmesi, toksisite takibinde ise yine algoritmalara göre gerekli incelemelerin gerçekleştirilmesi önemle vurgulanmaktadır. Örneğin biyolojik ajan kullanımından önce mutlaka tüberküloz ve hepatit taramaları yapılmalı, kontrendike durumlar belirlenmeli ve gerekli hastalara ilaç başlanmadan profilaksi uygulanmalıdır. Yine tüm biyolojik ajan tedavisi adayı hastalar lenfoproliferatif, demyelinizan ve kalp hastalıkları açısından detaylı olarak değerlendirilmelidir. Takiplerde de özellikle enfeksiyonlar ve malignansiler dikkatli izlenmelidir. Aynı şekilde kortikosteroid ve DMARD'lara başlanmadan önce de detaylı öykü ve fizik muayene sonrası, gerekli incelenmeler tamamlanmalıdır.

2.ANKİLOZAN SPONDİLİT(AS)

Ankilozan Spondilit(AS); aksiyel iskeleti, entezisleri ve bazen periferik eklemleri etkileyen, spondilartropati ailesine mensup, etiyolojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Seronegatif spondiloartropatilerin prototipidir[2].

Epidemiyoloji

Spondiloartritlerin genel popülasyondaki prevalansı halen belirsizdir. Tüm spektrumu içeren çalışmalar oldukça azdır ve hatta sıkça çalışılan AS prevalansı dahi bazı popülasyonlarda iyi bilinmemektedir. Daha yüksek rakamlar bildirilmekle birlikte, en iyi tahminler spesifik popülasyonlarda prevalansın %0.1 ile %1 arasında değiştiği yönündedir. Genel olarak AS prevalansı o toplumdaki HLA B27 allel sıklığıyla da ilişkilidir. Tüm çalışmalar artmış erkek:kadın oranı bildirmekte ve en iyi tahminle bu oranın yaklaşık 2-3:1 olduğu düşünülmektedir[68]. Ülkemizdeki AS prevalansı %0.49'dur[69].

Genetik

Etiyopatogeneizde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. B27 genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının % 90-95'inde pozitifdir[70]. HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, b2-mikroglobulin ile birlikte 3 moleküllü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır[71]. Major histokompatibilite (MHC) genlerinin yer aldığı 6. kromozom üzerinde B27 dışında, beyazlarda B60 ve Japonlarda B39'un hastalık ile ilişkisi saptanmıştır[72,73]. Sardinya'daki B27(-) AS'li olgularda MICA-A4 sıklığı artmıştır[74].

Etiyoloji ve patogeneiz

Ankilozan spondilit'in etiyojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan güçlü ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici bazı çevresel faktörlere karşı oluşan immün yanıtlar sonucu meydana geldiğini düşündürmektedir[2]. AS'li hastalarda HLA-B27 sıklığı % 90-95 iken, HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS prevelansı % 2-5'tir. HLA-B27 pozitif olan AS'li hastaların HLA-B27 pozitif olan birinci derece akrabalarında ise hastalık % 10-30 oranında görülmektedir[75].

Genellikle en erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemden görülür. Subkondral kemik plağında düzensizliği takiben kemikte yüzeysel erozyon ve fokal skleroz gelişir. Erozyonunun ilerlemesiyle eklem aralığında yalancı genişlemeler (*pseudo-widening*) görülür. Zaman içerisinde fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme, ossifikasyon ve son olarak ankiloz gelişir. Klasik olarak sakroiliit bilateral ve simetrikdir. Sakroiliak eklem tutulumunu takiben genellikle lumbal bölgeden başlayarak yukarı doğru ilerleyen vertebra tutulumu gerçekleşir. Diskovertebral bileşkenin anterior kısmında inflamasyon sonucu oluşan 'osteit' ilk bulgudur. Vertebra korpusunun anterosuperior ve inferiorunda oluşan fokal kemik erozyonu kareleşmeye yol açar ve bu erozyon sonrası gelişen reaktif skleroz parlak bir görünüme (*Romanus lezyonu*) neden olur. Anulus fibrosusun superfisiyal tabakasındaki inflamasyon sonrası gelişen ossifikasyon sonucu anterolateral kısımda belirgin olmak üzere '*sindesmofit*' adı verilen vertikal kemik köprüleri oluşur. Tipik olarak sindesmofitler bilateral, simetrik ve marjinaldir. Eş zamanlı inflamatuvar değişiklikler apofiziyel eklemlerde ankiloza ve bazı spinal ligamanların ossifikasyonuna neden olur. Vertebral kolonun tam füzyonuyla "bambu kamışı" görünümü ortaya çıkar. Uzun süreli AS'te motilitede azalma sonucu spinal osteoporoz görülür[71].

Tanı Kriterleri

Tanı için 1961 Roma, 1966 New York ve son olarak 1984 Modifiye New York kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3)

Tablo 2.1 ROMA (1961) Tanı Kriterleri

Klinik kriterler

- 1.Üç aydan daha uzun süre var olan ve istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluğu
- 2.Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
- 3.Lomber omurgada hareket kısıtlılığı
- 4.Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık
- 5.İritis veya sekelinin öyküsü veya bulgusu

Radyolojik kriterler

- 6.Bilateral AS'e özgü sakroiliyak eklem değişiklikleri(Sakroiliyak eklemlerin bilateral osteoartritik değişiklikleri hariç)

Tablo 2.2 NEW YORK(1966) Tanı Kriterleri

TANI

- 1.Lomber omurganın her üç düzlemde anterior fleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyon hareket kısıtlılığı
- 2.Dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı
- 3.Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm veya daha az olması

Radyografi Evreleme

Normal:0, şüpheli:1, minimal sakroileit:2, orta derecede sakroileit:3, ankiloz:4

Kesin Ankilozan Spondilit

1.En az bir klinik kriterle birlikte evre 3-4 bilateral sakroileit

2.Evre 3-4 unilateral veya evre 2 bilateral sakroileitle birlikte 1 klinik kriter veya 2.

ve 3. klinik kriterler

Olası Ankilozan Spondilit

Hiçbir klinik kriter aranmaksızın evre3-4 bilateral sakroileit

Tablo 2.3 MODİFİYE NEW YORK (1984) Tanı Kriterleri

1.En az üç aydır var olan egzersizle düzelip istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı

2.Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı

3.Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması

4.Evre 2-4 bilateral sakroileit

5.Evre 3-4 unilateral sakroileit

Modifiye New York kriterleri hala altın standart olup radyografik sakroileit, unilateral

evre 3 veya bilateral evre 2, ile birlikte en az 3 ay süren inflamatuvar bel ağrısı ve bel hareketlerinde sagittal ve frontal planlarda kısıtlanma veya göğüs ekspansiyonunda azalma bulgularına dayanır[71].

Klinik Belirtiler

Bel ağrısı:AS'nin ilk bulguları adolesanlarda veya genç erişkinlerde ortaya çıkar ve değişmez bir şekilde 50 yaşın altında başlar. En karakteristik bulgu inflamatuvar bel ağrısı olup, bütün bel ağrılarının %15'ini oluşturur. Bu, künt bel ağrısı şeklindedir. Genellikle gluteal bölgelere (veya hastalar tarafından izah edildiği şekliyle kalçalara) yerleşiktir, kroniktir (üç aydan daha uzun süreli), gecenin son yarısında (saat 2-5 arasında) ve sabahın erken saatlerinde kötüleşir. En az yarım saat, çoğunlukla saatlerce devam eden sabah tutukluğu ile birlikte. Egzersiz ve aktivite ile rahatlar, istirahat ile kötüleşir ve genellikle steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ'ler) düzelir[72,73]. NSAİİ'lere 48 saat içerisinde ortaya çıkan yanıt varlığı, inflamatuvar bel ağrısı veya aksiyal spondilartropatiler için iyi bir belirleyicidir. Spondilartropatiler için

bu yanıtta duyarlık %75, özgüllük %85'tir[74]. Başlangıçta ağrı tek taraflı veya intermittent iken aslında yer değiştiren gluteal ağrı hastalığın esas bulgusudur. Genellikle birkaç ay içinde sebatlı ve iki taraflı hale gelir, bel bölgesi sertleşir ve ağrılı olur. İnflamatuvar bel ağrısının diğer özellikleri arasında, pozitif aile öyküsü ve HLA B 27 pozitifliği vardır[74].

Bazen ilk semptom, akut anterior üveit veya entezit gibi omurga dışı bölgelerden kaynaklanır. Aslında çocukluk çağında başlayan hastalıkta perifetik eklemler ve entezal bulgular daha ön plandadır. AS'li bazı hastalarda özellikle entezal bölgelerde kemik hassasiyeti yakınımlı olabilir. İlerlemiş olgularda, kadınlarda daha fazla olmak üzere boyun ağrısı ve tutukluk meydana gelir[72].

Kalça ve Omuz tutulumu:Hastaların %50'den fazlasında omuz ve kalça tutulumu meydana gelir ve bu, distal eklem tutulumundan daha siktir. Kalçalarda gittikçe ilerleyen fleksiyon deformiteleri ve sonunda eklem hasarı gelişir. Kalça eklem aralığının non-destrüktif, simetrik daralması görülür. Bu durum femur başı ile boynunun birleşme bölgesinde halka şeklinde osteofitik oluşumla birlikte görülebilir[72].

Perifetik artrit:AS'de kalçalar ve omuzlar dışında perifetik eklem tutulumu sık değildir, ancak oluştuğunda esas olarak alt ekstremitelerin eklemlerini asimetrik oligoartiküler şekilde tutar ve en sık diz eklemleri etkilenir[73].

Göğüs tutulumu:Zamanla torakal omurga tutulumu ile birlikte (kostovertebral eklemler dahil), kostosternal ve manubriosternal eklemlerde entezopatiler gelişebilir. Kostovertebral eklemlerde gelişen füzyon, göğüs ekspansiyonunda azalmaya ve restriktif tipte akciğer hastalığına yol açabilir[72].

Entezit:Entezis, tendon, bağ, eklem kapsülü ve fasiyanın kemiğe yapışma yeridir. Entezit, ligamentler, tendonlar, aponözler, annulus fibrozus ve eklem kapsülünün origo ve insersiyon bölgelerinde meydana gelen inflamasyondur ve spondilartropatilerin karakteristik bir özelliğidir[75]. AS'de inflamasyon herhangi bir entez bölgesinde gelişebilir, ancak sıklıkla alt ekstremitelerde ve özellikle Aşil tendonu ve plantar fasiyanın kalkaneusa yapışma yerlerinde oluşur. AS'deki entezis patolojisinde lokal inflamasyon, fibrozis, erozyon ve ossifikasyon vardır. Entezislere yakın bölgelerde bursit ve sinovit gelişebilir ve AS'de entezitin, eklem inflamasyonun başlangıcı olabileceği ileri sürülmüştür[75].

Eklem dışı bulgular

Üveit:Akut anterior üveit, AS ile ilişkili tipik üveiti temsil eder. AS'li hastaların %40'ında oluşur ve olguların %90'ında HLA B27 pozitifdir. Erkeklerde daha fazladır, kadınlarda, özellikle gebelikte daha sık görülür. Tek taraflıdır, ani başlar, genellikle kendini sınırlar, ancak tekrarlama eğilimindedir. Gözde kızarma, ağrı, puslu görme, gözyaşı salgısında artma, fotofobi ve miyozis olabilir. Tanı slit lamba ile doğrulanır, bu yöntem tedaviye yanıtın takibinde de kullanılır[76].

Gastrointestinal bulgular:AS'deki bağırsak inflamasyonu, Crohn hastalığındakine benzer şekilde immunolojik mekanizmalarla gelişir. Kronik inflamatuvar bağırsak lezyonları ciddi eroziv periferik ve kalça artriti geliştirmeye eğilimlidir. Aşıkâr barsak inflamasyonu gelişmesinde risk faktörleri, kronik inflamatuvar bağırsak lezyonları, serumda yüksek inflamatuvar değişkenlerin sebat etmesi ve sakroiliitin varlığında HLA B27'nin negatif olmasıdır[77].

Kalp bulguları:AS'de karakteristik kardiyak bozukluklar aortit, aort regürjitasyonu ve iletim bozuklukları olup %9 oranında görülürler ve yıllar sonra ortaya çıkarlar. Daha az sıklıkta perikardit, kardiomyopati ve mitral kapak hastalığı görülür. Kardiyak durum için HLA B 27 en önemli genetik risk faktörüdür[78].

AS'li hastalarda yaş, hastalık süresi veya periferik eklem problemlerinden bağımsız olarak, hem sistolik hem de diastolik disfonksiyon ile miyokardiyal tutulum bildirilmiştir. Mitral valvüs regürjitasyonu aortik regürjitasyondan daha az görülür. Mitral kapak yetmezliği ya anterior kapakçığın hareketliliğini bozan subaortik fibroze veya aortik regürjitasyona sekonder olarak gelişen sol ventrikül dilatasyonuna bağlıdır. Perikardit nadir bir bulgudur ve %1'den azdır[79].

Pulmoner bulgular:Akciğer parankim tutulumu sık görülmeyen, ancak henüz yeterince farkına varılmayan eklem dışı bir bulgudur. AS'de plöropulmoner tutulumun %1 olduğu tahmin edilmektedir. En sık saptanan bulgular üst loblarda fibrozis, miçetoma oluşumu ve plevral kalınlaşmadır.Torakal omurgada kostovertebral eklemlerde inflamasyon ve ankiloz sonucu gelişen füzyon, solunum fonksiyon testlerinde restriktif tipte solunum bozukluğu olarak kendini gösterir[80].

