



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA ATLANTOAKSİYAL
EKLEM SUBLUKSASYONU İLE HASTALIK AKTİVİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yaşar TÜRKER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Atalay DOĞRU

ISPARTA – 2024

BEYAN

“*Romatolojik Hastalıklarda Atlantoaksiyal Eklem Subluksasyonu ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi*” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Yaşar TÜRKER

Danışman

Doç. Dr. Atalay DOĞRU

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisasım süresince anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Altuğ ŐENOL başta olmak üzere uzmanlık yolundaki eğitimim ve öğretimimde üzerimde emeği geçen hocalarıma,

Mesleki bilgisiyle tezimi planlama ve yürütmeye anlayışını ve desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Atalay DOĞRU'ya,

Birlikte huzurlu bir ortamda çalışma fırsatını bulduğum, tezim için emeklerini esirgemeyen, zaman ayıran romatoloji yan dal asistanı abi-ablalarım ve kıymetli iş arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, maddi-manevi desteklerini ve dualarını her zaman yanımda hissettiğim annem Emine TÜRKER ve babam Münir TÜRKER'e,

Bu dünyada kardeşlik duygusunu bana en güzel şekilde hissettiren, her mutlu ve hüzünlü anımda yanımda olan kardeşim Yeşim TÜRKER'e,

Ve

Asistanlık sürecimin tamamlanabilmesinin en büyük destekçisi, varlığı ile yeniden hayat bulduğum, gönül ışığım, güzel eşim Merve TÜRKER'e can-ı gönülden teşekkür ederim.

Dr. Yaşar TÜRKER

Isparta, 2024

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
GRAFİKLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.2.1. Genetik Faktörler	3
2.1.2.2. Çevresel Faktörler	4
2.1.2.3. Enfeksiyonlar	4
2.1.2.4. Cinsiyet ve Endokrin Nedenler	4
2.1.3. Klinik Özellikler	5
2.1.3.1. Eklem Bulguları	5
2.1.3.2. Eklem Dışı Bulgular.....	5
2.1.4. Laboratuvar Bulguları	6
2.1.5. Tanı	8
2.1.6. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri.....	8
2.1.7. Tedavi.....	10
2.1.7.1. Non-Farmakolojik Tedavi	10
2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi	10
2.1.7.3. Cerrahi Tedavi.....	12
2.2. Ankilozan Spondilit (AS).....	13
2.2.1. Tanım	13
2.2.2. Epidemiyoloji.....	13
2.2.3. Klinik Özellikler	13
2.2.3.1. Eklem Bulguları	14

2.2.3.2. Ekstraartiküler Bulgular	14
2.2.3.2.1. Göz Bulguları	15
2.2.3.2.2. Cilt Bulguları.....	15
2.2.3.2.3. İntestinal Bulgular	15
2.2.3.2.4. Pulmoner Bulgular	16
2.2.3.2.5. Kardiyak Bulgular	16
2.2.4. Tanı Kriterleri	16
2.2.5. Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesi.....	17
2.2.6. Laboratuvar Bulguları	18
2.2.7. Tedavi.....	19
2.2.7.1. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar	20
2.2.7.2. cDMARD'lar ve Glukokortikoidler.....	20
2.2.7.3. Biyolojik DMARD'lar (TNF ve JAK inhibitörleri, IL-17 antagonistleri).....	20
2.3. Psöriatik Artrit.....	21
2.3.1. Epidemiyoloji.....	21
2.3.1.1. Genetik Faktörler	22
2.3.1.2. Çevresel Faktörler	22
2.3.2. Klinik Bulgular	23
2.3.2.1. Cilt Bulguları.....	23
2.3.2.2. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu.....	23
2.3.2.2.1. Periferik Tutulum	23
2.3.2.2.2. Aksiyal Tutulum.....	24
2.3.3. Laboratuvar Bulguları	24
2.3.4. Tanı	25
2.3.5. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri.....	25
2.3.6. Tedavi.....	26
2.3.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi	26
2.3.6.2. Farmakolojik Tedavi	26
2.4. Atlantoaksiyal Subluksasyon	28
2.4.1. RA'da Atlantoaksiyal Subluksasyon	29
2.4.2. AS'de Atlantoaksiyal Subluksasyon.....	30
2.4.3. PsA'da Atlantoaksiyal Subluksasyon	31

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. Katılımcı Seçimi.....	32
3.2. Değerlendirme.....	33
3.3. İstatistiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ.....	67
ÖZET.....	68
ABSTRACT.....	69
KAYNAKÇA.....	70
EKLER.....	81
Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	81
Ek 2. RA Hastaları için Form.....	86
Ek 3. AS Hastaları için Form.....	87
Ek 4. PsA Hastaları için Form.....	88
Ek 5. Etik Kurul Kararı.....	89

KISALTMALAR DİZİNİ

AADI	: Anterior Atlantodental Interval
AAS	: Atlantoaksiyal Subluksasyon
ACPA	: Anti-Sitrüline Protein Antikoru
ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Antinükleer Antikor
Anti-CCP	: Anti Siklik Sitrülenmiş Peptid
Ark.	: Arkadaşları
ASAS	: Assesment in Spondyloarthritis International Society
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
AV	: Atrioventriküler
BASDAI	: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
boDMARDs	: Biyolojik Orjinli DMARD'lar
bsDMARDs	: Biosimilar DMARD'lar
CASPAR	: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CDAI	: Clinical Disease Activity Index
cDMARD	: Konvansiyonel Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
cm	: Santimetre
CRP	: C-reaktif Protein
DAS 28	: Hastalık Aktivite Skoru
DMARD	: Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
EDB	: Eklem Dışı Bulgular
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
GSD-D	: Global Sağlık Değerlendirmesi – Doktor
GSD-H	: Global Sağlık Değerlendirmesi – Hasta
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HCQ	: Hidroksiklorokin
HES	: Hassas Eklem Sayısı
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IL	: İnterlökin

INF	: İnterferon
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
JAK	: Janus Kinaz
LEF	: Leflunomid
MKF	: Metakarpofalangeal
mm	: milimetre
MTF	: Metatarsofalangeal
MTX	: Metotreksat
n	: Kişi Sayısı
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
OA	: Osteoartrit
Ort.	: Aritmetik Ortalama
p	: p Değeri
PADI-4	: Protein-arginin Deiminaz tip-4
PADİ	: Posterior Atlantodental Interval
PIF	: Proksimal Interfalangeal
PsA	: Psöriatik Artrit
PsO	: Psöriasis
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SDAI	: Simplified Disease Activity Index
SLZ	: Sülfasalazin
SpA	: Spondiloartropati
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Standart Sapma
ŞES	: Şiş Eklem Sayısı
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TsDMARDs	: Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar
VAS	: Görsel Analog Skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. AADİ ve PADİ aralıklarının ölçümü (170)..... 29



GRAFİKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik 4.1. Çalışma gruplarının dağılımları.....	38
Grafik 4.2. AS hastalarında, cinsiyete göre atlantoaksiyal subluksasyon görülme durumlarının karşılaştırılması.....	44
Grafik 4.3. AS hastalarında, hastalık süresine göre atlantoaksiyal subluksasyon görülme durumlarının karşılaştırılması.....	44
Grafik 4.4. AS hastalarında, BASDAI değerlerine göre atlantoaksiyal subluksasyon görülme durumlarının karşılaştırılması.....	45
Grafik 4.5. RA hastalarının RF düzeylerinin AAS görülme durumlarına göre karşılaştırılması.....	46
Grafik 4.6. PsA hastalarında, hastalığın süresi ile AAS görülme durumlarının karşılaştırılması.....	48
Grafik 4.7. PsA hastalarında, ESH ile AAS görülme durumlarının karşılaştırılması.....	48
Grafik 4.8. Hastalık ve kontrol gruplarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	51
Grafik 4.9. Hastalık ve kontrol gruplarının yaş dağılımları.....	52
Grafik 4.10. Hasta gruplarının sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması.....	52
Grafik 4.11. Hasta gruplarının sigara kullanım miktarlarına göre dağılımları.....	53
Grafik 4.12. Hasta gruplarının biyolojik ajan (anti-TNF) kullanımı bakımından karşılaştırılması.....	53
Grafik 4.13. Hasta gruplarının ek hastalık durumlarına göre karşılaştırılması.....	54
Grafik 4.14. Hasta Gruplarının ESH Düzeylerine Göre Dağılımları.....	54