Akciğer grafisinde yaklaşık %1-2 oranında anormallikler görülür ve bunlar esas olarak düzensiz lineer veya retikülonodüler opasiteler ve kistlerdir. Üst lob fibrozisi

ilerlemeye eğilimlidir. Diğer sık bir bulgu da bilateral simetrik apikal pleural kalınlaşmadır[80].

Renal bulgular:AS'de renal tutulum sık değildir ve sekonder amiloidoz (AA tip), NSAİİ nefropatisi ve glomerülonefrit olabilir. Böbrek amiloidozu en sık görülen nedendir. Hastaların %4 ila %9'unda görülür, genellikle uzun süreli bir hastalığın komplikasyonudur ve periferik eklem tutulumu, eritrosit sedimantasyon hızı ve hipergammaglobulinemi ile ilişkilidir. Gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, IgA nefropatisi iyi tanımlanmıştır. IgA'nın AS'de hastalığın bir parçası olduğu ve ortak patolojik mekanizmaya sahip olduğu öne sürülmüştür. NSAİİ nefrotoksitesisi nefrotik sınırdaki proteinüriye yol açan interstisiyel nefrite veya akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bu bulgular daha çok yaşlılarda ilacın kullanımından haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar ve NSAİİ'nin kesilmesi ile ortadan kalkar[83].

Osteoporoz:Spondilitli hastalarda yoğun sindesmofit oluşumlardan dolayı kemik mineral yoğunluğun ölçümünün aldatıcı olarak yüksek çıkması nedeni ile, dual-enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) yerine kantitatif bilgisayarlı tomografik ölçüm önerilmektedir. Bununla birlikte uzun süreli hastalığı olan AS'li hastaların yarısından fazlasında osteoporoz veya osteopeni bildirilmiştir. DEXA'da kemik dansitesinde azalma sadece omurgada değil aynı zamanda femur boynunda da görülebilir. AS'de osteoporozun nedeni tam olarak anlaşılmış değildir. Tedavi ile ilişkili faktörler, azalmış mobilite veya azalmış fiziksel aktivite osteoporoz geliştirmekle birlikte, histolojik incelemeler osteoklast/osteoblast dengesizliğine dikkat çekmektedir. Son yıllarda vitamin D reseptör geninin kemik mineral yoğunluğu farklılaşması, kemik metabolizması ve inflamatuvar süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir[83].

Spondilodiskit ve omurga kırıkları:AS'nin sık olmayan, ancak iyi bilinen bir komplikasyonu da spondilodiskittir. Diskovertebral lezyon Anderson lezyonu olarak da isimlendirilir. Tipik olarak bu lezyonlar torakal ve lomber vertebralarda görülürler. Bazen servikal bölge de dahil birkaç seviyede tutulum olabilir. Spondilodiskitte etkilenen disk bölgesinde ağrı ve hassasiyet, en sık görülen semptomdur. Bazen hasta asemptomatik olabilir ve yıllar sonra rutin radyografik muayenede tespit edilebilir. Spondilodiskit genellikle AS'nin ileri dönemlerinde oluşur, eroziv bir olaydır ve hem mekanik faktörler ile hem de osteoporoz ile ilişkilidir. Bununla birlikte, inflamatuvar süreçte erken evrede de spondilodiskit gelişebilir[83,84].

Atlantoaksiyal sublüksasyon:AS’de spontan atlantoaksiyal sublüksasyon iyi bilinen bir komplikasyon olup, %2 oranında görülür[84].

Nörolojik bulgular:AS’de nörolojik tutulum sıklıkla omurga kırığı, atlantoaksiyal sublüksasyon veya kauda ekuina sendromu ile ilişkilidir. AS’de kauda ekuina sendromu yavaş, sinsi seyirli ve yüksek oranda dural ektazi ile karakterize olmakla birlikte, travmatik hadiselerle sekonder olarak hızlı gelişen olgular da bildirilmiştir. Kauda ekuina sendromu AS’nin geç bir bulgusu olup sıklıkla hastalığın aktivitesini kaybettiği dönemde ortaya çıkar[85].

Yorgunluk ve psikososyal bulgular:AS’li hastalarda yorgunluk sık rastlanan bir bulgudur ve daha şiddetli hastalıkla ilişkilidir. Uyku bozukluğu kadın hastaların yaklaşık %81’inde, erkek hastaların %50’sinde bildirilmiştir. Aktif hastalıkta uyku bozukluğu, gece boyunca süren ağrılarla yakından ilişkilidir. Hastaların yaklaşık üçte birinde yüksek seviyeli depresyon bulguları rapor edilmiştir. Depresyon kadınlarda daha sık görülmüştür[86].

Diğer klinik bulgular:AS’li hastalarda aynı zamanda psöriyazis veya reaktif artritlerdeki tipik deri döküntüleri görülebilir. Bazı çalışmalarda yüksek sıklıkta ürogenital infeksiyonlar, varikosel, erektile disfonksiyonun daha fazla görüldüğü bildirilmiştir[87].

Kadında AS:Kadında AS erkekteki kadar şiddetli olmayabilir ve tipik bel ağrısı olmadan izole boyun ağrısı şeklinde kendini gösterebilir. Bu durum erkeklerle karşılaştırıldığında tanıda daha fazla gecikmeye yol açabilir. Kadınlarda periferik eklem tutulumu ile birlikte omurga tutulumu daha hafif seyretmeye eğilimlidir[71].

Fizik Muayene Bulguları:AS’li bir hastanın esas fizik muayene bulgusu, bel hareketlerinin kaybıdır. Lomber bölgede fleksiyon ve ekstensiyonda kısıtlanmanın yanında göğüs ekspansiyonunda da kısıtlanma vardır. Kompresyonda veya hareketle sakroiliak eklemden ağrı saptanabilir ve bu durum hastalığın akut dönemine işaret edebilir[2]. Periferik eklemlerde de inflamasyon görülebilir. Tedavi edilmemiş şiddetli hastalıkta lomber lordoz kaybolabilir, gluteal bölgelerde atrofi, ilerlemiş kifoz gelişebilir ve boyun öne doğru eğilebilir. Kalçalarda ve dizlerde oluşan fleksiyon kontraktürleri önemli morbiditeye ve disabiliteye sebep olabilir. Sıklıkla erken dönemde

göğüs ekspansiyonunda hafif veya orta derecede kısıtlanma saptanabilir; bu, geç dönemde gelişen bir semptom olarak düşünülmemelidir[88].

Ankilozan Spondilit Değerlendirme Grubu (ASAS) tarafından özgün olarak AS'de, ancak aynı zamanda genel inflamatuvar bel ağrılarının değerlendirilmesinde yararlı olan üç fiziksel ölçüm yönteminin geçerliliği kanıtlanmış ve önerilmiştir. Schober testi, dizler bükülmeden maksimum spinal fleksiyonda spina iliaka posterior süperiorun alt kısmından yukarı doğru 10 cm'lik segmentteki artışın ölçümüdür. Erişkinde ölçülen aralık 10 cm'den 15 cm'ye çıkmalıdır. Göğüs ekspansiyonu 4. İnterkostal aralıktan geçecek şekilde bir mezura ile ölçülür. Yaş ve cinse göre bir miktar değişiklik olmakla birlikte, erişkinde normalde göğüs ekspansiyonu 5 cm'nin üzerindedir. Oksiput-duvar mesafesi ölçümü için topuklar ve kalçalar duvara değecek şekilde hasta ayakta dik durur, dizler gergindir, hastadan çenesini normal pozisyonda tutarak başını geriye götürmesi istenir. Oksiputun arka çıkıntısı ile duvar arasındaki mesafe ölçülür. Sıfırın dışındaki herhangi bir ölçüm anormal olarak değerlendirilir[88].

Diğer bir ölçüm, artan sıklıkta kullanılmaya başlayan lateral eğilmedir. Burada hasta bel ve topukları duvara karşı ayakta dik durur. Dizlerini fleksiyona getirmez ve öne eğilmez. Orta parmak ucu ile yer arasındaki mesafe ölçülür. Daha sonra hastadan dizlerini bükmeden ve topuklarını kaldırmadan yanlara eğilmesi istenir. Aynı işlem bir kez daha tekrarlanır ve aradaki fark kaydedilir. Her iki denemenin sağ ve sol için en iyi olanı kaydedilir. Sağ ve sol tarafın ortalaması nihai sonucu verir. Normal değer 10cm'nin üzerindedir[89].

Labaratuvar Bulguları

AS'de hastalık aktivitesinin değerlendirmesi ile ilişkili olarak eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) ve C-reaktif proteinin(CRP) uyumu hakkındaki veriler müphem olup, birçok çalışma CRP'nin daha yararlı olduğunu düşündürmektedir. AS'de ESH ve CRP'nin hastalık sürecini geniş anlamda temsil etmediği ve romatoid artrittekine benzer bir geçerlilik taşımadığı bildirilmiştir. Genel olarak periferik eklem tutulumu veya inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda ESH ve CRP'nin, sadece omurga tutulumu olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, normal ESH ve CRP, klinik olarak AS'yi dışlattırmaz[90].

Hafif normokrom normositer anemi saptanabilir. Şiddetli hastalıkta alkalen fosfataz yükselebilir. Yüksek serum IgA sık görülür. Sinoviyal sıvı görünüm ve sitoloji olarak herhangi bir inflamatuvar eklem hastalığından farklı değildir[2].

HLA-B27 antijeni hastaların %90'ı veya daha fazlasında pozitifdir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran artabilir. Öykü ve fizik muayenenin AS'yi düşündürdüğü , ancak radyolojik bulguların tanıyı desteklemediği durumlarda ön tanıya yardımcı olabilir. Beyaz ırktan HLA-B27 pozitif kişilerde sadece %2 oranında AS geliştiği ve hastalığı önlemenin mümkün olmadığı düşünülürse HLA-B27 testinin tanısal amaçla kullanılmasının gereksizliği anlaşılabılır[68].

Solunum fonksiyon testlerinde solunum yetersizliği bulguları saptanmaz. Göğüs kafesinin hareketliliğinin azalmasına bağlı olarak vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma , rezidüel akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artış görülür, ancak hava akım ölçümleri ve difüzyon testleri normaldir[2].

Radyolojik Görüntüleme Bulguları

AS'nin tipik radyolojik bulguları omurga yapılarında ve sakroiliak eklemlerde görülür. Sakroileit genellikle çift taraflıdır ve erken bulgulardan birisidir. Erken dönemde kırıkdağ, sinoviya ve subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorbsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Bu görüntüyü, önce kırıkdağın daha ince olduğu eklem iliak tarafında, daha sonra sakral tarafında gelişen erozyonlar izler. Zaman içerisinde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon gelişir. Sakroiliak eklemlerde tam kemik ankilozu oluşabilir[91].

Sakroileit tanısı için öncelikle ön-arka pelvis grafisi istenir, ancak pelvisin normalde var olan öne eğimi sakroiliak eklem tam olarak görüntülenmesini engelleyebileceği için her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle şüpheli durumlarda pelvisin frontal düzlemle 30°lik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve sakroiliak eklemlerin oblik grafipleri değerlendirilmelidir[91]. AS'de omurlardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Omurların normalde konkav olan yüzeylerindeki erozyon ve erozyon sonrası reaktif skleroz omurların kareleşmesine yol açar. Direkt grafide omur köşelerinin skleroz artışından kaynaklanan parlak beyaz görünümü Romanus lezyonları

olarak adlandırılır. Anulus fibrozusun ve spinal ligamanların kalsifikasyonu ile omur cisimleri arasında sindesmofit olarak adlandırılan köprüler oluşur. AS'de görülen sindesmofitler enteropatik spondilitte olduğu gibi bilateral ve simetrik olup birbirini izleyen omur cisimlerinin üst ve alt kenarları arasındadır(marjinal sindesmofitler). Sakroiliak eklemlerdeki inflamasyondan ankiloza ulaşan değişiklikler apofizer eklemlerde de oluşur ve radyografik olarak eklem aralığında düzensizlik, skleroz ve ankiloz saptanabilir. Ön-arka torakolomber grafide, çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin ankilozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm bambu kamışı görünümü, apofizer eklemlerin sklerozu, eklem ligamanlarının ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise üçlü ray belirtisi olarak adlandırılır[91].

Güncel en iyi metod, değişikliklere en duyarlı bulunan ve bu açıdan en yüksek güvenilirliği gösteren modifiye Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score'dur. Bu skor 0 ila 70 arasında toplam değer verir ve her bir vertebral ünit(komşu iki vertebra) 0 (normal), 1 (erozyon, skleroz veya kareleşme), 2 (sindesmofit) ve 3 (köprüleşen sindesmofit) ile skorlanır[92].

Radyolojik görüntüleme inflamasyonu göstermez ve inflamasyonun sonuçlarını görmek birkaç yıl alabilir. Oysa magnetik rezonans görüntüleme, entezis bölgelerinde, kemik ve sinoviyumdaki akut inflamasyona duyarlıdır. Gadolinium-DPTA ile kontrast uygulama veya yağ baskılı teknikler akut inflamasyonu gösteren en iyi yöntemlerdir. Son zamanlarda omurga ve sakroiliak eklemlerdeki akut lezyonların ölçüm skorları önerilmiştir[93].

Ankilozan Spondilitte Değerlendirme ve İzlem

ASAS kriterleri

ASAS 1995 yılında AS'nin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere bir çekirdek set oluşturmuş ve kullanıma sunmuştur[88]. Bu set değerlendirilecek alanları (domain) ve bu değerlendirmeleri yapmak üzere kullanılması önerilen ölçekleri (instruments) kapsamaktadır. ASAS grubu, sonradan, NSAİİ verilerek yapılan tedavi çalışmalarının analizi ile bu ilaçların kısa süreli semptom modifiye edici özelliklerini değerlendiren kriterler geliştirdi. Altı alan üzerinden en az beşinde %20'lik

düzelmeyi değerlendiren ASAS5/6 kriterleri önerildi. Bu altı kriterin ilk dördü ASAS20'de önerilenler olup, son iki değerlendirme alanı olarak akut faz reaktanı (CRP) ve spinal mobilité ilave edildi[94].

Bath kriterleri

ASAS çekirdek seti dışında, İngiltere'de Bath grubu tarafından geliştirilen bir dizi AS değerlendirme kriteri vardır. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), omurgadaki ağrıyı, periferik eklemleri ve entezis bölgelerini, yorgunluğun derecesini, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresini değerlendirir ve sıklıkla hastalık aktivite göstergesi olarak kullanılır[95]. Bath Ankylosing Spondylitis Function Index (BASFI), hasta tarafından doldurulan bir sorgulama indeksi olup, fonksiyonu değerlendirmek için çok sık kullanılır[96].

Prognoz

AS seyri sıklıkla önceden tahmin edilemeyen kronik bir hastalık olmakla birlikte, bazı çalışmalar başlangıç yüksek hastalık aktivitesi gösteren vakaların gelecekte de aktif seyredeceğini ortaya koymıştır[97]. Kalça tutulumunun şiddetli hastalığın bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Şiddetli hastalık sonucuyla ilgili diğer faktörler: ESH'nin 30mm/saatın üzerinde olması, NSAİİ'lere yanıtızsızlık, lomber omurga hareketlerinde kısıtlanma, sosis parmak, oligoartrit ve başlangıcın 16 yaşın altında olmasıdır. AS'li hastaların longitudinal incelemesinde deformitelerin ve disabilitenin ilk 10 yıl içerisinde oluştuğu görülmüştür[98]. Fonksiyon kayıplarının çoğu ilk 10 yıl boyunca oluşur; periferik artrit, omurgada AS'ye ait radyografik değişiklikler ve bambu omurga ile anlamlı ilişki gösterir[99].

Yaşam süresi

Genel nüfusa oranlandığında AS'li hastaların yaşam süresi azalmış olup rölatif risk 1.93'tür. Ölüm nedenleri kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, malignansi, renal yetmezlik ve pnömonidir[100].

Tedavi

Tedavide temel amaç; ağrının, halsizliğin ve katılığın giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesidir[101]. Tedavi; hastalığın tutulum şekli, eklem dışı tutulum varlığı, prognostik göstergelerin düzeyi ve eşlik eden komorbid durumlara göre planlanmalıdır. ASAS(Assessment in Spondylo Arthritis International Society) çalışma grubu ve EULAR(Avrupa Romatoloji Birliği) tedavi basamakları için 2010 yılında yeni öneriler yayınlamışlardır. Bu kılavuzda toplam 11 madde halinde tedavi yaklaşımı belirlenmiştir[102].

Ankilozan spondilitli hastaların temel tedavi prensipleri: Ankilozan spondilit değişik klinik tablolarla odaya çıkabilen potansiyel olarak ciddi bir hastalıktır. Genellikle romatoloji uzmanı tarafından koordine edilen multidisipliner tedaviye ihtiyaç gösterir.

Ankilozan spondilitli hastanın temel tedavi hedefi; sağlıkla ilgili yaşam kalitesini, semptomların ve inflamasyonun kontrolü, ilerleyici yapısal hasarın önlenmesi, fonksiyon ve sosyal katılımın korunması/normale getirilmesidir. Ankilozan spondilitli hastaların en uygun tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin birleşiminden meydana gelir.

1.Genel tedavi

Hastalığın tedavisi aşağıdakilere göre uyarlanmalıdır:

a. Hastalığın prezentasyonu (aksiyel tutulum, periferik eklem tutulumu, entezit varlığı, eklem dışı semptom ve bulgular)

b. Son semptomların derecesi, klinik bulgular, prognostik belirteçler

- Hastalık aktivitesi ve inflamasyon

- Ağrı

- Fonksiyonel kayıp

- Yapısal hasar, kalça tutulumu, spinal deformiteler

2.Hastalığı monitörize etmek: Ankilozan spondilit hastalarının izlenmesinde hastanın öyküsü, klinik parametreler, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri dikkate alınmalıdır.

3.ilaç dışı tedaviler: İlaç dışı tedavinin temel taşı ankilozan spondilitli hastanın eğitimi ve düzenli egzersiz yapmasıdır. Ev egzersizleri etkilidir. Nitelikli bir gözlemci

eşliğinde tek veya grup halinde suda veya karada yapılan fizik tedavi daha etkili olduğu için ev egzersizine tercih edilmelidir. Hasta ilişkileri ve hasta yardım grupları faydalı olabilir.

4.Eklem dışı bulgular ve komorbiditeler: Psöriyaz, üveit ve inflarnatuvar barsak hastalığı gibi ekiem dışı bulgular sık olduğu için konuyla ilgili uzmanlarla iş birliği yapılmalıdır.

5.Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):NSAİİ; ankilozan spondilitin ağrı ve sabah tutukluğu tedavisinde ilk basamak ilaçlar olarak kullanılması önerilmektedir. NSAİİ ile sürekli tedavi; persistan olarak hastalığı aktif ve semptomatik olanlarda önerilir. Kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler NSAİİ reçete edilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

6.Analjezikler: NSAİİ etkisi yetersiz kalan, kontrendike olan ve/veya zor tolere edilen hastalarda ağn kontrolü için parasetamol ve opiyoidler gibi analjeziklerin kullanımı önerilmektedir.

7.Glukokortikoidler: Lokal kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir. Sistemik kortikosteroid kullanımının aksiyel hastalıkta faydası çalışmalarda gosterilememiştir.

8.Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar: Aksiyel tutulumun tedavisinde, sülfasalazin ve metotreksat da dahil olmak üzere hiçbir hastalık seyrini değiştirici antiromatizmal ilacın etkinliği kanıtlanmamıştır. Periferik artritte ise sülfasalazin kullanımı düşünülebilir.

9.Anti-TNF tedavi: Konvansiyonel tedaviye rağmen sürekli aktif hastalığı olanlarda anti-TNF tedavi düşünülebilir. Aksiyel hastalığı olanlarda DMARD tedavisinin anti-TNF tedavisi öncesi ya da birlikte kullanımının zorunluluğunu gösteren kanıt yoktur. Aksiyel ve artiküler/entezal hastalık tablolarında değişik TNF inhibitörlerinin etkinliği arasında fark olduğunu destekleyen kanıt yoktur. Ancak eşlik eden inflamatuvar barsak hastalığı varlığında gastrointestinal etkinlikte farklar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle yanıt kaybının geliştiği hastalarda TNF bloker değişimi faydalı olabilir. Ankilozan spondilitte TNF inhibitörleri dışında diğer biyolojik ajanların kullanımına ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır.

10.Cerrahi: Total kalça protezi; inatçı ağrısı olan veya sakatlığı olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı olan hastalarda yaşa bakılmaksızın düşünülmelidir. Ciddi fonksiyon kaybına neden olan deformiteleri olan hastalarda spinal düzeltici

osteotomi düşünülebilir. Akut vertebral kırığı olan hastalarda spinal cerraha danışılmalıdır.

11.Hastalığın gidişatındaki değişiklikler: Eğer hastalığın gidişatında önemli bir değişiklik olursa inflamasyon haricindeki etmenler (örn. spinal kırık) göz önünde bulundurulmalı ve uygun değerlendirme ve görüntüleme yapılmalıdır.

Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar(NSAI):Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçların enflamatuvar bel ağrısını hızlı bir şekilde azaltıp tutukluğu giderdikleri tartışmasızdır. Bu nedenle bu ilaçlar günümüzde de 'altın standart' konumlarını halen korumaktadır. Hatta bu ilaçlar hastalığın tanısını doğrulamak için de kullanılmaktadır. Fakat hastalığın progresyonuna etkileri gösterilememiştir. Yani semptomatik iyileşme gerçekleşmesine rağmen yapısal harabiyet devam etmektedir. Gastrointestinal yan etkileri de bu ajanların kullanımlarını kısıtlamaktadır[103].

Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar(DMARD)

1.Sulfasalazin(SSZ):AS'de en çok çalışılmış ilaç olmasına rağmen etkinliği halen açık değildir. 5 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde hastalığın semptomlarını azalttığı gösterilmiş[104], aksine 2 büyük çift-kör plasebo kontrollü çalışmada SSZ önemli klinik etkinlik ortaya koyamamıştır[105]. SSZ'nin kullanımını sınırlandırabilen yan etkiler ise en sık bulantı, kusma anoreksi, epigastrik rahatsızlıktır. Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir. Daha ciddi yan etkileri toksik epidermal nekrolizis, Stevens Johnson sendromu, hepatotoksik semptomlar ve hematolojik bozukluklardır. Bu yan etkilerin çoğu ilaç kesildiğinde geri döner, nadiren kortikosteroid verilmesi gerekebilir. Erkeklerde %80 oranında görülebilen sperm anomalileri erkek fertilitasını azaltabilir ve genel olarak genç erkek popülasyonunu etkileyen bu hastalıkta sorun yaratabilir[106].

2.Metotreksat:Son yıllarda RA tedavisinde altın standart haline gelmesi AS'de de yararlı olabileceği düşüncesini akla getirmiştir. Birkaç vaka yayınında tedaviye dirençli AS vakalarında yararlı etkileri bulunmuştur[107]. Sampaio-Barros ve arkadaşlarının yaptığı açık çalışmada 34 tedaviye dirençli hastanın %53'ünde metotreksat tedavisine iyi yanıt alındığı bildirilmiştir. Araştırmacılar periferik artritli olan 18 hastadan 16'sında

tedaviye yanıt olduğunu gözleyerek metotreksatın özellikle periferik artritli olgularda etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir[108].

3.Kortikosteroid(KS) ilaçlar:AS'de fizik tedavi ve NSAI bazen ağrının ve tutukluğun tamamen ortadan kalkmasını sağlayamazlar. KS tedavisi semptomlar da hızlı bir iyileşme sağlayabilir. Ancak bu ilaçların AS'de kullanımı konusunda az sayıda çalışma vardır. Düşük doz oral kullanımının AS'de yararlı olmadığı ve yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir. SOAI'ye dirençli vakalarda iv pulse KS tedavisinin fayda sağlayabileceği bildirilmiştir[109].

4.Anti Tümör Nekrozis Faktör Alfa(anti-TNF) Tedavisi:Anti-TNF ilaçların kullanılmaya başlanmasından önce AS'li hastalarda tedavi seçenekleri sınırlıydı. Etkili bir tedavide esas olarak hasta eğitimi, fizik tedavi ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar temel alınıyordu. Anti-TNF ilaçların kullanıma girmesi ankilozan spondilit tedavisi için bir dönüm noktası olmuştur. Bu ilaçların ankilozan spondilitteki etkileri önce açık, daha sonra plasebo ve aktif kontrollü randomize çalışmalarla ve uzun süreli gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir[110-113]

İş göremezlik, morbidite ve mortalitenin çok iyi bir prediktörü olan "Health Assessment Questionnaire" skorunda minimal klinik önemi olan düşme için anti-TNF tedavi verilmesi gereken hasta sayısı [the number needed to treat (NTT)] iki olarak raporlanmıştır; bu iyi ve yeterli bir sonuç olarak değerlendirilebilir[114].

Güçlü etkilerine rağmen anti-TNF ajanların, yüksek maliyeti ve uzun dönem güvenlik verilerinin yetersizliğinden dolayı, doğru hasta seçimi yapılması çok önemlidir. Hangi hastaların anti-TNF tedavi alması gerektiği, dozu ve yan etki ve etkilerinin nasıl izlenmesi gerektiği kılavuzlarla belirlenmiştir.

ASAS (2010) kılavuzuna göre anti-TNF tedavisine geçmek için gerekli olan kriterler şunlardır:

- a. Dört haftadan uzun süren, "Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI)" skoru ≥ 4 ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olmalıdır.
- b. Hastalar en az iki steroid olmayan antiinflamatuvar ilacı en az dört hafta boyunca kullanmış olmalıdır.

- c. Periferik artriti olan hastalar en az bir lokal kortikosteroid enjeksiyonuna yanıt vermemiş olmalıdır.
- d. Periferik artrit için hastalar en az 12 hafta sülfasalazin almış olmalıdır.
- e. Enteziti olan hastalar lokal tedaviye yanıt vermemiş olmalıdır.
- f. Saf aksiyel tutulumu olan hastaların anti-TNF öncesi DMARD ile tedavi edilmesi zorunlu değildir.

Ankilozan spondilit tedavisinde kullanılan dört anti-TNF blokeri mevcuttur.

I.Adalimumab:Rekombinant insan monoklonal anti-TNF antikoru. İki haftada bir subkütan olarak uygulanmaktadır.