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. RA klasifikasyon kriterleri	8
Tablo 2.2. AS için ASAS sınıflandırma kriterleri	17
Tablo 2.3. PsA’da “CASPAR” kriterleri	25
Tablo 3.1. Hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	32
Tablo 3.2. Hastalar için çalışmadan hariç tutulma kriterleri	33
Tablo 3.3. DAS-28-CRP remisyon ve hastalık aktivitesi değerlendirme aralıkları ..	34
Tablo 3.4. SDAI remisyon ve hastalık aktivitesi değerlendirme aralıkları	35
Tablo 3.5. CDAI remisyon ve hastalık aktivitesi değerlendirme aralıkları.....	35
Tablo 4.1. AS, RA, PsA, kontrol gruplarının sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı	39
Tablo 4.2. Ek hastalıkların dağılımı	39
Tablo 4.3. AS hastalarının laboratuvar bulguları ve risk faktörlerine göre dağılımı	40
Tablo 4.4. RA hastalarının laboratuvar bulguları ve risk faktörlerine göre dağılımı	41
Tablo 4.5. PsA hastalarının laboratuvar bulguları ve risk faktörlerine göre dağılımı	42
Tablo 4.6. AS hastalarında, risk faktörü değişkenleri ile atlantoaksiyal subluksasyon durumunun karşılaştırılması	43
Tablo 4.7. RA hastalarında, risk faktörü değişkenleri ile atlantoaksiyal subluksasyon durumunun karşılaştırılması	45
Tablo 4.8. PsA hastalarında, risk faktörü değişkenleri ile atlantoaksiyal subluksasyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.9. AS, RA, PsA ve kontrol gruplarının, sosyo-demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve diğer risk faktörleri bakımından karşılaştırılması	49
Tablo 4.10. AS hastalarında, bazı risk faktörü değişkenler ile atlantoaksiyal subluksasyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.11. RA hastalarında, bazı risk faktörü değişkenler ile atlantoaksiyal subluksasyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	55
Tablo 4.12. PsA hastalarında, bazı risk faktörü değişkenler ile atlantoaksiyal subluksasyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	55

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA), sebebi net olarak bilinmeyen, simetrik ve poliartiküler eklem tutulumu yapan, inflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla periferik eklem tutulumu yapmakla beraber aksiyal iskelette en sık tutulum yaptığı yer servikal bölgedir. Servikal bölgede de atlantoaksiyal eklem, en sık etkilenen kısımdır (1).

Ankilozan spondilit (AS), tipik olarak aksiyal iskeleti ve entezleri etkileyen kronik bir inflamatuvar hastalıktır. AS'de servikal omurgadaki patolojik değişiklikler kareleşme, sindesmofitler, ankiloz, longitudinal ligamentlerin ossifikasyonu ve atlantoaksiyal subluksasyondur (AAS) (2).

Psöriatik artrit (PsA), psöriazis ile ilişkili, kas ve iskelet sisteminin tutulduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3). Hastalarda cilt ve tırnak tutulumu yanında artrit, daktilit ve/veya entezit vardır. Hem periferik hem de başta sakroiliak olmak üzere aksiyal eklemler etkilenebilir (4). RA ve AS gibi PsA'da da servikal tutulum görülmekle birlikte sıklığı diğer iki hastalığa göre daha azdır (5).

Atlantoaksiyal eklem, C1 (atlas) vertebrada bulunan anterior ark ile C2 (aksis) vertebrada bulunan dens arasında oluşan eklemdir. Bu eklem aralığının çeşitli faktörlere bağlı olarak artması atlantoaksiyal eklem subluksasyonu (AAS) olarak adlandırılmaktadır.

AAS nedenleri arasında travmalar, baş-boyun operasyonları dışında, romatolojik hastalıklardan sıklıkla RA ve spondiloartropatiler (AS, PsA gibi) bulunmaktadır (1, 6). AAS, erken tanınması gereken bir tutulumdur. Geç tanı alması durumunda hastalarda özellikle üst ekstremitede başlayabilecek nöropatik yakınmalardan, tetraplejiye kadar gidebilen komplikasyonlara sebep olabilmektedir (7).

Romatolojik hastalıklarda hastalık şiddetini belirlemek için kompozit indeksler kullanılmaktadır. RA için kullanılan başlıca kompozit indeksler Disease Activity Score-28 (DAS-28), Simplified Disease Activity Index (SDAI) ve Clinical Disease Activity Index (CDAI)'dir. AS ve PsA için en sık kullanılan kompozit indeksler ise Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-CRP (ASDAS-CRP) ve Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)'dir.

Literatürde RA, AS veya PsA ile AAS ilişkisini ve etkileyen faktörleri inceleyen bir çok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda bu üç hastalığı birlikte değerlendirerek, hastalık aktivite skorları ve ek faktörler ile AAS arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), sebebi net olarak bilinmeyen, simetrik ve poliartiküler eklem tutulumu yapan, inflamatuvar bir hastalıktır. Eklem tutulumu kontrol edilmezse eklem deformitelerine neden olarak yaşamı olumsuz etkileyebilmektedir (8). RA eklem dışı doku ve organları da etkileyebilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (9).

2.1.1. Epidemiyoloji

Marita Cross ve ark. yaptığı çalışmaya göre RA'nın dünyadaki prevalansı % 0,24 bulunmuştur (10). Amerika Birleşik Devletleri ve kuzey Avrupa ülkelerindeki RA prevalansının % 0,5 ile 1 arasında olduğu tahmin edilmektedir (11, 12). Ülkemizde yapılan çalışmalarda RA prevalansı %0,5 civarında bulunmuştur (13). Sıklıkla 30 -50 yaş aralığında başlangıç gösterse de her yaşta ortaya çıkabilmektedir. RA görülme sıklığı kadınlarda erkeklere oranla iki-üç kat daha fazla olmakla birlikte bu oran yaş arttıkça azalmaktadır (14).

2.1.2. Etiyoloji

RA etiyojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Ancak yapılan çalışmalar etiyojide genetik, çevresel, cinsiyet, endokrin, enfeksiyon gibi faktörlerin olabileceğini göstermiştir (15).

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalarda genetik geçişin seropozitif RA için %40-65 (16, 17), seronegatif RA için %20 olduğu gösterilmiştir (18). İkizlerde uyum oranının artması patogeneizde genetik faktörlerin rol oynadığını göstermiştir (19). Genetik çalışmalar, HLA-DRB1 (insan lökosit antijeni-DRB1) alellerinin (HLA-DRB1*04, *01 ve *10) RA gelişme riskinin artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (20).

Aile öyküsünün pozitif olması RA sıklığını 3-5 kat artırmaktadır (21).

2.1.2.2. Çevresel Faktörler

Sigara içmek, RA için en önemli çevresel risk faktörüdür (22). Ayrıca düşük sosyo-ekonomik düzey ve/veya eğitim düzeyi diğer çevresel risk faktörlerindedir (23). Öte yandan, RA hastalarında bağırsak mikrobiyomu çeşitliliğinin, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görülmüştür (24). Collinsella ve ark. yaptıkları çalışmada, bağırsak mukozal geçirgenliğinin artmasını, RA hastalığının şiddetinin artmasıyla ilişkilendirmiştir (22).

Gözlemsel çalışmalarda, RA tanılı hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük karbonhidrat enerji alımı, daha yüksek doymuş yağ tüketimi ve daha düşük mikro besin alımı ile birlikte kötü bir beslenme durumu göstermiştir (25). Bu, RA hastalarında görülen daha yüksek kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabilir (26).

2.1.2.3. Enfeksiyonlar

RA, periodontal hastalıklarla ilişkilidir. Ancak bu ilişkinin etyolojisi tam olarak tanımlanmamıştır (27). Bir hipotez, Porphyromonas gingivalis'in anormal sitrulinasyonu teşvik ettiğini ve arginini sitriline dönüştüren PADI-4'ün (Protein-arginin deiminaz tip-4) endojen ekspresyonu yoluyla sitrülinlenmiş peptitlere karşı reaksiyonu tetiklediğini öne sürmektedir (28). Diğer enfeksiyöz ajanların (örneğin, Proteus mirabilis, Escherichia coli ve Epstein-Barr virüsü), genellikle moleküler taklit yoluyla RA'yı tetiklediği ileri sürülmüştür (29); ancak bu mekanizmalar henüz kanıtlanmamıştır.