II.Etanersept:Rekombinant çözünür, IgG'nin Fc parçasına bağlı iki adet p75 TNF reseptörünü içeren bir insan füzyon proteinidir. 25 mg haftada iki kez veya 50 mg haftada bir kez subkütan olarak uygulanan iki formu vardır.

III.İnfliksımab:Monoklonal şimerik bir antikordur. Şimerik terimi ilacın hem insan hem de murin komponentlerini içerdiğini ifade eder ve molekülün antijen bağlayıcı parçasının VK ve VH domainleri murin ve sabit Fc domaini insana aittir. Plazmadaki TNF- α 'ya bağlanırken aynı zamanda hücre yüzeyi üzerindeki TNF- α 'ya da bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü 7-12 gündür. Ankilozan spondilitte 5 mg/kg dozda 0., 2., 6. haftalarda ve sonrasında her 6-8 haftada bir tekrarlanan infüzyonlar halinde uygulanır.

IV.Golimumab:Golimumab TNF- α aktivitesini nötralize eden insan spesifik IgG1 kappa monoklonal antikordur. Ayda bir subkütan enjeksiyon olarak uygulanır.

Ankilozan Spondilitte Anti-TNF- α Tedavi Kontrendikasyonları

- Gebelik ve laktasyon,
- Aktif infeksiyon,
- Yüksek infeksiyon riski taşıyan hastalar,
- Kronik bacak ülseri,
- Geçirilmiş tüberküloz,
- Nativ eklemde son 12 ayda geçirilmiş septik artrit,

- Protetik eklemde son 12 ayda geçirilmiş septik artrit, protez yerinde bırakılmışsa süre belirsizdir,
- Persistan veya tekrarlayıcı pulmoner infeksiyon,
- Kalıcı üriner kateter varlığı,
- Lupus ve multipl skleroz öyküsü,
- Aşağıdaki durumlar hariç malign ve premalign durumlar:
 - Bazal hücreli karsinom,
 - On yıldan uzun bir süre önce tanı konulup tedavi edilmiş malign olgular.

Anti-TNF- α Tedavinin Yan Etkileri

Bu ilaçları kullanan hastalar yan etkiler açısından dikkatli incelenmelidir. Tedavinin aşağıdaki yan etkileri bildirilmiştir[115]:

- İnfeksiyonlar,
- Malignansiler (lenfoma),
- Hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni),
- Demiyelinizan hastalıklar ve nöropati,
- Konjestif kalp hastalığında alevlenme,
- Otoantikor ve otoimmün yanıt gelişimi,
- Hipersensitivite reaksiyonları.

3.TROMBOSİTLER

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagulasyonda önemli rol oynar. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir(116). İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ve kanın pıhtılaşmasındaki rolü 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından tanımlanmıştır(117). Trombositler ışığı kıran, küçük, çekirdeksiz, ovoid ya da yuvarlak hücrelerdir. Soluk gri-mavi sitoplazmaları homojen dağılmış mor-kırmızı granüller içerir. Trombosit agregasyonundan sonra bu granüller hücrenin ortasında konsantre olurlar. Hücre zarının altında şekli sağlayan mikrotubulus şeridi vardır. Dolaşan trombositlerin hacimleri heterojendir(118). Dolaşan trombositlerin hacmi $4.85 \mu\text{m}^3$ (femtolitre), çapı $0.7 \mu\text{m}$ ve kalınlığı $0.3 \mu\text{m}$ dir(119). Anormal küçük ve büyük trombositler sadece bazı hastalık durumlarında olmasına rağmen trombosit hacmi kişiden kişiye değişir. Kandaki normal konsantrasyonları 150.000–450.000'dir(120). Elektron mikroskobu ile incelendiğinde dolaşan trombositler düzgün konturlu yassı diskler şeklinde görünür. Trombositler çekirdeksiz olmasına rağmen, elektron mikroskopisi normal hemostazı sürdürmede önemli olan organelleri içeren sitoplazmayı gösterir(121).

Elektron mikroskobik olarak 3 bölgeye ayrılırlar:

1. Periferik bölge
2. Sol jel bölgesi
3. Organel bölgesi

1.Periferik Bölge: Trombosit membranı yaklaşık 7.5 nm kalınlığında ve 3 katlı bir yapıya sahiptir. Membranın dış yüzü kabarık ve düzensiz bir yüzey örtüsü olan glikokaliks ile kaplıdır. Bu katman çeşitli protein, glikoprotein, glikolipit ve mukopolisakkaritten oluşmuştur. Glikokaliks protein ve lipidlerin üzerindeki sialik asit kalıntılarından dolayı negatif bir yüzey elektriğine sahiptir. Bu negatif elektrik dolaşan trombositlerin birbirine bağlanmasını azaltır(122). Trombosit zarı da diğer hücre zarları gibi ufak porlar ve reseptörler içerir. Madde alışverişi genellikle fagositoz yolu ile sağlanır. Zarın hemen altında, derindeki yapılarla zarı birbirine tutturarak hücre biçimini sağlayan ince mikrotubuluslar bulunur(123).

2.Sol jel bölgesi:Elektron mikroskopik incelemelerle yapısı ve görevi daha iyi anlaşılan mikrofilamentlerden oluşmuşlardır. Bu tubuler sistem aktomyozin içerir ve belli koşullarda reversibl depolimerizasyonla mikrofilamentlere ayrılır. Mikrotubulus sisteminin trombosit fagositozuna katıldığı belirtilir. Ayrıca trombositlerin depolama ve salgılama fonksiyonunda da rol aldığı düşünülmektedir(124).

3.Organel Bölgesi:Trombositlerin gerçek anlamda çekirdeği yoktur. Ancak genellikle hücrenin ortasında toplanan granüller çekirdek izlenimi verebilir. Bu bölgeye organel ya da granulomer denir(125). Mitokondri, golgi cihazı, granüller, glikojen tanecikleri ve vakuollerden oluşur. Trombositler dört ayrı granül içerirler. Bunlar alfa granüller, yoğun cisimler, lizozomlar ve mikroperoxisomlardır. Granüller içinde en sık rastlanan alfa granüllerdir. Bu oval vesiküler yapıların capları 300–500 nm'dir. Bunlar trombositte spesifik Platelet Faktor-4, Betatromboglobulin, Platelet Derive Growth Faktor, Trombospondin de dahil olmak üzere 20'nin üzerinde protein içerir. Alfa granüllerin membranında trombosit zarında olduğu gibi glikoprotein IIb ve IIIa da bulunur. Yoğun cisimler yaklaşık 200-300 nm capında, boğa gözü görüntüsünde karanlık bir sahadır. Yoğun cisimlerin içeriği adenin nükleotidler (ATP, ADP), kalsiyum, magnezyum ve serotoninidir(125). Ek olarak GTP ve GDP de içerirler(126). Agregasyon sırasında buradan salınan ADP ve serotonin sekonder agregasyonu sağlayan önemli mediatörlerdir(127,128).

Lizozomlar 175-200 nm capında küçük vesiküllerdir. Lizozomlar asit hidrolaz enzimi içeren tek trombosit granülleridir. Bunun dışında Betaheksoaminidaz, Beta gliserofosfataz içerirler(129,130). Lizozomal membran glikoprotein(LIMP-CD63) ve lizozomla ilişkili membran protein 1 ve 2 (LAMP1 ve LAMP2) aktivasyon sonrasında plazma membranına eksprese olur(131,132,133). Hemostatik cevaptan çok trombus lizisinde rolü olduğu düşünülmektedir(134). Mikroperoxisomlar trombositlerde daha az bulunan küçük granüllerdir. Diğer trombosit organelleri küçük mitokondri, glikojen granulleri, yağ doku inklüzyonları, ferritin granüllerinden(siderozomlar) ibarettir. Trombosit ribozomlarını ise mikroskopik olarak saptamak zordur(135,136). Bir zamanlar bir artefakt olabileceği düşünülmüştür. Trombositler hareketsiz partiküllerdir ve 90'dan fazla enzim içerirler. Bu hücreler sentez kapasitesine, büzüşme ve stimüle edildiğinde biyolojik olarak aktif maddeler salgılama yeteneğine sahip, metabolik donanımları olan hücrelerdir. Trombositler, kas gibi metabolik olarak büyük miktarda enerjiyi hızla harcamaya adapte olmuştur. Trombosit için başlıca enerji kaynağı

glikozdur. Glikoz plazmadan hızla alınır. Trombositler megakaryositlerden meydana gelirler. Megakaryositlerin en fazla bulunduğu yer kemik iliğidir. Bunun yanında akciğer ve dalakta da yer alırlar. Megakaryosit trombosit haline geldikten sonra çekirdeği makrofajlar tarafından fagositoz yolu ile ortadan kaldırılır. Trombositlerin %85-90'ı kemik iliğinde, %10-15 kadarı akciğerlerde yapılır(137).

Periferik kana geçen trombositlerin dolaşımdaki ömrü 8-12 gün kadardır. Sonunda RES tarafından karaciğer ve dalakta yıkılırlar. Vücutta ihtiyaç olduğu zaman megakaryosit serisi uyarılarak üretilirler(138). Trombositlerin 1/3'u dalakta depolanır. Trombositlerin yapım için uyarılmasından sonra yapılma süresi 3-7 gün kadardır. 8-12 günlük bir ömrü olan trombositin döngüsü 12-16 gün olarak kabul edilir. Normal koşullarda periferde trombosit sayısı ve trombosit kitlesi sabit tutulur(139,140).

ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH)

Trombosit volüm parametreleri 1980'lerden beri otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmada otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir. Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir(141). Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, OTH olarak ölçülür(142). Normal değeri 4,5-8,5fL(femtolitre)'dir(ortalama 6,5fL). Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir(143). Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel siklusa etkilenmez(142,143,144). Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite gösterirler(145,146,147). Artmış OTH, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler(145). OTH periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretimi bozulduğu hallerde azalır(143,147). Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler(147). Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte(144). Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagulan olarak kullanılan Etilen Diamin Tetra Asetikası(EDTA) ile ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir(144,148). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. OTH

impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, OTH 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar(148). Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile OTH 2 saat içinde %10 azalır(143,142,144). Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla OTH değişmez. 37C sıcaklıkta 3 saatte OTH %3 değişirken, oda ısısında %20 OTH artar(141). En uygun antikoagulan 0,12mol/L trisodyum sitrat 4:1 kan/sitrat karışımıdır, fakat örnek düşük konsantrasyonda 9:1(kan/sitrat) kabul edilebilir(144).

OTH'nin klinik önemi

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, OTH artar. Artmış OTH idiopatik trombositopenik purpura(ITP), preeklampsisi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış OTH, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış OTH, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. OTH, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise OTH normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur(141). Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör-4, β -tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Thompson ve arkadaşları OTH ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin tri fosfat) ve β -tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyonu, ve uyarı sonrası OTH arttıkça ATP ve β -tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermişlerdir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır(145). Böylelikle OTH tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilir(142). Trombosit volüm parametrelerinde değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önemi arz edebilir. Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir(145). Büyük trombositler, ADP, kollojen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler. Bu büyük trombositler, araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler(141,142). Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsisi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda OTH artışı olduğu gösterilmiştir(141,142).

Vasküler hastalıklarda: Trombositler, aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombüs

oluşumunda önemli rol oynarlar. Büyük, yoğun trombositler, küçük olanlardan daha aktiftir, daha fazla granül içerirler trombotik potansiyelleri daha fazladır(141,142,147,149). ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agrege olurlar, daha fazla protrombotik TXA2, serotonin, ATP salgırlar, daha fazla yoğun granül içerirler(142,145). Farklı boyuttaki trombositlerin intrinsik fonksiyonları benzerse de agregasyon ve granüller içerikleri trombositlerin boyutlarıyla ilişkilidir(149).

Akut koroner sendromda:Akut myokard infarktüsü sırasında OTH artmıştır(144,147,149). Artmış OTH akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür(150,151). Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve OTH'nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır(147). Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, OTH artmıştır, unstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, OTH'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir. Büyük ve aktif trombositler unstabil anjinada koroner arter tıkanması ile ilişkilidir(149). OTH myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra OTH'nin artışı reinfarkt riskini artırır(141,150,151,152). Kararsız anjinada da OTH yüksektir ve bu trombüs oluşumunu gösterdiğinden acil anjioplasti yapılmalıdır. Perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile OTH düzeyleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttur(153).

Sigara içiminde:Sigara içen yaşlılarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir(154). Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve OTH, sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra OTH %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan OTH ateroskleroza hızlanmasına yardımcı olur(154).

Gebelikte:OTH, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda OTH'nin 11fL'den büyük olması, preeklampsi için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında OTH sabittir(141,142,144).

Hipertansiyonda:Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler(155,156). Esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artmıştır(142).

Hiperlipidemi:Ateroskleroza ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tipIIa

ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TxA₂ üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonu azalır(157).

Serebrovasküler atakda:Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, yaşlılardaki en sık nörolojik hastalıklardır. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış OTH bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır(142,144). OTH’de her 1fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur. OTH, inmenin 6. gününde maksimum değere ulaşır, 45 günde normale döner(158).

Diyabetes mellitusta:Diyabetes mellitusda büyük trombositler mevcuttur. Megatrombositler bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumludur. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitusda OTH değişmez. Diyabetes mellitusda hemostaz pretrombotik duruma doğru kayar, mikroanjiopatik geç komplikasyonların oluşmasına yol açar(142,144). Diyabetik hastalarda OTH’nin normal popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Sıkı metabolik kontrolün diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar da mevcuttur(141,159). Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların OTH seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla OTH arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır(159,160). Çalışmalarda, diyabetes mellitusda olduğu gibi hiperkoagulabil trombositlerden, trombosit fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden çok OTH ‘deki değişikliklerden olduğu rapor edilmiştir. Komplikeasyonlu veya vasküler komplikasyonsuz diyabetes mellitusda OTH yüksek bulunmuş(160) ama glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin (HbA_{1c}) ile OTH arasında korelasyon gösterilememiştir(154,160).

Egzersiz:Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama OTH değişmez. Uzun süreli egzersizde ise OTH düşer(141).

Kullanılan ilaçların OTH'ne etkileri:Artmış OTH, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan OTH'nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların OTH üzerindeki etkileri açıklanamamıştır. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan propranolol OTH'yi artırmış, kinapriline OTH'ye etkisi olmamıştır. Esansiyel hipertansiyon monoterapide kullanılan alfa blokerler ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü (ACEİ), plazma beta tromboglobülini azaltarak trombosit fonksiyonlarını olumlu etkileyebilir, beta bloker ve kalsiyum antagonistlerinin böyle bir etkisi olmamıştır(161). Serotonine bağlı artmış OTH dokuzazosin ile azaltılabilir, tek başına OTH'ne etkili değildir(161,162). Losartan TxA₂'ye bağlı trombosit şekil değişikliğini ve trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Tip IIa hiperkolesterolemik hastalarda uzun süreli lovastatin kullanımı ile ADP'ye bağlı trombosit agregasyonu ve fibrinojen seviyeleri azalmıştır(163). Pravastatin dışında LDL aferezinin ailevi hiperkolesterolemide OTH'yi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük tuz alımının 7 günde OTH'yi düşürdüğü görülmüştür. Trombosit agregasyonunu azaltan, akut miyokard infarktüsü ve inme de tekrarlayan olayları engelleyen balık yağının OTH üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür(142).

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında:Basar ve arkadaşları inflamatuvar barsak hastalıklarında OTH çalışmışlardır. Burada hem Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığında OTH'yi düşük bulmuşlardır. Aktif Hastalarda OTH'nin hem kontrol hemde İnaktif hastalara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır(164).

Romatolojik Hastalıklarda:Literatürde OTH ve AS ile ilgili birkaç çalışma vardır. Kısacık ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS'li ve RA'lı hastalarda(n:30 AS'li hasta n:32 RA'lı hasta) OTH kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Aktif AS'li ve aktif RA'lı hastalarda OTH inaktif AS'li ve inaktif RA'lı hastalara göre daha düşük saptanmıştır(165).

Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı daha geniş bir çalışmada ise (n:68 AS'li hasta AS'li hastalarda OTH'yi yüksek bulmuştur ve tedavi ile OTH'nin düştüğünü göstermiştir(166).

Aşağıdaki Tablo 3.1’de OTH’yi arttıran ve azaltan hastalıklar değerlendirilmiştir.

Tablo 3.1:Ortalama Trombosit Hacmini Arttıran ve Azaltan Durumlar

OTH’Yİ Arttıran Durumlar	OTH’Yİ Azaltan Durumlar
Akut Koroner Sendromlar	Romatizmal Kalp Hastalığı
Akut iskemik olaylar (İnme, Geçici İstemik Atak)	Nefrotik Sendrom
Kadınlar (Preeklamsi, Hormon Replasman Tedavisi)	Kronik Böbrek Yetersizliği
Aterosklerotik hastalıklar (Koroner Arter Hastalığı, Renal Arter Stenoza)	Akut Poststreptokoksik Glomerulonefrit
Diyabet	
Hipertansiyon	
Obesite	
Hiperkolesterolemi	
İnfeksiyon (Dissemine İntravasküler	
Koagülasyon, Sepsis)	
İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	
Hematolojik Hastalıklar (Demir Eksikliği Anemisi, İdiyopatik Trombositopenik Purpura, Trombositopeni, Aplastik Anemi)	

4.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 2011-2013 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Romatoloji ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı almış ve ACR/EULAR kriterlerine göre RA tanısı almış olgulardan anti-TNF tedavi gören hastaların alınması planlandı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyalarından tedavi öncesi bakılan hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayımı, OTH, ESH(Eritrosit sedimentasyon hızı), CRP(C-reaktif Protein) değerleri bakılarak kaydedildi. Daha sonra tedaviden 6 ay sonraki değerler bakılarak tedavi öncesinde bakılan değerler ile karşılaştırıldı.

Tüm hastalarda antekubital venden içinde K₃EDTA bulunan tüplere kan alınarak hemogram tetkikleri Cell-Dyn 3700 otomatik hematoloji analizörü ile gerçekleştirildi. OTH referans aralığı 7.4–10.4 fL olarak alındı. OTH cihazda otomatik olarak hesaplanmıştır.

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

1-Modifiye Newyork Tanı Kriterlerine göre tanı alan AS ve ACR/EULAR kriterlerine göre RA tanısı almış olan ve anti-TNF kullanan hastalar(18-65 yaş)

2-Karaciğer Hastalığı olmayanlar

3-Akut Koroner Sendromu olmayanlar

4 -Böbrek Hastalığı olmayanlar

5-Ek bir sistemik hastalığı olmayanlar(pnömoni,DIC,sepsis...)

6-Myeloproliferatif Hastalığı olmayanlar

7-Malignitesi olmayanlar

8-Serebrovasküler Hastalıkları olmayanlar(akut inme...)

9-Akciğer hastalığı olmayan hastalar(Akciğer Ca,pnömoni,KOAH...)

10-Gebeliği olmayan

Hastalar çalışmaya dahil edildi.

ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLER

1-Newyork Tanı Kriterler,ne göre kesin tanı almamış şüpheli AS ve ACR/EULAR kriterlerine göre kesin tanı almamış şüpheli RA hastaları

2- AS veya RA tanılı olup anti-TNF tedavi almayan hastalar

3- Karaciğer hastalığı olanlar

4- Böbrek hastalığı olanlar

5-Akut Koroner Sendromu olanlar

6-Myeloproliferatif hastalığı olanlar

7-Ek bir sistemik enfeksiyonu olanlar(sepsis,DIC,pnomoni,...)

8-Malignitesi olanlar

9-Akciğer hastalığı olanlar(KOAH,Astım,Akciğer ca...)

10-Serebrovaskuler hastalıklar(akut inme...)

11-Trombosit sayı ve fonksiyonlarını, koagülasyon sistemini etkileyebilecek oral antikoagülan, antiagregan ve oral kontraseptif gibi ilaç alanlar

Çalışma dışı bırakıldı

Hastaların anti-TNF tedavisi öncesi ve anti-TNF tedavi aldıktan sonraki bakılmış olan değerleri karşılaştırılmıştır. Tedavi almadan önce bakılmış olan Hb, Htc, Trombosit sayısı, OTH, CRP, ESH parametreleri tedaviden en az 6 ay sonra bakılmış olan Hb, Htc, Trombosit sayısı, OTH, CRP, ESH parametreleri ile karşılaştırılmıştır.

İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz, SPSS 16.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik test olarak Student t-test, non-parametrik test olarak Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

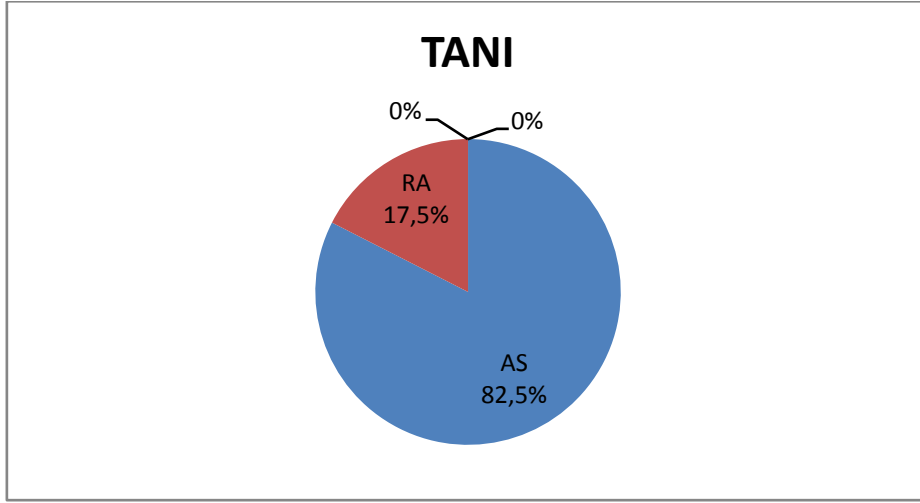
BULGULAR

Çalışmaya 14 kadın 26 erkek olam üzere toplam 40 hasta alınmış olup hastaların 7 tanesi RA tanılı 33 tanesi AS tanısına sahiptir (Tablo 4.1, Tablo 4.2). Yaş ortalaması $43,3 \pm 9,9$ yıl olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.1: Tanılara göre hasta dağılımı

		N	%
TANI	AS	33	82,5
	RA	7	17,5

Grafiksel dağılım Grafik 4.1 de gösterilmiştir.

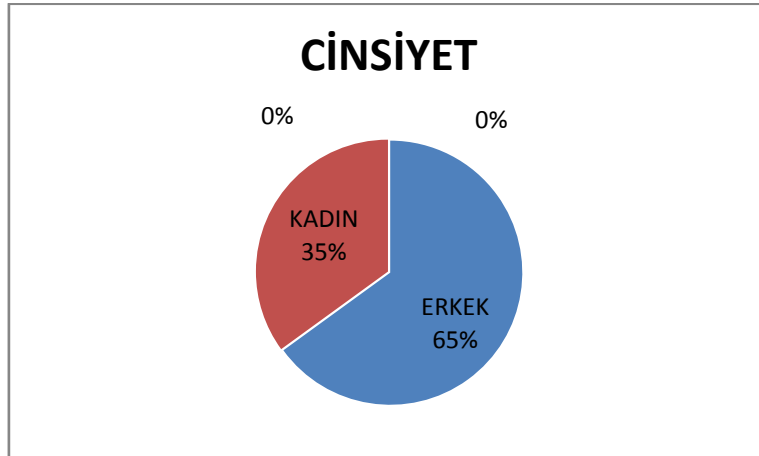


Grafik 4.1: Tanılara göre hastaların dağılımı

Tablo 4.2: Cinsiyet dağılımı

	N	%
CİNSİYET	ERKEK	26
	KADIN	14
		65
		35

Grafiksel dağılım grafik 4.2 de gösterilmiştir.



Grafik 4.2: Cinsiyet dağılımı

Tablo 4.3: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP, ESH değerlerinin karşılaştırılması

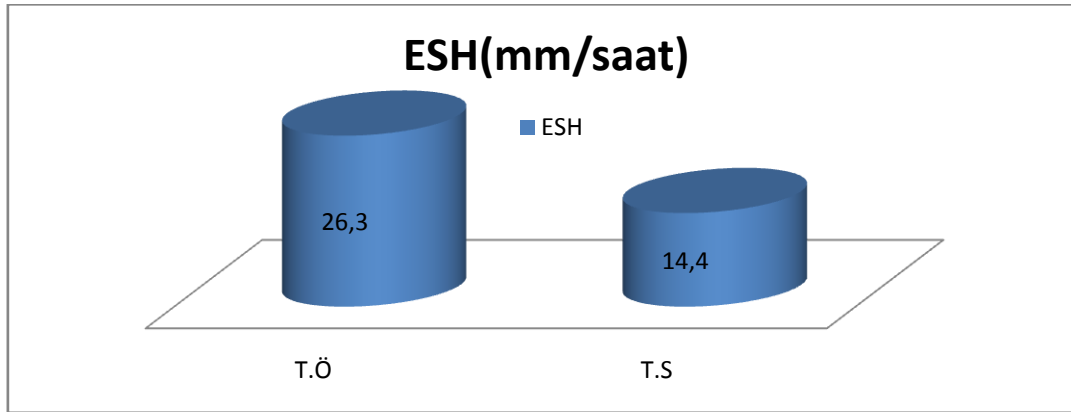
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	^a p
CRP(mg/dL)	3,18±5,9	1,4±2,04	0,071
ESH(mm/saat)	26,3±21,51	14,45±14,62	0,002*

^aStudent-T Test

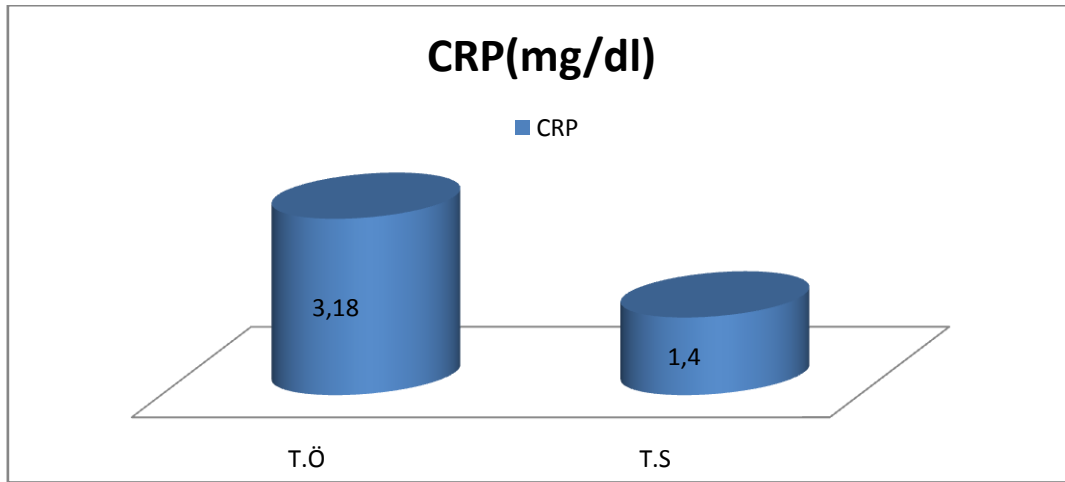
*p<0,05

**p<0,01

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ESH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişim gözlenmiştir. Tedavi sonrasında ESH düzeylerinde düşme gözlenmiştir. Ancak CRP değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Grafikselleştirilmiş Grafik 3 ve Grafik 4 de gösterilmiştir.