2.1.2.4. Cinsiyet ve Endokrin Nedenler

RA'nın görülme oranları kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında neredeyse iki kat daha yüksektir (12). Hastalığın ortaya çıkışı cinsiyete göre değişiklik gösterir; erkeklerde deri altı nodüller ve interstisyel akciğer hastalığı gibi eklem dışı özellikler gelişme olasılığı daha yüksektir (30).

Karlson ve ark. yaptığı çalışmada emzirmenin RA riskini azalttığı bulunmuştur (31). Ancak doğum ve oral kontraseptif kullanımı, RA riski ile anlamlı düzeyde ilişkili değildir (32). Erken menopoz yaşının, menopozal faktörlerin

özellikle seronegatif RA riski daha yakından ilişkili olduğu rapor edilmiştir (33). Erkeklerde düşük testosteron düzeyleri, daha yüksek seronegatif RA riski ile ilişkilendirilmiştir (34).

2.1.3. Klinik Özellikler

2.1.3.1. Eklem Bulguları

RA'nın erken ve doğru tanısı, artrit tipleri ile otoimmün hastalık tipleri arasında ayırım yapmak ve doğru tedaviyi erken başlamak ve uzun vadeli komplikasyonları önlemek için oldukça önemlidir (35). RA, eklem ağrısı, hassasiyet, şişlik ve simetrik eklem hasarı ile ilişkili olarak sinsi bir başlangıç ve kademeli ilerleme gösterir (36). RA çoğunlukla yaşlı grubunda görülür ve erken tespit edilip tedavi edilmezse işlev kaybına, sakatlığa ve hastalık yükünün artmasına yol açabilir (37).

RA, özellikle küçük eklemleri etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Etkilenen eklemler üst ekstremitede (el, el bileği, dirsek, omuz), alt ekstremitede (ayak eklemleri ve ayak bileği, dizler, kalçalar), omurga ve aksiyal eklemlerde (atlantoaksiyal eklem, sternoklaviküler eklem, manubriosternal eklemler, temporomandibular eklem, krikoaritenoid eklem, kulak kemikçikleri) olabilir.

2.1.3.2. Eklem Dışı Bulgular

RA'daki eklem dışı bulgular (EDB), yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. EDB, kan dolaşımına proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile oluşmaktadır (38).

Çeşitli dokular ve organ sistemleri etkilenebilir. En şiddetli tutulumlar arasında vaskülit, Felty sendromu, perikardit ve plörit bulunur. 424 vakadan oluşan bir kohortta yürütülen retrospektif bir çalışmada hastaların %39,8'inin şiddetli EDB'ler geliştirdiği bildirilmiştir (39). Dahası, çok merkezli bir araştırma 587 RA hastasında EDB'lerin sıklığını değerlendirmiş ve hastaların %40'ının eklem dışı özellikler geliştirdiğini göstermiştir (40).

Sistemik vaskülit cilt bulgularına, gastrointestinal komplikasyonlara, kalp hastalığına ve pulmoner bulgulara neden olabilir. En yaygın cilt bulgusu, esas olarak seropozitif hastalarda görülebilen romatoid nodüllerdir (41). Diğer cilt bulguları arasında periungual inflamasyon, ülserasyonlar ve dijital gangren bulunur (42). Oküler bulgular ciltteki bulgular kadar yaygın değildir ve gözde en sık görülen bulgular keratokonjunktivitis sicca, episklerit, sklerit ve keratittir. Tükürük bezinin şişmesi ve kserostomi, görülebilen oral bulgulardır. Bununla birlikte, oküler ve oral bulgular Sjögren hastalığında da bulunabilir (38).

Akciğer komplikasyonları sık görülür ancak asemptomatiktir; plevral efüzyonlar, pulmoner fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı ve arteriti içerir. Sigara içenler RA'nın yaşamı tehdit eden komplikasyonlarını geliştirme açısından daha büyük risk altındadır (42).

RA, ateroskleroz, koroner arterit, konjestif kalp yetmezliği, kapak hastalığı ve fibrinöz perikardite yol açabilir. Kardiyak tutulum, çok sayıda yapının yer alması nedeniyle artmış kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkilendirilebilir (43). Hipertansiyon ve dislipideminin eşlik etmesi hastaların prognozunu olumsuz etkiler (44).

Glomerülonefrit ve vaskülit varlığıyla ilişkili olan interstisyel böbrek hastalığı da dahil olmak üzere böbrek belirtileri nadirdir; nörolojik komplikasyonlar ise periferik nöropati ve servikal myelopatiyi içerir (45).

RA hastalarında en sık görülen hematolojik anormallik, hepsidin artışı ile demir taşınmasının engellenmesi sonucu görülen anemidir. Hepsidin RA'da değerli bir prognostik biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (46). Diğer EDB'ler arasında maligniteler, nötropeni, eozinofili ve trombositopeni bulunur (42).

Felty sendromu, esas olarak lökopeni ve splenomegalisi olan seropozitif hastalarda ortaya çıkabilen ciddi bir EDB'dir. Bu nedenle, bu hastalar fırsatçı enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır (47).

2.1.4. Laboratuvar Bulguları

RA hastalarının kanında ve sinovyal sıvısında sistemik ve eklem içi inflamasyonun varlığını yansıtan bir dizi anormallik mevcuttur. Bunlar arasında

inflamatuar eklem sıvısı, kronik inflamasyona bağlı anemi, romatoid faktör (RF) ve anti-sitrüline peptit/protein antikörlerinin (ACPA) varlığı bulunur.

Sinovyal sıvı değerlendirildiğinde genellikle inflamatuar karakterde olduğu görölür. Lökosit sayısı tipik olarak 1500 - 25.000 mm³ arasında olup, polimorfonükleer hücrelerin baskınlığı ile karakterizedir (48). Çok aktif hastalıkta 25.000 mm³'ü aşan hücre sayıları görülebilir, ancak 25.000 mm³'ün üzerindeki değerlerde septik artrit yönünden dikkatli olunmalıdır (49).

Aktif hastalıkla ilişkili yaygın hematolojik anormallikler arasında kronik hastalık anemisi, trombositoz ve bazen hafif lökositoz bulunur. Hodgkin dışı lenfoma dahil olmak üzere lenfoproliferatif hastalık riski artar. Nötropeni ve splenomegali ile seyreden Felty sendromu ve büyük granüler lenfosit lösemi nadiren görülebilir (50).

RA hastalarının yaklaşık %75 ile %80'i RF, ACPA veya her ikisi için pozitif test sonucu verir; RA ve bu antikörlara sahip hastalar "seropozitif RA" olarak tanımlanır ve antikörların varlığı tanı, tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Hastaların yaklaşık dörtte biri ile üçte biri antinükleer antikörlara (ANA) da sahiptir. RA'da translayon sonrası modifiye edilmiş proteinlere karşı başka otoantikör yanıtları gözlemlenmiştir, ancak bunların klinik faydası tanımlanmamıştır.

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), RA'da hastalık aktivitesi ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olma eğilimindedir ve terapötik yanıtı izlemek için yararlıdır (51). Ayrıca, erken RA'lı hastalarda yüksek ESH, konvansiyonel hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlarla (DMARD'lar) tedaviye rağmen gelişebilecek radyografik eklem hasarının habercisidir (52).

ESH, büyük ölçüde fibrinojenin plazma konsantrasyonuna bağlıdır (53). Ancak ESH, kırmızı hücrelerin boyutu, şekli, sayısı ve immünoglobulinler gibi diğer plazma bileşenleri tarafından büyük ölçüde etkilenebilir. Bu nedenle, sonuçlar bazen yanıltıcı olabilir.

C-reaktif protein (CRP) değerlendirmesi, RA'da hastalık aktivitesinin objektif bir ölçüsüdür. RA'da izlenen radyolojik hasarın, RF varlığı veya yokluğundan ve terapötik müdahaleden bağımsız olarak CRP ve ESH yükseldiğinde, ilerleme olasılığı önemli ölçüde daha yüksektir (54). ESH'nin aksine, CRP saklanan serum örnekleri kullanılarak ölçülebilir, hemoglobin konsantrasyonundan bağımsızdır. Hem

ESH hem de CRP'deki yükselmeler, CRP'nin tek başına yükselmesinden daha güçlü radyolojik ilerleme göstergeleridir (55).