Grafik 4.3: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESH) ortalamalarının karşılaştırılması (p=0,002)

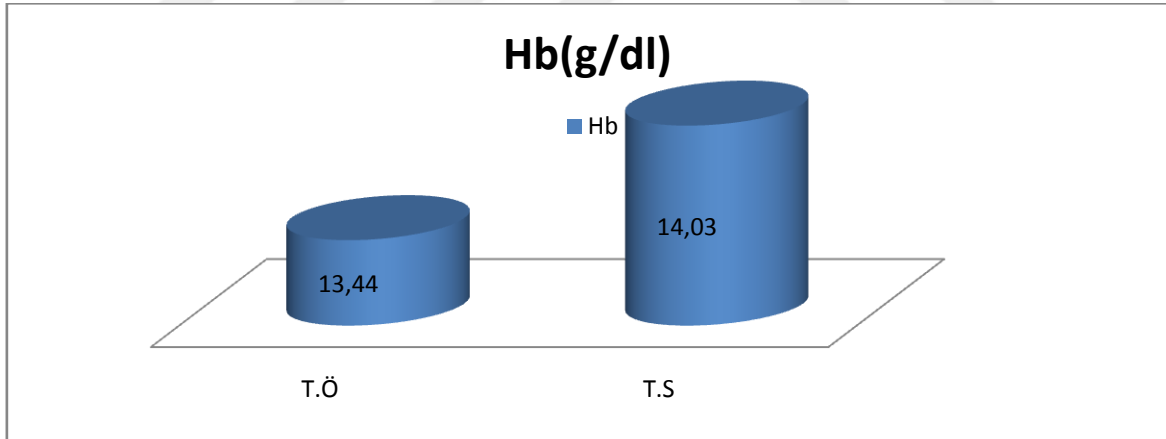


Grafik 4.4: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası C Reaktif Protein(CRP) ortalamalarının karşılaştırılması (p=0,071)

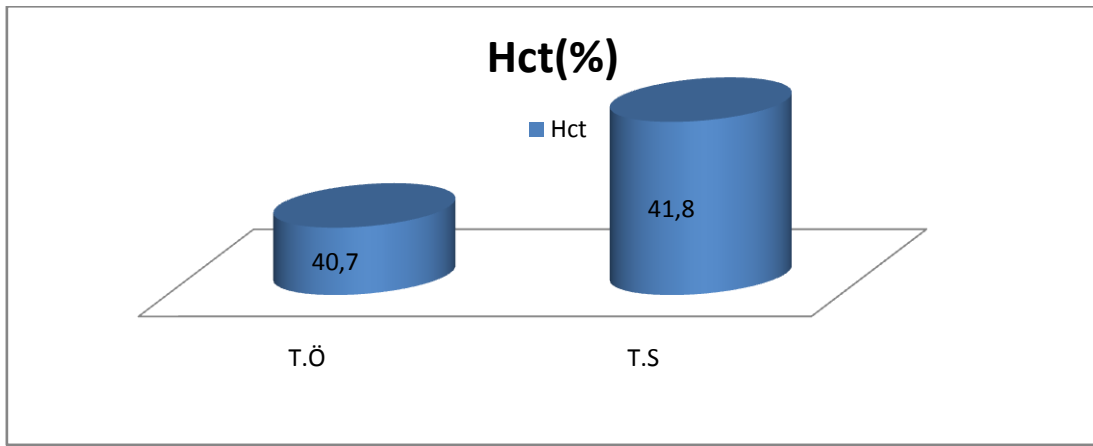
Tablo 4.4: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Hb, Hct, Plt, OTH değerlerinin karşılaştırılması

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	^a p
	DEĞERLER	DEĞERLER	
HB (g/dL)	13,44±1,6	14,03±1,4	0,002*
HTC (%)	40,7±4,4	41,8±3,9	0,039*
MCV (fL)	83,7±5,94	85,28±5,7	0,079
PLT (10 ³ /mm ³)	295000±72943	253000±73264	0,001**
OTH(fl)	8,95±1,5	8,2±1,1	0,001**
^a Student-T Test	*p<0,05	**p<0,01	

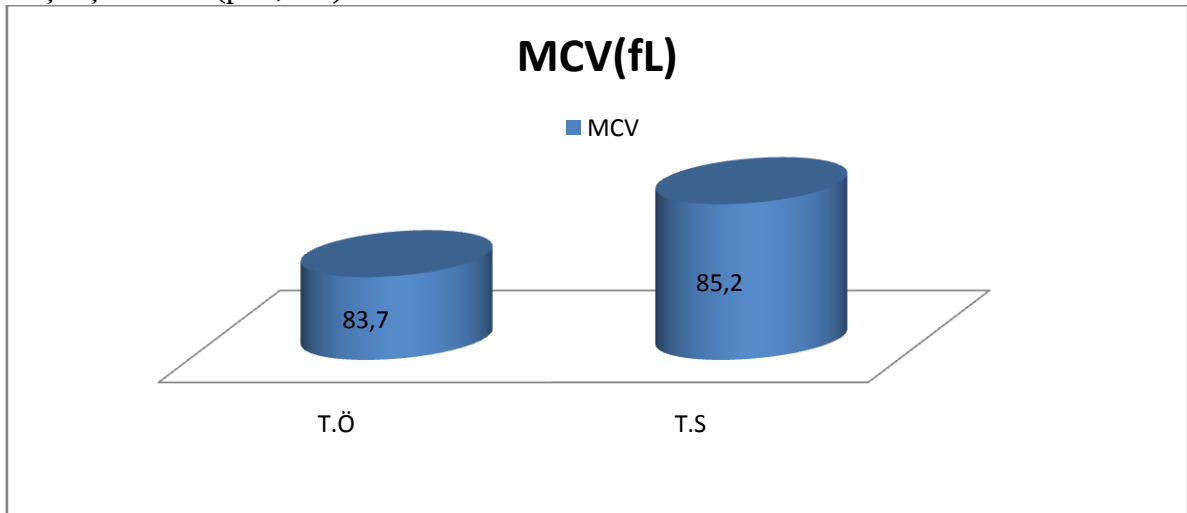
Hastaların labaratuvar parametrelerinden Hb, Hct, Plt, OTH ölçümlerinde anti-TNF tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklikler olmuştur. Hb ve Hct değerleri tedavi sonrasında yükselmiş, Plt ve OTH değerleri düşmüştür. Ancak hastaların MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



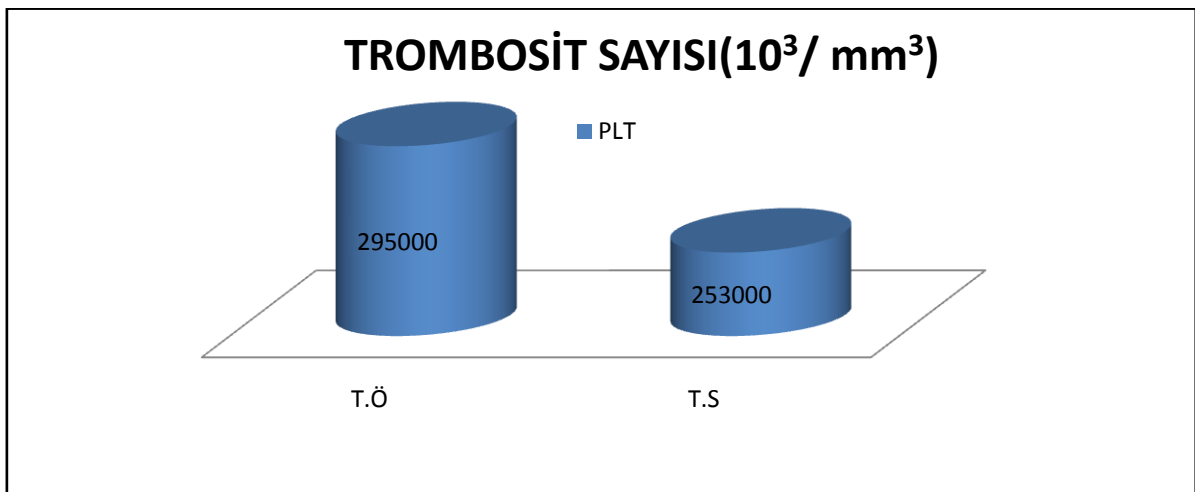
Grafik 4.5: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Hemoglobin (Hb) ortalamalarının karşılaştırılması (p=0,002)



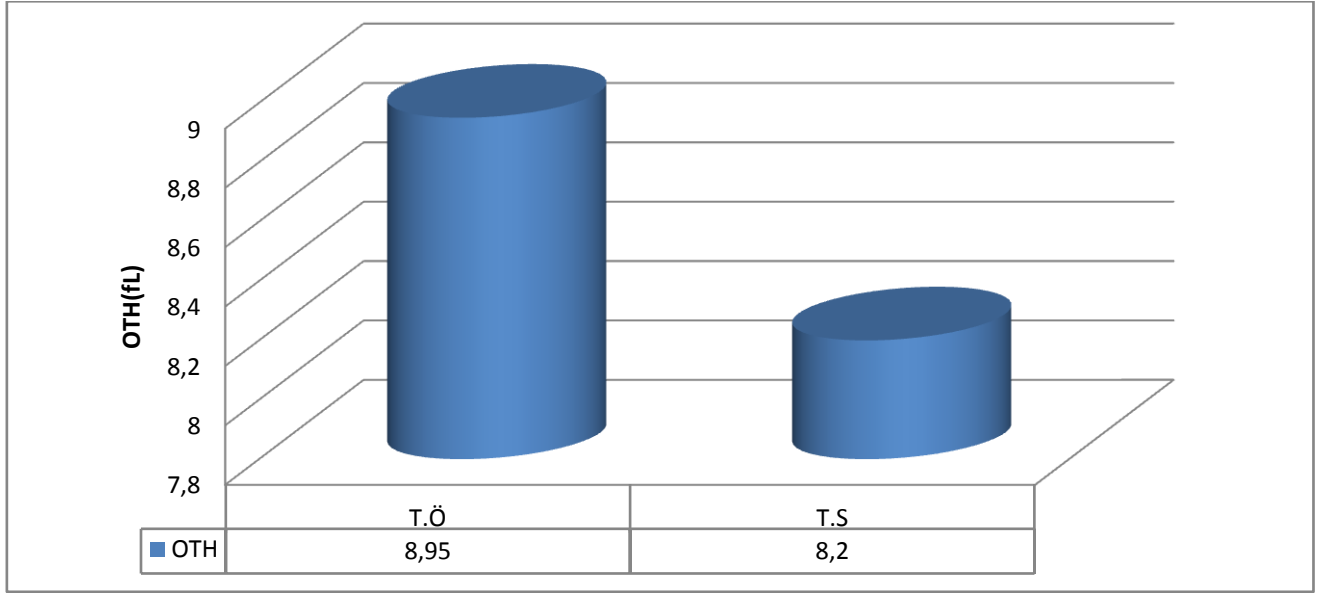
Grafik 4.6: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Hemotokrit (Hct) ortalamalarının karşılaştırılması (p=0,039)



Grafik 4.7: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) ortalamalarının karşılaştırılması (p=0,079)



Grafik 4.8: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası Trombosit sayısı (PLT) ortalamalarının karşılaştırılması (p=0,001)



Grafik 4.9:Tedavi öncesi ve sonrası Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) ortalamalarının karşılaştırılması (p=0,001)

TARTIŞMA

Ankilozan Spondilit özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, ekstraartikuler klinik bulgular gösterebilen, etiyolojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Seronegatif spondiloartropatilerin prototipidir(2). Romatoid artrit ise daha çok küçük eklemleri tutan seropozitif artrit grubunda olan ve AS gibi etiyolojisi kesin olarak saptanamamış sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır(7).

Ortalama Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Artmış trombosit hacmi geniş çalışmalarda koroner arter hastalıkları ve

serebrovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü kabul edilmiştir. Ortalama trombosit hacmi ve trombosit sayısının bağımsız hormonal kontrol altında olduğu düşünülmese de, trombosit üretimini kontrol eden mekanizmaların anlaşılması güç ve belirsizdir. Trombosit hacminin ve sayısının trombopoezde belirlendiği kabul edilmekte ve iskemik kalp hastalığında olduğu gibi bu bulgular, primer değişikliklerin kemik iliği (megakaryosit) seviyesinde olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, megakaryosit büyüklüğünde ve DNA içeriğindeki bir artış, OTH'deki artışla aynı zamana rastlamaktadır. Bu doğrudan ilişki, OTH'deki artışla sonuçlanan megakaryosit aktivasyonunun proinflatuar özelliği olma olasılığını düşündürmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda interleukin-3 ya da interleukin-6 gibi sitokinlerin megakaryosit DNA içeriğini etkilediği ve daha reaktif, büyük trombositlerin üretimine neden olduğu bildirilmiştir(164). Bu sebeple, proinflatuar olaylardan önce (akut koroner sendrom ,akut SVO...) yüksek OTH değerlerinin protrombotik bir sürece yol açabileceği mantıklı bir tahmin olabilir.

AS ve RA'da OTH değerlendiren çok az çalışma vardır. Kısacık ve arkadaşlarının(165) yaptığı çalışmada(32 aktif Romatoid Artrit'li (RA),30 aktif AS'li,26 Osteoartrit'li (OA) hasta): RA'li ve AS'li hastaların bazal OTH'leri ile OA'lı hastaların ve sağlıklı grubun OTH değerleri karşılaştırılmıştır. RA'lı ve AS'li hastaların OTH'leri, OA'li hastaların sağlıklı kontrollerin OTH'lerinden önemli ölçüde düşük çıkmıştır. Ayrıca Aktif RA ve AS'li hastaların OTH değerlerini kontrollerle karşılaştırmış ve tedavi sonrası değişiklikleri saptamışlardır. Bu çalışmacılar aktif RA ve AS'li hastaların OTH değerlerini kontrollerden düşük olduğunu ve tedavi ile OTH değerlerin yükseldiğini bulmuşlardır. Bu çalışma ile OTH'nin hastalık aktivasyonunda klinik olarak yararlı olabilecek ucuz ve basit bir marker olabileceği fakat kesin olarak hastalığın aktivasyonunu göstermediği sonucuna varılmıştır. Ancak bu çalışmada hem RA hem AS grubunda hasta sayısının az olduğunu düşünmekteyiz.

Yazıcı ve arkadaşları da AS'li (68 hasta; K/E:22/46) hastalarda OTH değerleri kontrollerden yüksek olduğunu ve 6 aylık tedavi ile (anti- TNF veya konvansiyonel tedavi) OTH'nin düştüğünü bildirmişlerdir(166). Bu bulgulara dayanarak OTH, AS'li hastaların takibinde bir marker olarak kullanılabileceği söylenmiştir(166). Yazıcı ve arkadaşları kendi çalışmalarının sonuçları ile Kısacık ve arkadaşlarının çalışmasındakinden farklı olmasının nedenleri olarak şunları sıralamışlardır; diğerinin retrospektif bir çalışma olması, vaka sayısının az olması, tedavi sonuçlarını

değerlendirmek için sürenin kısa olması, OTH bakmak için sitratlı tüp kullanmaları.

Kapsoritakis ve arkadaşları da İnflamatuvar barsak hastalıkları seyrinde OTH'nin düştüğünü gözlemlemişlerdir(167). Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında OTH'yi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmışlardır. Aktif Ülseratif kolitli hastalar ve Crohn hastalarında, inaktif hasta grubuna göre OTH anlamlı derecede düşük saptanmışlardır. Hastaların tutulan barsak segmentlerindeki artış ile OTH düşüklüğü anlamlı saptanmıştır. Bu düşüşün hastalığın yaygınlığı ile korele olduğunu göstermişlerdir(167). Yine Türkiye'den yapılan bir çalışmada da Basar ve arkadaşları benzer bulguları bulmuşlardır(164).

Bizim çalışmamızda hastaların CRP, ESH değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılınca ESH değeri beklendiği gibi tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gösterdi($p=0,002$). Ancak CRP değerleri arasında tedavi sonrasında düşüş görülmesine rağmen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p=0,071$). CRP değerlerinde anlamlı düşüş bulunamamasının sebebi ise hasta sayısının yetersiz olması olabilir. Bununla birlikte OTH için tedavi öncesindeki değerler ile tedavi sonrasındaki değerler karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı derecede değişiklik saptanmıştır. OTH tedavi sonrası anlamlı derecede azalmıştır($p=0,01$). Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların Hb, Hct, MCV değerlerinin karşılaştırılmasında; tedaviyle hastaların Hb ve Hct değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme saptanmıştır. (Hb değerlerindeki yükselme $p=0,002$, Hct değerlerindeki yükselme $p=0,039$). Ortalama Eritrosit Hacminde (MCV) de artış saptanmış ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı olabilecek düzeyde değildir. Bunun nedeni de yine hasta sayısının azlığı olabilir.

Trombosit sayılarında da tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişim saptanmıştır. Trombosit değerleri tedavi ile düşmüştür($p=0,001$). Trombositozun inflamasyonla ilişkisi göz önüne alınınca bu hastalarda verilen anti-TNF tedavinin inflamasyonu başarılı bir şekilde baskıladığı söylenebilir. Ayrıca trombosit sayımlarındaki değişiklik de hastalığın tedaviye cevabı için takip kriterlerinden biri olabilir. Ancak bunun için daha geniş kapsamlı, daha çok hasta ile, randomize, prospektif çalışmalar gereklidir.

Yapılan çalışmalarda hastalarda OTH'nin çelişkili farklı sonuçlarının olmasının birçok sebebi olabilir. Çoğu etken OTH'yi değiştirebilir. Bu etkenler hastaların yaşı,

cinsiyeti, ko-morbiditeleri, AS etyolojisinden ve aldıkları tedaviden kaynaklanabilir. Yazıcı ve arkadaşları yeni tanı konmuş ve tedavi almamış AS hastalarını çalışmaya almış ve tedavi sonrası değerlerini gözlemlemiştir(166). Bizim çalışmamızda ise önceden DMARD kullanmış ve sonrasında anti-TNF tedavi başlanmış olan RA ve AS'li hastalar çalışmaya alınmıştır. Ayrıca Yazıcı ile arkadaşları sitrat içeren tüplerde OTH ve Plt çalışmışlardır. Biz EDTA içeren tüpler ile çalıştık. Bunula birlikte bizim çalışmamızda bulduğumuz OTH yüksekliği ve tedavi sonrası OTH'nin azalması, Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki OTH yüksekliği ve tedaviyle düşmesi arasında korelasyon saptanmıştır.

OTH kolay ve ucuz olarak kullanılabilen bir testtir. Ancak laboratuvar olarak tam standardizasyonu tartışmalıdır. AS'te hastalık aktivasyon göstergesi olarak kullanılabilir ama yine de tek başına çok anlam ifade etmeyeceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda başka tedaviler alan hastaların anti-TNF tedaviye başladıktan sonra OTH değerlerinin düştüğü saptanmıştır. Ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle OTH değerinin hastalığın takibinde ve tedaviye yanıtında kullanımı için yeterli veriye sahip değiliz. Daha büyük hasta gruplarında prospektif geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ:

Sonuç olarak OTH ve Trombosit sayısı, Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit hastalarının takibinde ucuz bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Ancak bu konuda daha geniş kontrollü prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Silman AJ, Hochberg MC.Epidemiology of the rheumatic diseases, 2nd edn.Oxford: Oxford University Press;2001
2. T, A., Ankilozan Spondilit, in Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, G.K.Y. Beyazova M, Editor 2000, Güneş Kitabevi: Ankara. p. 1577-91.

3. Francois, R.J., et al., Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(6): p. 713-20.
4. Maini RN, Feldmann M: Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. In Maddison P, Isenberg D, Woo P, Glass D (eds). *Oxford Textbook of Rheumatology*, Oxford University Press p: 983-1004, 1998.
5. Rudwaleit, M., et al., Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(6): p. 665-70.
6. Keller C, W.A., Davis J Cytokines in the seronegative spondyloarthropathies and their modification by TNF blockade: a brief report and literature review. *Ann Rheum Dis* 2003. 62: p. 1128–1132.
7. Yazıcı Y, Erkan D: Romatoid Artrit: Tanı ve Tedavisi. Karaaslan Y, Oksel F (eds). *Romatizmal Hastalıklar Tedavi El Kitabı*, MD Yayıncılık, sf: 53-64, Ankara 2003.
8. Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatoid gout: London. Walton and Maberley ;1859 62
9. Gümüşdiş G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid artrit: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji*, Deniz Matbaası 1999, İstanbul, sf: 269-279
10. Ollier W: Rheumatoid Arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 497-499
11. Brothers GB, Hadler NM. Diurnal variations in rheumatoid synovial effusions. *J Rheumatol*. 1983;10:471-474
12. Direskeneli H: Romatoid Artrit Etiyopatogenezi. Hamuryudan 5th edition. Romatoid artrit, MD yayıncılık , 2002; sf:8-15
13. Yavuz K Ş: Romatoid Artritin eklem bulguları. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık, sf: 16-19, Ankara 2002.
14. Ragan C, Farrington E: The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. *JAMA* 1999; 2:16.
15. anoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clinic Chest Med*. 1998;19:667-685
16. Segal R, Caspi D , Tisher M et al. Accelerated nodulosis and vasculitis during metotrexate therapy for RA. *Arthritis Rheum* 1988;31:1182-1185

17. Combe B, Didry C, Gutierrez M et al. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during metotrexate therapy for RA. *Eur J Med*. 1993;2:153-156
18. Thorne C, Urowitz MB, Wanless I et al. Liver disease in Felty's syndrome. *Am J Med*. 1982;73:35-40
19. M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen. *Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement*. Eric L Matteson. Third edition 2003. Volume 1, sf:781-792
20. Voulgari PV, Kolios G, Papadapaoulus Gk et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin immunol* 1999;92:153-160
21. Davis D, Charles PJ, Potter A et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis; in vivo effects of tumor necrosis factor alpha blockade. *Br J Rheumatol* 1997;36:950-956
22. Pincus T, Olsen NJ, Russel J et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin correction of anemia in RA. *Am J Med* 1990;89:161-168
23. Crisp AJ, Armstrong RD, Grahame R et al. Rheumatoid lung disease, pneumothorax and eosinophilia. *Ann Rheum Dis* 1982;41:137-140
24. Isomaki H, Koivisto O, Kiviniemi K. Splenomegaly in rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol Scand* 1971;17: 23-61
25. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and RA. *Medicine* 1968;47: 501-520
26. Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *BMJ* 1948;2:816-823
27. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clinic Chest Med*. 1998;19:667-685
28. Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME et al. Bronchiectasis: late feature of RA. *Medicine* 1994;73:161-170
29. Anaya JM, Diehl LM, Ortiz LA et al. Pulmonary involvement in RA. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:242-254
30. Flipo RM, Danze PM, Castelain V et al. Systemic manifestations of RA; Prognostic value of the HLA DRB1 0405 allele. *Rev Med _nt* 1993;14:1014-1017
31. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in RA. *Arthritis Rheum* 1995;38:242-247
32. Titinen S, Kaarela K, Helin H et al. Amyloidosis: incidence and early risk factors in patients with RA. *Scand J Rheumatol* 1993;22:158-161

33. Chambers RE, MacFarlane CG, Whicher JT. serum amyloid-A protein concentration in RA and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis* 1983;42:665-667
34. Hazenberg BP, Van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1994;8:661-690
35. Weyand CM, Hickok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on Disease severity in RA. *Intern Med* 1992;117:801-806
36. Scott DGI, Bacon PA, Allen C et al. Ig G rheumatoid factor, complement and immune complexes in the rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clin Exp Immunol* 1981;43:54-633
37. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24 hour electrocardiographic and Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease *Clin Rheumatol* 1998;17:369-377
38. Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis: a controlled autopsy study and review. *Arch Intern Med*. 1969;124:714-719
39. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 1992;34:57-62
40. Bely M, Apathy A, Beke-Martos E. Cardiac changes in RA. *Acta Morphol Hun* 1992;40:149-186
41. Warren D, Blackburn WD, Chatham WW: Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. Koopman WJ, McCarty DJ. *Arthritis and Allied Conditions*. 56:1089-1109, 1997.
42. Ruddy S, Harris D E, JR., Sledge B C. Kelley's Textbook of Rheumatology, Philadelphia, WB Saunders Company 2001.
43. Ozbek S: Romatoid Artrit Laboratuvar Bulguları. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık, sf: 32-37, Ankara 2002.
44. Fuchs HA, Sergent JS: Rheumatoid Arthritis: The Clinical Picture. Koopman WJ (ed): *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Williams and Wilkins, 13. Ed. P: 1047-1070, 1997.
45. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
46. Cakır N: Romatoid Artritin Tanı ve Ayırıcı Tanısı. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık, sf: 38-42, Ankara 2002.