2.1.5. Tam

2010 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatizma Karşı Birliği (EULAR) RA tanı kriterleri, risk faktörleri, ilgili eklem sayısı ve türü, semptomların süresi gibi bir dizi değişkeni değerlendirerek RA'nın erken tespitine yardımcı olur (56).

Tablo 2.1. RA klasifikasyon kriterleri (36)

EKLEM TUTULUMU	
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 küçük eklem)	5 puan
SEROLOJİ	
Negatif RF ve negatif ACPA	0 puan
Düşük titrede pozitif RF veya düşük titrede pozitif ACPA	2 puan
Yüksek titrede pozitif RF veya yüksek titrede pozitif ACPA	3 puan
SEMPTOM SÜRESİ	
< 6 hafta	0 puan
≥ 6 hafta	1 puan
AKUT FAZ REAKTANLARI	
Normal CRP ve normal ESH	0 puan
Anormal CRP veya anormal ESH	1 puan

Burada bahsedilen büyük eklem kategorisi ayak bilekleri, kalçalar, dirsekler, omuzlar ve dizleri içerirken, küçük eklem kategorisi proksimal interfalangeal eklemler (PIF), bilekler ve ikinci ile beşinci metatarsfalangeal (MTF) eklemlerden oluşur. ≥ 6 puan olması ile RA tanısı konur (36).

2.1.6. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri

Aktif RA hastalığı eklem deformitesine, yaşam kalitesinde düşüşe, artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Etkin tedavi ile remisyona ya da düşük

hastalık aktivitesi sağlanması, hastalarda eklem hasarı oluşumunun azalmasını sağlamaktadır (57). Bu sebeple düzenli aralıklarla hastalık aktivitesinin çeşitli test ve skorlamalarla değerlendirilmesi gerekir.

RA hastalığı için kullanılan hastalık kompozit indeksleri DAS-28-CRP veya DAS-28-ESH (Disease Activity Score-28), VAS (Visual Analog Skala), SDAI (Simplified Disease Activity Index) ve CDAI (Clinical Disease Activity Index)'dir.

DAS-28: Hastanın 10 MKF, 10 PİF, el bilekleri, dirsekler, omuzlar ve 2 diz eklemi olmak üzere toplam 28 eklemden hassas eklem sayısı (HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES), CRP veya ESH düzeyleri ve global hasta değerlendirmesi (GSD) ile hesaplanır.

$<2,6$ = Remisyon

$2,6-3,2$ = Düşük hastalık aktivitesi

$3,2-5,1$ = Orta şiddette hastalık

$>5,1$ = Yüksek hastalık aktivitesi

olarak değerlendirilir (58).

VAS, yatay 10 santimetrelik (cm) cetvel kullanılarak hesaplanır. Hastalar ağrı derecelerini "ağrı yok" (sol uç, 0 mm) ile dayanılmaz ağrı (sağ uç, 10 cm) arasına bir işaret koyarak gösterirler (59).

SDAI, DAS-28 de değerlendirilen 28 eklemden HES ve ŞES, CRP (mg/dL), hastanın kendisini global değerlendirmesi (0 çok iyi, 10 çok kötü), hekimin hastayı global değerlendirmesi (0 çok iyi, 10 çok kötü) ile hesaplanır.

$\leq 3,3$ = Remisyon

$3,3-11$ = Düşük hastalık aktivitesi

$11-26$ = Orta hastalık aktivitesi

> 26 = Yüksek hastalık aktivitesi

olarak değerlendirilir (60).

CDAİ, DAS-28 de değeriendirilen 28 eklemdeki HES ve ŞES, hastanın kendisini global değeriendirmesi (0 çok iyi, 10 çok kötü), hekimin hastayı global değeriendirmesi (0 çok iyi, 10 çok kötü) ile hesaplanır.

≤ 2.8 = Remisyon

2.8-10 = Düşük hastalık aktivitesi

10-22 = Orta hastalık aktivitesi

> 22 = Yüksek hastalık aktivitesi,

olarak değeriendirilir (61).

2.1.7. Tedavi

RA hastalarında tedavi stratejileri sinovitin kontrolüne ve eklem hasarının önlenmesine yöneliktir. Tedavi yaklaşımları, hastalığın erken dönemlerinde başlatılan DMARD tedavisi ile remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmayı ve bunu sürdürmeyi hedefler. Uygun tedavinin erken dönemde başlatılması hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilir, eklem hasarını ve gelecekteki ortopedik cerrahi ihtiyacını azaltabilir.

2.1.7.1. Non-Farmakolojik Tedavi

Hastalığın tüm evrelerinde RA'nın yönetiminde bir dizi farmakolojik olmayan tedavi önerileri sunulmalıdır. Bu kapsamda RA ve yönetimi konusunda hasta eğitimi, psikososyal destek, fizik-tedavi desteği, beslenme ve diyet danışmanlığı verilmelidir (62).

2.1.7.2. Farmakolojik Tedavi

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve/veya glukokortikoidler, inflamasyonu kontrol etmek için hızlı bir şekilde etki eder ancak çoğu hastada hastalığın uzun vadeli kontrolü veya eklem hasarının önlenmesi için yeterli fayda sağlamaz. Bu ajanların gastrointestinal ve kardiyak sistem üzerine olan yan etkileri nedeni ile uzun süreli kullanımı önerilmez (63).

Bu nedenle steroid ve NSAİİ'ler, DMARD'lar ile tedavi yeterince etkili olana kadar kullanılmalıdır. Ayrıca alevlenen hastalık için ek tedaviye ihtiyaç duyulan hastalarda hastalık aktivitesinin geçici olarak kontrolü için kullanılmalıdır. Bazı hastaların yönetimi, diğer tedavilere rağmen bu tür ajanların sürekli kullanımını gerektirir, ancak ne NSAİİ'ler ne de glukokortikoidler DMARD'larla etkili tedavinin yerine geçmemelidir (63).

Başlangıçta, sinoviti ve aktif hastalığın diğer belirti ve semptomlarını bastırmak ve eklem hasarını önlemek için DMARD'lar ile tedavi başlanmalıdır. RA tedavisinde mümkün olduğunca erken DMARD tedavisine başlanır, çünkü bu tür ilaçların gecikmiş kullanımı tedavi yanıtının azalması ile ve artan eklem hasarı ile sonuçlanır (64).

RA hastalarında DMARD tedavisi başlanmadan, tedavisi devam eden hastalarda tedavi devamına karar vermeden önce ve tedavi dozu ve/veya rejimi değiştirilmeden önce aşağıdaki tetkikler mutlaka istenmelidir. Bunlar:

- Tam kan sayımı, serum kreatinin, aminotransferazlar, ESH ve CRP. İnterlökin 6 (IL-6) inhibitörleri ve Janus kinaz (JAK) inhibitörleri alan hastalarda lipitler de istenmelidir.
- Hepatit öyküsü olmayan tüm hastalarda, metotreksat (MTX) ve leflunomid (LEF) dahil olmak üzere geleneksel DMARD'larla; biyolojik DMARD'larla ve JAK inhibitörleriyle tedaviye başlamadan önce hepatit B ve C taraması yapılmalıdır (65).
- Hidroksiklorokin (HCQ) ile tedavinin ilk yılında, genişletilmiş bir göz bebeği ve otomatik görme alanı testi aracılığıyla retinanın incelenmesi de dahil olmak üzere tam bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır.
- Tüm biyolojik DMARD'lardan önce veya bir JAK inhibitörünün kullanımından önce deri testi veya interferon-gama salınım testi ile tüberküloz (TB) taraması yapılmalıdır (66).

EULAR'ın 2016 yılında yayınlanan tedavi kılavuzunda; DMARD'lar sentetik ve biyolojik ajanlar olarak sınıflandırmıştır. Sentetik DMARD'lar kendi içinde konvansiyonel DMARD'lar (kDMARD) ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD) olarak ikiye ayrılmışken, biyolojik DMARD'lar biyolojik orjinli

DMARD'lar (boDMARDs) ve biosimilar DMARD'lar (bsDMARDs) olarak ikiye ayrılmıştır (67).

kDMARD grubunda, MTX, LEF, HCQ ve sulfasalazin (SLZ) bulunmaktadır. MTX, RA'nın tedavisinde ilk tercihtir. Monoterapi veya diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde sıkça kullanılmaktadır. MTX, folik asitin yapısal bir analogu olduğundan ilaca bağlı mukozal, gastrointestinal ve sitopenik yan etkileri azaltmak için folik asit ile birlikte kullanılmalıdır (68). MTX tedavisi alan hastalar viral hepatit aktivasyonu, sitopeni veya hepatotoksisite açısından takip edilmelidir (69).

LEF, lenfosit proliferasyonunda azalma yaparak RA tedavisi için faydalı bir immünsüpresyon sağlar (70). MTX kontrendikasyonu ya da erken dönem intoleransı gözleendiğinde ikinci basamak tedavi olarak değerlendirilebilir (68). SLZ, hem antienflamatuar hem de immünomodülatör etkiler sağlarken, HCQ immünsüpresif etki yaptığı düşünölen bir antimalaryadır (70).

tsDMARD'lar, Janus Tirozin Kinaz-Sinyal İletimi ve Transkripsiyon Aktivatörü sinyal yolağını inhibe ederler. Bu sayede patogeneze sorumlu olan bazı sitokinlerin hücre içi sinyal oluşturmalarını engelleyerek etki gösterirler. Bu grupta yer alan Tofacitinib ve baricitinib oral yolla kullanılırlar (67).

boDMARD'lar, adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, sertolizumab pegol gibi anti-TNF ajanlardır. Abatacept T hücre kostimölasyon inhibisyonu yaparak etki göstermektedir. Rituksimab anti-CD 20 monoklonal antikordur. B hücre baskılanması sağlayarak etki gösterir. Tosilizumab, IL-6 reseptör inhibisyonu yaparak, anakinra, IL-1 inhibisyonu ile inflamasyonun baskılanmasında rol almaktadırlar (67).

BsDMARD'lar, infliksimab ve etanercept biyobenzerler bazı romatizmal hastalıkların tedavisi için onay almış biyobenzerlerdir (71).

2.1.7.3. Cerrahi Tedavi

Erken tanı ve uygun ileri tedavi yöntemlerinin de ortaya çıkması ile son zamanlarda RA'ya bağlı ciddi deformitelere çok sık rastlanmamaktadır. Ancak hastada günlük yaşam aktivitelerinde ciddi düzeyde bozulmaya sebep olan deformite

gelişirse, eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı gibi cerrahi işlemler uygulanabilmektedir (72).

2.2. Ankilozan Spondilit (AS)

2.2.1. Tanım

AS, tipik olarak aksiyal iskeleti ve entezleri etkileyen kronik bir inflamatuvar hastalıktır. AS'nin ayırt edici klinik özellikleri arasında inflamatuvar sırt ağrısı ve sabah tutukluğu bulunur; sindesmofitler ve spinal ankiloz en karakteristik özellikleridir. Spinal ossifikasyon, fiziksel işlevin ve yaşam kalitesinin azalmasına yol açabilir. Hastalık aktivitesi veya inflamasyonla ilişkili hasar geri döndürülebilir. Uygun tedavi yapısal hasarın daha fazla ilerlemesini önleyebilir. Yapısal hasar, spinal hareketlilikte ve fiziksel işlevde kalıcı kısıtlamaya neden olabilir (73).

2.2.2. Epidemiyoloji

Hastalık genellikle yaşamın üçüncü dekadında başlar. HLA-B27 pozitif hastalarda HLA-B27 negatif hastalara göre yaklaşık 5 yıl daha erken başlamaktadır (74). AS hastalarında yaklaşık erkek/kadın oranı 2-3:1'dir, ancak radyografik olmayan spondiloartropati (SpA) hastalarında cinsiyet dağılımı eşittir (75).

Avrupa kökenli popülasyonlarda HLA-B27 pozitifliği yaklaşık % 8 oranında, AS ise yaklaşık % 0,5 oranında mevcuttur (76). HLA-B27 prevalansı daha düşük toplumlarda, örneğin Afro-amerikanlarda, AS daha az sıklıkta görülür (77). Tüm SpA türleri (periferik formlar dahil) için toplu prevalans, Güneydoğu Asya'da %0.20 ile Kuzey Arktik topluluklarda % 1.6 arasında değişmektedir (76).

Türkiye'de Onen ve ark. yaptığı bir çalışmada ise AS prevalansının % 0,49 oranında olduğu görülmüştür (78).

2.2.3. Klinik Özellikler

Hastalar kronik inflamatuvar sırt ağrısı ve ağırlıklı olarak pelviste ve belde sabah tutukluğu ile başvurur, ancak omurganın herhangi bir kısmı da tutulabilir. Hastalar çoğunlukla bel ve kalçadaki sabah tutukluğundan şikayetçidir. Şikayetleri

dinleme ile artar, ancak egzersizle iyileşme görülür. Ayrıca gece, genellikle gecenin ikinci yarısında sırt ağrısıyla da uyanabilirler.

Aksiyal iskelette inflamasyon ve bunun sonucunda yapısal hasar meydana gelebilir. Bu da omurga hareketliliğinin kısıtlanmasına neden olabilir. Bu kısıtlama, Schober testi uygulanmasıyla ölçülebilir (79).

2.2.3.1. Eklem Bulguları

Artrit ve entezit, hastalığın seyrinde herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen en yaygın periferik belirtilerdir. AS hastalarının % 30 - 50'sinde görülür. Bu bulgular ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde, sıklıkla asimetrik bir şekilde bulunur (80).

Tendonların, bağların veya kapsülün kemiğe yapışma yerindeki inflamasyona entezit denir. Tipik bir konum, aşil tendonunun veya topuk kemiğindeki plantar fasyanın yapışma yeridir, ancak herhangi bir entezis bölgesinde inflamasyon mümkündür. Periferik yapılarda görülen bir belirti de, tendovajinit sonucu olarak el veya ayak parmağının şişmesi olan daktilittir.

AS'de servikal omurgadaki patolojik değişiklikler kareleşme, sindesmofitler, ankiroz, longitudinal ligamanların ossifikasyonu ve atlantoaksiyal subluksasyondur (AAS). AAS prevalansı, AS de %2 ile 6,7 arasında olup, %21 e kadar çıkmaktadır (2). AAS'li hastaların çoğu AS'de asemptomatik kalmasına rağmen, yaklaşık %32 sinde takip sırasında radyolojik ilerleme görülür (81). Net bir değerlendirme önemlidir çünkü AAS, AS seyri sırasında omurilik basısı, vasküler bası ve cerrahi müdahale gerektirebilecek diğer ciddi komplikasyonlara yol açabilir (82). Semptomatik ve radyolojik bulgular arasındaki tutarsızlık, cerrahi tedavi ile klinik izlemi koordine etmeyi zorlaştırır (81).

2.2.3.2. Ekstraartiküler Bulgular

Seronegatif SpA'da, bazı eş zamanlı hastalıklar eklem hastalığıyla o kadar güçlü bir şekilde ilişkilidir ki, SpA'nın bir parçası gibi görünmektedir. Bu eş zamanlı hastalıklar, akut anterior üveit, psöriazis (PsO) ve inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (İBH).

2.2.3.2.1. Göz Bulguları

Akut anterior üveit, AS hastalarında hastalık süresi boyunca görülme sıklığı yaklaşık %30'dan fazla olan yaygın bir ekstraartiküler bulgudur (83). Üveitin ortaya çıkması, daha uzun hastalık süresi ve HLA-B27 varlığı ile ilişkilidir (84). AS tanılı hastalardaki insidansı, sağlıklı popülasyona göre 20 kat daha fazladır (1000 hastada yıl başına 8,9'a karşı 0,42) (84).

Üveit tipik olarak akut tek taraflı ağrı, fotofobi ve görme bulanıklığı olarak ortaya çıkar (85). Üveit, hastanın doktora ilk başvuru nedeni olabilir ve klinisyenleri SpA olasılığı konusunda uyarmalıdır. Akut tekrarlayan tek taraflı ön üveitli hastaların yaklaşık %50'sinde bir SpA formu vardır (86). Göz hastalığının aktivitesi ve şiddeti, eklem hastalığının aktivitesi ve şiddeti ile ilişkili değildir.

2.2.3.2.2. Cilt Bulguları

PsO, AS hastalarının yaklaşık %10'unda mevcuttur (87). Eş zamanlı PsO olan hastalarda, PsO olmayan AS hastalarına kıyasla daha sık periferik eklem tutulumu ve muhtemelen daha şiddetli bir AS hastalık seyri görülür (88). İBH ile benzer şekilde HLA-B27 ile PsO arasındaki ilişki, yalnızca AS olan hastalara göre daha zayıftır (89).