47. Weinblatt ME: Treatment of Rheumatoid Arthritis. Koopman WJ, McCarty DJ. Arthritis and Allied Conditions. 58:1131-1145, Williams and Wilkins Company 1997.
48. Paget SA: Rheumatoid Arthritis: Treatment. In Kippel JH (ed): Primer on the Rheumatic Diseases. Atlanta, Arthritis Foundation, 1997.
49. Kayaalp S. O: Romatoid Artrite Karşı Kullanılan Özel Antiinflamatuvar İlaçlar: Narkotik Olmayan Analjezikler (Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar). Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, sf: 2081-2082, Ankara 1992.
50. Kayaalp S. O: Romatoid Artrite Karşı Kullanılan Özel Antiinflamatuvar İlaçlar: Narkotik Olmayan Analjezikler (Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar). Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, sf: 2081-2082, Ankara 1992.
51. Furst DE, Hilson J: Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs, Koopman WJ (ed): Arthritis and Allied Conditions. Lippincott Williams and Williams, p: 665-716, Philadelphia, 2001.
52. Brooks PM: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Differences and similarities. N Engl J Med 1991; 324: 1716-1725.
53. Conagan, PG, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and d-penicillamine. Curr Opin Rheumatol 7: 167-173, 1995.
54. McCune W, Vallance DK, Lynch JP: Immunosuppressive drug therapy. Curr Opin Rheumatol 1994;7: 262-272,
55. Weinblatt ME: Methotrexate. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. Kelley's
56. Yurdakul S: Uzun Etkili İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, sf: 80-87, Ankara 2002.
57. Day O R: Sulfasalazine. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.; 853-857, 2001.
58. Kayaalp S. O: Glukokortikoidler. Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, sf: 2577-2606, Ankara 1992.
59. Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1995; 333: 142-146.
60. Da Silva JA, Bijlsma Jw: Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2000; 26: 859-880.
61. Ryan L, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs. Curr Opin Rheumatol 1999;11: 161-166

62. Mladejonic V, Domljan Z, Rozman B, et al: Safety and effectiveness of leflunamide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1595.
63. Karaaslan Y: Yeni Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, sf: 88-94, Ankara 2002.
64. Kayaalp S O: Siklosporin: İmmunomodulator ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, sf: 1051-1052, Ankara 1992.
65. Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL: Cyclosporin A in severe treatment refractory rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1988; 109: 863-869.
66. Yucel E A: RA Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, sf: 102, Ankara 2002.
67. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunamide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 1322-1328.
68. Wolfe, F. and K. Michaud, Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2006. 33(8): p. 1516-22.
69. Bakland, G., H.C. Nossent, and J.T. Gran, Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum*, 2005. 53(6): p. 850-5.
70. Onen, F., et al., Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*, 2008. 35(2): p. 305-9.
71. van der Linden, S.M., et al., The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*, 1984. 27(3): p. 241-9.
72. Ritchlin, C.T. and B.E. Daikh, Recent advances in the treatment of the seronegative spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep*, 2001. 3(5): p. 399-403.
73. Sieper J, B.J., Ankylosing spondylitis, in *Ann Rheum Dis* 2002. p. 8-18.
74. M., R., How to diagnose axial spondyloarthritis early, in *Ann Rheum Dis* 2004. p. 535-543.
75. Amor B, D.M., Criteria of the classification of spondyloarthritis, in *Rev Rheum Mal Osteoartrit* 1998. p. 85-89.
76. Francois RJ, B.J., Entheses and enthesitis, in *Curr Opin Rheumatology* 2001. p. 255-264.
77. Linder, R., A. Hoffmann, and R. Brunner, Prevalence of the spondyloarthritides in patients with uveitis. *J Rheumatol*, 2004. 31(11): p. 2226-9.

78. Mielants, H., et al., Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol*, 1991. 18(10): p. 1542-51.
79. Bergfeldt, L., HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med*, 1997. 127(8 Pt 1): p. 621-9.
80. El Maghraoui, A., et al., Lung findings on thoracic high-resolution computed tomography in patients with ankylosing spondylitis. Correlations with disease duration, clinical findings and pulmonary function testing. *Clin Rheumatol*, 2004. 23(2): p. 123-8.
81. Souza, A.S., Jr., et al., Pulmonary abnormalities in ankylosing spondylitis: inspiratory and expiratory high-resolution CT findings in 17 patients. *J Thorac Imaging*, 2004. 19(4): p. 259-63.
82. Vilar, M.J., et al., Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*, 1997. 26(1): p. 19-23.
83. Obermayer-Pietsch, B.M., et al., Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int*, 2003. 14(12): p. 995-1000.
84. Feldtkeller, E., et al., Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 2006. 26(3): p. 234-9.
85. Hanrahan, P.S., A.S. Russell, and D.R. McLean, Ankylosing spondylitis and multiple sclerosis: an apparent association? *J Rheumatol*, 1988. 15(10): p. 1512-4.
86. Jones, S.D., et al., Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol*, 1996. 23(3): p. 487-90.
87. Tosun, M., et al., Coexisting ankylosing spondylitis and Sjogren's syndrome: a case report. *Rheumatol Int*, 2005. 25(6): p. 478-80.
88. van der Heijde, D., et al., Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol*, 1997. 24(11): p. 2225-9.
89. Viitanen, J.V., et al., Clinical assessment of spinal mobility measurements in ankylosing spondylitis: a compact set for follow-up and trials? *Clin Rheumatol*, 2000. 19(2): p. 131-7.

90. Spoorenberg, A., et al., Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 1999. 26(4): p. 980-4.
91. Linden SVD, H.D., Braun J, Ankylosing Spondylitis, in Kelley's text book of Rheumatology 2005. p. 1125-1141.
92. Wanders, A.J., et al., What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum*, 2004. 50(8): p. 2622-32.
93. Baraliakos, X., et al., Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(4): p. 1216-23.
94. Anderson, J.J., et al., Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(8): p. 1876-86.
95. Garrett, S., et al., A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*, 1994. 21(12): p. 2286-91.
96. Calin, A., et al., A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*, 1994. 21(12): p. 2281-5.
97. Braun, J. and T. Pincus, Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*, 2002. 20(6 Suppl 28): p. S16-22.
98. Gran, J.T. and J.F. Skomsvoll, The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*, 1997. 36(7): p. 766-71.
99. van der Linden, S. and D. van der Heijde, Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*, 1998. 24(4): p. 663-76, vii.
100. Zochling, J. and J. Braun, Mortality in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*, 2008. 26(5 Suppl 51): p. S80-4.
101. Frech, T., Treatment of ankylosing spondylitis: focus on etanercept. *Biologics*, 2007. 1(1): p. 45-51.

102. Braun, J., et al., 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(6): p. 896-904.
103. HE, P., FDA arthritis advisory commite:serious gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 1998. 31: p. 1450-1.
104. Ferraz, M.B., et al., Meta-analysis of sulfasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 1990. 17(11): p. 1482-6.
105. Dougados, M., P. Boumier, and B. Amor, Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. 293(6552): p. 911-4.
106. Dougados, M., et al., Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2002. 61 Suppl 3: p. iii40-50.
107. Handler, R.P., Favorable results using methotrexate in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 1989. 32(2): p. 234.
108. Sampaio-Barros, P.D., et al., Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylit
109. Peters, N.D. and L. Ejstrup, Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*, 1992. 21(3): p. 134-8.
110. Braun, J., et al., Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(2): p. 229-34.
111. van der Heijde, D., et al., Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 2005. 52(2): p. 582-91.
112. van der Heijde, D., et al., Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(7): p. 2136-46.
113. Brandt, J., et al., Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(6): p. 1667-75.
114. Barra, L., J.E. Pope, and M. Payne, Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. *J Rheumatol*, 2009. 36(7): p. 1421-8.

115. Braun, J. and J. Sieper, Therapy of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment, anti-TNF-alpha therapy and other novel approaches. *Arthritis Res*, 2002. 4(5): p. 307-21.
116. Collins CE, Cahill MR, Rampton DS. Paradoxical association between increased platelet activation and reduced platelet volume in Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: S63.
117. Adelson E, Rheingold J, Crosby W. The platelet as a sponge :A review. *Blood* 1961;17:767-774
118. Lee G.R., Bithall T.C., Foerster J. Wintrobe's Clinical Hematology; 9.Baskı,1993-Philadelphia-London.
119. Paulus JM, Bury J, Grosdent JC. Control of platelet territory development in megakaryocytes. *Blood Cells* 1979;5:59-88.
120. Frojmovic MM, Panjwani R. Geometry of normal mammalian platelets by quantitative microscopic studies. *Biophys J* 1976;16:1071-1089.
121. Guyton & Hall: Hemostaz ve kan pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji.Nobel Tıp Kitabevi,463-473,1996.
122. White JG, Gerrard JM. Ultrastructural features of abnormal blood platelets. *Am J Pathol* 1976;83:590-614. 79
123. Collier BS. Biochemical and electrostatic considerations in primary platelet aggregation. *Ann NY Acad Sci* 1984, 416:693-708.
124. Zwed RF., Hemker HC: Blood cell membranes and hemostasis. *Hemostasis*; 11:12, 1982.
125. White JG, Glawson CC.: Overview article : Biostructure of blood platelets. *Ultrastruct Pathol*. 1:533,1980.
126. Martin JH, Carson FL, Race GJ. Calcium- containing platelet granules. *J Cell Biol* 1974,60:775-777.
127. Holmsen H. Platelet secretion and energy metabolism. Colman RW, J Hirsh, VJ Marder and EW Salzman. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practise*. Philadelphia: J B Lippincott Company, 1994:524-545.
128. Niewiarowski S: Proteins secreted by the platelet. *Thromb. Haemost.* 38:924, 1977.
129. Holt J.C , Niewiarowski S. : Biochemistr of alfa- granule proteins. *Semin Hematol*. 22:151, 1985.

130. Gogstad GO. A method for the isolation of α -granules from human platelets. *Thromb Res* 1980;20:669-681.
131. Zucker MB, Borrelli J. A survey of some platelet enzymes and functions: The platelets as the source of normal serum acid glycerophosphatase. *Ann New York Acad Sci* 1958; 75:203-213.
132. Febbraio M, Silverstein RL. Identification and characterization of LAMP-1 as an activation-dependent platelet surface glycoprotein. *J Biol Chem* 1990;265:18531-18537.
133. Kannan K, Divers SG, Lurie AA. Cell surface expression of lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP-2) and CD63 as markers of in vivo platelet activation in malignancy. *Eur J Haematol* 1995 ;55:145-151.
134. Metzelaar MJ, Clevers HC. Lysosomal membrane glycoproteins in platelets. *Thromb Haemost* 1992;68:378-382.
135. White JG. Platelet secretory granules and associated proteins. *Lab Invest* 1993;68:497-498. 80
136. Day Haje, Holmsen H. Concepts of the blood platelet release reaction. *Sem. Haematol* 4:3,1971.
137. Bentfeld-Barker ME, Bainton DF. Identification of primary lysosomes in human megakaryocytes and platelets. *Blood* 59:472,1982.
138. Tavasolli M. Modulation of megakaryocyte apoptosis. Peripolexis by phlebotomy : Megakaryocytes as a component of marrow-blood barrier. *Blood Cells*. 12:205, 1986.
139. Radley GM, Haller CJ. Fate of senescent megakaryocytes in the bone marrow. *Br.J. Haematol* 53:277, 1983.
140. Corash L. Et al. Regulation of thrombopoiesis. Effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 70:177,1987.
141. Dow RB. The Clinical and laboratory utility of thrombosit volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
142. Bancroft AJ, Abel W, et al. Mean thrombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosit* 2000;11:379-387.
143. Cronkite EP. Et al. Studies on the origin, production and destruction of platelets. In *blood platelets* ed SA Johnson. Boston : Little, Brown, 1960

144. Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
145. Thompson CB, Jakubowski JA, et al. Trombosit size as a determinant of trombosit function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-213.
146. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of trombosit heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.
147. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
148. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA. Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
149. Trowbridge EA, Martin JF. The trombosit volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58: 714-717.
150. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of trombosit size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-1411. 82
151. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean trombosit volume and myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:1000-1001.
152. Bath P, Alpert C, et al. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-
153. Boyacı A, Çağlı K, Ulaş M, ve ark. Başarılı perkutan invaziv girişim uygulanan tek damar hastalarında hematolojik parametrelerin restenozla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyooloji* 2004;17:11-17.
154. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.
155. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991 ;121:389-394.
156. Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
157. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia.

Thrombosis Research 1988;50:593-604.

158. D'erasmo E, Aliberti G, Celi FS, et al. The trombosit count, mean trombosit volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. J Intern Med 1990;227:11-14.

159. Tschope D, Langer E, Schauseil S, Rosen P, et al. Increased trombosit volume sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. Klin Wochenschr 1989;15;67(4):253-9.

160. Sharp PC, Trinick T. Mean trombosit volume in diabetes mellitus. Quarterly Journal of Medicine 1993;86:739-742.

161. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R. Effect of antihypertensive treatment on trombosit function in essential hypertension. Hypertens Res 2000;23:567-571.

162. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Doxazosin an α -1 adrenoceptor antagonist, inhibits serotonin induced shape change in human trombosit. J Human Hypertension 2001;15:203-207. 83

163. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long term treatment with lovastatin on the clotting system ad blood trombosit. Ann Hematol 1992;64:196-201.

164. Basar Ö, Ertuğrul İ, Ibiş M, Ataseven H, Yüksel İ, Uçar E, Dağlı Ü, Ülker A, Şaşmaz N, İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalık Aktivitesiile İlişkisi. Yeni Tıp dergisi 2007;24:46-47

165. Kisacik B, Tufan A, Akdogan A, Kalyoncu U, Karadag Ö, Maras Y ve ark. Mean Platelet Volume (OTH): As a inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2008;75:291-294

166. Yazıcı S, Yazıcı M, Erer B, Erer B, Çalık Y, Bulur S, Ozhan H, Ataoglu S, the platelet functions in patients with ankylosing spondilitis: informa healthcare 2009;126-131

167. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. Am J Gastroenterol 2001;96:776-81.