2.2.3.2.3. İntestinal Bulgular

Sıklıkla asemptomatik olan ileal ve kolon mukozal inflamasyonu, aksiyal SpA'lı hastaların yaklaşık % 50'sinde histolojik inceleme ile tespit edilebilir (90). Histolojik inflamasyonu olanların az bir kısmında, Crohn hastalığı veya ülseratif kolit gibi, klinik olarak belirgin İBH gelişmektedir. Radyografik olmayan aksiyal SpA'lı hastaların yaklaşık %6,4'ünde ve radyografik aksiyal SpA'lı hastaların % 4,1'inde belirgin İBH bulunmuştur (89).

Öte yandan, sırt ve eklem ağrısı İBH da yaygındır. İBH'ya sahip hastaların en az üçte biri, görüntüleme görülebilen sakroiliak eklemlerdeki değişikliklerle birlikte aksiyal SpA ve periferik SpA dahil olmak üzere SpA'nın bazı özelliklerini gösterir (91). Ancak, prospektif bir çalışmada kronik sırt ağrısı veya periferik eklem

şikayetleri olan İBH hastalarının yalnızca yüzde 10'unun SpA tanısı aldığı görülmüştür (91).

2.2.3.2.4. Pulmoner Bulgular

AS de akciğer tutulumu tipik olarak asemptomatiktir. Akciğer parankim tutulumu sık görülmez. Akciğer apeksinde fibrozis ve kostokondral eklem tutulumuna bağlı olarak semptomlar ortaya çıkmaktadır ve akciğer volümünde azalmaya neden olmaktadır (92).

2.2.3.2.5. Kardiyak Bulgular

AS'de en sık kardiyak bulgu iletim anormallikleri olup kapak yetmezliği gibi diğer kardiyak bulgulardan daha sık gözlenmektedir (93). Dijkmans ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada birinci derece AV bloğun AS hastalarında normal popülasyona göre anlamlı derecede daha yüksek prevalansa sahip olduğunu ve iletim bozukluklarının hastalığın aktivitesi ve süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (94). AS'li hastalarda kapak tutulumu olarak en sık aort yetmezliği gözlenmekle birlikte mitral yetmezlik de bu grup hastalarda sık görülmektedir (95).

AS'deki inflamasyonun ateroskleroz riskinde de artışa neden olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır ve yapılan bir meta-analizde artan ateroskleroz riskinin karotis intima-media tabakasındaki kalınlaşma ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (96).

2.2.4. Tanı Kriterleri

2009 yılında aksiyal SPA, 2011 yılında periferik SPA için ASAS kriterleri yayınlanmıştır. Ancak aksiyal ve periferik SPA birlikte var olabildiğinden, bu iki klinik durum ile başvuran hastalar için kriterler geliştirilmiştir (Tablo 2) (97). Hastalık genellikle sakroiliak eklemlerde başladığından, omurganın kronik veya aktif inflamatuvar kemik değişiklikleri sınıflandırma kriterlerinin bir parçası değildir, ancak hastaların küçük bir yüzdesinde sakroiliak eklemler olmadan omurganın tutulumu meydana gelebilir ve tanı için kullanılabilir (97).

Tablo 2.2. AS için ASAS sınıflandırma kriterleri (98)

3 aydan uzun süredir bel ağrısı olan 45 yaş altı hastalarda	
Görüntülemelerde sakroileit* + ≥ 1 spondiloartrit özelliği SpA tanısı koydurur	HLA B-27 pozitifliği + ≥ 2 spondiloartrit özelliği SpA tanısı koydurur
Spondiloartrit özellikleri: <ul style="list-style-type: none">• İnflamatuar bel ağrısı• Artrit• Üveit• İnflamatuar barsak hastalığı• Psoriazis• Daktilit• NSAİİ' lara iyi yanıt• Ailede SpA öyküsü• HLA B-27 pozitifliği• CRP yüksekliği	

Kriterlerin genel sensitivitesi %82.9, genel spesifitesi ise %84.4'tür. Tek başına görüntüleme kolu: sensitivite %66.2; spesifite %97.3. Tek başına klinik kol: sensitivite %56.6; spesifite %83.3.

*Görüntülemelerde sakroileit, modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileiti veya ASAS tanımına göre MRG de sakroileiti ifade eder.

2.2.5. Hastalık Aktivitesi Değerlendirilmesi

AS'de hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtı değerlendirilmesi açısından ASDAS-CRP ve BASDAI kullanılmaktadır.

BASDAI için hastaya aşağıdaki 6 soru sorulur, ilk 5 soruya 0-10 arası puanlama (0 yok, 10 çok şiddetli), son soruda 30 dk 2,5 puan, 1 saat 5 puan, 1,5 saat 7,5 puan, 2 saat ve daha uzun süre için 10 puan olacak şekilde puanlama yapması istenir.

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?
2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt,bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?
4. Dokunmaya veya baskıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

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

6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

Hesaplaması ise $1+2+3+4+ [(5+6)/2]$ olarak yapılır.

5 ve üzerinde olan skorlar hastalık aktivitesinin kontrol altında olmadığını ve tedavinin yeniden düzenlenmesinin gerekliliğini ifade eder (99).

ASDAS-CRP için ise hastaya aşağıdaki sorular sorularak, elde edilen puanlar (0 çok iyi hissediyorum, 10 çok kötü hissediyorum) ve CRP düzeyi formülde yerlerine konarak hesaplanır.

1. Yaşadığınız AS boyun, sırt veya kalça ağrısının düzeyini nasıl tanımlarsınız?
2. Sabah tutukluğunuzun düzeyini nasıl tanımlarsınız?
3. Geçen hafta boyunca hastalığınız ortalama olarak ne kadar aktifti?
4. Boyun, sırt ve kalça dışındaki eklemlerdeki ağrı/şişlik düzeyini nasıl tanımlarsınız?
5. CRP (mg/L)

$ASDAS-CRP = (0,12 \times \text{sırt ağrısı}) + (0,06 \times \text{sabah tutukluğu}) + (0,11 \times \text{hastalık aktivitesini hastanın genel değerlendirmesi}) + (0,07 \times \text{periferik ağrı/şişlik}) + (0,58 \times \ln(\text{CRP} + 1))$

<1.3 = Remisyon

1.3-2 = Düşük hastalık aktivitesi

2.1-3.5 = Yüksek hastalık aktivitesi

>3.5 = Çok yüksek hastalık aktivitesi

olarak değerlendirilir (100).

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

AS'nin tek başına tanısını koyabilecek bir laboratuvar testi yoktur. Ancak HLA-B27 ve CRP tanı koymaya katkıda bulunabilir.

Yapılan çalışmalarda HLA-B27, AS'li beyaz hastaların % 85 ile % 95'inde pozitif bulunmuştur (101). Ancak, beyaz Kuzey Avrupa popülasyonlarında, HLA-B27 pozitif popülasyonda AS prevalansı yalnızca yaklaşık % 5 bulunmuştur (102). Nonradyografik-SpA'daki HLA-B27 sıklığı, radyografik-SpA'dakinden biraz daha düşük olabilir; Almanya'da yapılan bir çalışmada nonradyografik-SpA'daki prevalans yaklaşık %75 ile %85 arasında bulunmuştur (103). Bu nedenle, yalnızca HLA-B27 için pozitif bir test, AS için tanısal değildir ve HLA-B27 için negatif bir test, AS tanısını dışlamaz (104).

HLA-B27, ilk değerlendirmede inflamatuvar ve kronik bel ağrısı olan hastalarda bir tarama aracı olarak da kullanılabilir; bu, çalışılan hastanedeki HLA-B27 testinin mevcudiyetine ve maliyetine bağlıdır (105). HLA-B27 pozitifse, kronik sırt ağrısı olan hastalarda AS olasılığı %5'ten yaklaşık %30'a ve inflamatuvar sırt ağrısı olan hastalarda yaklaşık % 14'ten yaklaşık % 60'a çıkar (104). Bu nedenle, bu hastalarda görüntüleme dahil olmak üzere daha fazla değerlendirme yapılmalıdır.

ESH ve CRP dahil olmak üzere akut faz reaktanları, AS şüphesi olan hastalarda ölçülmelidir. Akut faz reaktanları, AS tanısını belirlemek için kullanılan 11 SpA özelliğinden biridir. Yükselmiş CRP seviyeleri, AS'li hastaların neredeyse % 40'ında gözlenir ve radyografik-SpA alt grubunda, nonradyografik-SpA alt grubuna kıyasla yükselmiş seviyelere sahip hastaların yüzdesi daha yüksektir (106). CRP seviyeleri ayrıca bazı hastalık aktivitesi kompozit indekslerinin bir bileşeni olarak kullanılır, ancak normal bir CRP veya ESH, AS tanısını veya hastalığın aktif durumda olduğunu dışlamaz (98).

2.2.7. Tedavi

AS'de ana tedavi hedefi hastalığın remisyonudur. Düşük hastalık aktivitesi ikincil hedef olarak kabul edilir. Hem radyografik hem de radyografik olmayan SpA formları için remisyon, düşük BASDAI skoru ve normal CRP değerleri veya düşük ASDAS skoru olarak tanımlanır (107).

2.2.7.1. Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar

NSAİİ'lar, AS'li hastalarda sırt ağrısını ve sabah tutukluğunu azaltmada oldukça etkilidir ve bu nedenle bu hastalar için birinci basamak tedavi olarak önerilir. NSAİİ'ların etkinliğinde belirgin bir fark yoktur ve radyografik/non-radyografik SpA'lı hastalarda benzer şekilde etkilidirler (108). Hastalar genellikle NSAİİ tedavisinin ilk 2 haftasında yanıt verirler, yanıt veren hastalarda yanıt oranı ilk 24 haftada maksimuma ulaşır (109).

AS'li hastalarda erken dönemde NSAİİ kullanılırsa, tedavi etkinliği artar (109). Erken hastalığı olan hastalarda (hastalığın süresi <3 yıl) klinik remisyon oranı % 35'e ulaşırken, uzun süredir hastalığı olan hastalarda bu oran yaklaşık %12-15'tir (110).

NSAİİ tedavisi, AS'li hastalarda inflamasyonda azalma ve artan hareketlilik ile ilişkilidir; bu faktörler kardiyovasküler morbiditeyi azaltabilir. Bununla birlikte, hastalar kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler de dahil olmak üzere uzun vadeli tedavinin potansiyel riskleri hakkında bilgilendirilmelidir (108).

Kullanılan başlıca NSAİİ'lar diklofenak, etodolak, indometazin, naproksen olarak sayılabilir.

2.2.7.2. cDMARD'lar ve Glukokortikoidler

MTX, SLZ veya LEF gibi cDMARD'lar genellikle SPA'nın aksiyal belirtilerinin tedavisinde etkili değildir, ancak bu ajanların aksiyal hastalıkla birlikte olan periferik belirtilerin tedavisinde sınırlı bir rolü olabilir (105).

Hastalığın aktivitesi üzerinde etkin bir yanıt elde etmek için günde yaklaşık 50 mg veya daha yüksek dozlarda prednizolon gerektiğinden uzun süreli sistemik glukokortikoid tedavisi önerilmemektedir (111).

2.2.7.3. Biyolojik DMARD'lar (TNF ve JAK inhibitörleri, IL-17 antagonistleri)

Dünyanın birçok yerinde AS için onaylı beş TNF inhibitörü mevcuttur: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab. Bu TNF inhibitörlerinden herhangi biriyle tedavi, NSAİİ ile konvansiyonel tedavinin başarısız

olduğu aktif AS hastalarında tüm eklem belirtilerinde, CRP seviyelerinde, sakroiliak eklemlerde veya omurgada MRI ile tespit edilebilen inflamasyonda iyi bir iyileşmeye yol açar (112). TNF inhibitörlerinin etkinliği genel olarak birbirine benzerdir (113).

Yapılan çalışmalarda IL-17 antagonisti olan secukinumab ve ixekizumab tedavileri AS de onay almıştır (113). Ayrıca son dönemde yapılan araştırmalarda JAK inhibitörleri olan tofasitinib ve upadasitinib de AS tedavisinde onaylanmıştır (114).

2.3. Psöriatik Artrit

Psöriatik artrit (PsA); psoriasis ile ilişkili, kas ve iskelet sisteminin tutulduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır (3). Hastalarda cilt ve tırnak tutulumu yanında artrit, daktilit ve/veya entezit vardır. Hem periferik hem de başta sakroiliak olmak üzere aksiyal eklemler etkilenebilir (4). Hastalarda düşük bir sıklıkta RF pozitifliği görülse de genel itibarı ile RF negatiftir. PsA, ortak HLA ilişkileri, karakteristik ortak klinik özellikleri ile seronegatif SpA ailesinin bir üyesidir (115).

2.3.1. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda PsA prevalansı % 0,1 ile %1 arasında değişmektedir (116). Bir meta-analiz, PsO'lu hastalarda PsA prevalansını yaklaşık % 20 olarak tahmin etmiştir (117). Çalışmalar periferik PsA'nın kadın hastalarda daha yaygın olduğunu, aksiyal hastalığın ise erkek hastalarda daha yaygın olduğunu göstermiştir (118). Kadınlarda, erkek hastalara kıyasla daha az radyografik ilerleme görülür, ancak ağrı, işlev ve yorgunluk açısından daha kötü sonuçlar görülür (119).

PsA genellikle orta yaşlı kişilerde görülür. Ancak hastaların % 25'inde geç başlangıç olabilir (120). İleri yaşlarda PsA gelişen hastalar genellikle daha uzun süreli PsO, obezite ve HLA-C*06 varlığı olan erkek hastalardır (121). Ek olarak, cinsiyet ve hastalık ortaya çıkma yaşı açısından da farklılıklar vardır, erken başlangıçlı PsA'lı erkek hastalarda kadınlara kıyasla daha fazla aksiyal tutulum vardır, kadınlarda ise daha fazla PsA aile öyküsü mevcuttur (122).

2.3.1.1. Genetik Faktörler

PsA ve PsO'nun güçlü bir kalıtsal bileşeni vardır. Yapılan bir çalışmada hem PsO'nun hem de PsA'nın önemli bir kalıtsal yüke sahip olduğu sonucuna varılmıştır, ancak bu PsO'da PsA'dan daha yüksektir (123).

Kromozom 6'nın kısa kolundaki majör histokompatibilite kompleksinin (MHC) genetik bölgesi, PsO ve PsA için artmış risk ile ilişkili olan ve ayrıca hastalığın çeşitli klinik fenotipleri ile ilişkili olan HLA sınıf I'in birkaç alelini veya haplotipini içerir. HLA-C*06:02'nin PsO ile ilişkisi PsA'dan daha güçlüdür ve bu alel ayrıca PsO'nun erken başlangıcı ve cilt ile eklem tutulumunun başlangıcı arasındaki daha uzun bir zamanla ilişkilidir (124). HLA-B*27, HLA-B*39, HLA-B*38 ve HLA-B*08, PsA riski ile ilişkilidir, ancak HLA-B*27 ve/veya HLA-B*39 pozitifliğinde PsO'den PsA'ye geçiş zamanının daha kısa olduğu görülmüştür. Diğer genotip-fenotip ilişkileri şunlardır: HLA B*08.01 asimetrik sakroileit, periferik artrit, ankiloz ve artmış eklem hasarı ile ilişkilidir, buna karşın HLAB*27 simetrik sakroileit, daktilit ve entezit ile ilişkilidir (125).

2.3.1.2. Çevresel Faktörler

Enfeksiyonlar, bağışıklık sisteminin bağışıklık aracılı bir hastalık geliştirmesi için tetikleyici görevi görür. Streptococcus enfeksiyonu guttat PsO'nun gelişimiyle yakından bağlantılıdır (126). PsA'lı hastalarda bile Streptococcus, hem sinovyal sıvıda hem de periferik kanda bulunmuştur (127). Ek olarak, farenks enfeksiyonu PsA geliştirme riskini artırabilir, çünkü yakın zamanda patojenden bağımsız olarak pozitif farenks kültürü ile PsA riskinin artması arasında güçlü bir spesifik ilişki bulunmuştur (128).

Yapılan çalışmalar obezitenin artan PsA riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (129). PsA hastalarında, eklem mekanik olarak yüke maruz kalan bölgelerinde entezit oluşumuna dair kanıtlar bulunurken, sağlıklı kontrollerde yoktur (130).

Sigara içmenin PsA riskiyle pozitif bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (131), ancak bazı çalışmalar PsO olan hastalarda sigara içmenin paradoksal bir etkisi olduğunu vurgulamıştır (132).

2.3.2. Klinik Bulgular

2.3.2.1. Cilt Bulguları

Adından da anlaşılacağı gibi, PsA tipik olarak sedef hastalığı ile ilişkilidir; PsA, PsO hastalarının % 10 - 30'unda bildirilmiştir (133). PsA'lı hastaların %80'inde kas-iskelet sistemi semptomları gelişmeden önce PsO görülür. PsA'da en yaygın sedef hastalığı türü psoriasis vulgaristir, ancak püstüler, guttat, tırnak, eritrodermik ve intertriginöz gibi diğer PsO türleri de PsA ile ilişkili olabilir (134). Önceki çalışmalar, PsA'da tırnak tutulumunun hastaların %85'inden fazlasında tespit edilebileceğini göstermektedir (134). Bu nedenle, romatoloji kliniklerinde, kas-iskelet sistemi belirtileri olan hastalarda cilt veya tırnak lezyonlarının değerlendirilmesi ve tanımlanması, PsA'nın erken ve doğru bir şekilde teşhis edilmesi için önemlidir.

Hasta muayenesinde kafa derisindeki sedef hastalığı, intergluteal veya göbük bölgelerindeki sedef hastalığı, dirsek veya dizlerin ekstansör yüzeylerindeki hafif sedef hastalığı değişiklikleri veya tırnak lezyonları genellikle hem hasta , hem de doktor tarafından göz ardı edildiği için ilk değerlendirmede bu bölgelerin de incelenmesi önemlidir. Yapılan çalışmalarda kafa derisi lezyonları, tırnak distrofisi ve intergluteal/perianal lezyonları olan hastalarda PsA gelişim riskinin arttığı görülmüştür (135).

2.3.2.2. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

PsA'nın kas-iskelet sistemi tutulumu periferik ve aksiyal tutulum olmak üzere ikiye ayrılır. Moll ve Wright daha önce hastalığın heterojenliğini vurgulayan beş PsA alt türü önermiştir. Bunlar; poliartiküler, oligoartiküler, distal, artrit mutilans ve aksiyal SpA'dır (136).

2.3.2.2.1. Periferik Tutulum

Periferik belirtiler arasında periferik artrit, daktilit ve entezit bulunur. Distal alt tip, distal interfalangeal eklemleri (DIF) etkiler, tırnak değişiklikleri özellikle bu PsA alt tipinde sık görülür. Oligoartiküler alt tip ≤ 4 eklemi etkiler ve tipik olarak asimetric bir dağılım gösterir. Poliartiküler alt tip ≥ 5 eklemi etkiler, bunların

tutulumu simetrik olabilir ve RA'ya benzeyebilir. PsA'nın teleskopik parmaklar, kemik yıkımı ve deformite ile ilişkili yıkıcı bir alt türü olan artrit mutilans, hastaların <% 5'inde görülen en şiddetli ve en az yaygın PsA türüdür (137).

Diğer periferik hastalık formları arasında entezit ve daktilit bulunur. Entezit hastaların %30-50'sinde görülür ve en sık plantar fasya ve Aşil tendonunu tutar, ancak patella, iliak krest, epikondil ve supraspinatus ek yerleri de dahil olmak üzere başka yerlerde ağrıya neden olabilir (138). Genellikle "sosis parmak" olarak adlandırılan, tüm bir ayak veya el parmağının yaygın şişmesi ile karakterize daktilit, hastaların %40-50'sinde görülür (139). Daktilit genellikle poliartrit alt tipinde görülür ve hastaların üçte ikisinde yalnızca ayaklarda bulunur (140).

2.3.2.2.2. Aksiyal Tutulum

Bazen spondilit alt tipi olarak da adlandırılan aksiyal tip (aksiyal PsA), öncelikle omurgayı ve sakroiliak eklemleri içerir. Kollar, bacaklar, eller ve ayaklardaki eklemler de etkilenebilir. Aksiyal tutulum, PsA'lı hastaların % 25-70'inde görülür ve hastaların % 5'inde yalnızca aksiyal tutulum vardır (141). Yapılan çalışmalarda PsA aksiyal tutulumunun, AS'ye göre daha az şiddetli olduğu görülmüştür (142).

PsA hastalarının büyük bir kısmında asemptomatik aksiyal hastalık olabilir. Leung ve ark. yaptıkları bir çalışmada aksiyal tutulumu olan PsA'nın %45'inin asemptomatik olduğunu ve durumun yalnızca radyografik muayene ile tespit edilebildiğini bildirmiştir (143).

Ek olarak PsA'da konjonktivit birlikteliği daha sık olmakla birlikte; üveit tablosu AS'den farklı olarak bilateral, posterior ve kronik üveit olarak ortaya çıkar (144).

2.3.3. Laboratuvar Bulguları

PsA'nın karakteristik laboratuvar bulguları yoktur, bu durum onu diğer inflamatuvar artrit veya sistemik otoimmün romatizmal hastalık formlarından ayırır. Akut faz yanıtı, inflamasyonun derecesi ile uyumludur. RF, ANA ve ACPA gibi otoantikorlar hastaların az bir kısmında bulunur.

Hastaların yaklaşık üçte birinde, nonspesifik bir inflamatuvar yanıtı yansıtan yüksek ESH ve lökositoz görülür. Anemi, kronik hastalık veya uzun süreli NSAİİ kullanımından kaynaklanan demir eksikliği nedeniyle ortaya çıkabilir (145).

HLA-B*27, PsO olan hastalarda, PsA gelişimine yatkın olan hastaları tanımlayan genetik belirteçlerden biridir (146).

2.3.4. Tanı

PsA tanısı psöriatik lezyonları olan veya PsO tanısı almış olan hastalarda artrit gelişmesi durumunda düşünülmelidir. Ancak tanı öncesinde RA, osteoartrit (OA), gut, reaktif artrit gibi diğer artrit formları dışlanmalıdır. Dışlama yapılabilmesi için eklem tutulum tipi, görüntüleme, laboratuvar ve eklem sıvısı örneklemesinden yararlanılır. PsA tanısı için her zaman PsO varlığı şart değildir (147).

PsA'da tanı ve sınıflandırma için 2006 yılında CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kriterleri geliştirilmiştir. CASPAR kriterlerinin özgüllüğü %98,7, duyarlılığı %91,4'tür. Eklem, omurga ve entez bölgelerinde inflamatuvar değişikliklerin varlığı ve Tablo 3' teki maddelerden ≥ 3 puan alınması ile PsA tanısı konulur (148).

Tablo 2.3. PsA'da "CASPAR" kriterleri (148)

	PUAN
Psoriasis varlığı:	
Mevcut	2
Geçmişte daha önce mevcut	1
Hasta etkilenmiyorsa ailede PsO öyküsü	1
Tırnak lezyonları (onikoliz, çukurlaşma)	1
Daktilit (şimdiki veya geçmişteki, bir romatolog tarafından belgelenen)	1
Negatif RF	1
Radyografide PsA bulgusu (jukstaartiküler kemik oluşumu)	1

2.3.5. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri

PsA hem aksiyal hem de periferik tutulum yapabilen bir hastalıktır. Bu sebeple özellikle aksiyal tutulumu olan vakalarda AS de olduğu gibi ASDAS-CRP ve

BASDAI kullanılabilir. Periferik tutulumu olan hastalarda ise RA hastalarında olduğu gibi DAS-28-CRP kullanılabilir. DAS-28-CRP skorlamasında değerlendirilen 28 eklem içinde DIF olmaması skorlamayı kullanmayı zorlaştırırsa da, özellikle üst ekstremitelerde tutulumlu periferik PsA'da yol gösterici olabilmektedir.

PsA da kullanılan diğer skorlama sistemleri arasında bulunan VAS (görsel analog skala) ise hasta ve hekim gözüyle hastanın genel durumu değerlendirmede kullanılabilir (59). Yaşam kalitesi değerlendirmesi ise HAQ (Health Assessment Questionnaire) skoru ile yapılabilir (149).

2.3.6. Tedavi

PsA hem periferik hem de aksiyal tutulumu olan heterojen bir hastalıktır ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedavide remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedeflenmelidir (150).

2.3.6.1. Nonfarmakolojik Tedavi

PsA'da obezite ve metabolik sendrom sık görülen komorbiditelerden olduğu için hastalar uygun fizik tedavi ve egzersize yönlendirilmelidir. Yine obeziteden korunma için diyetisyen desteği ile uygun diyet önerileri verilmelidir.

2.3.6.2. Farmakolojik Tedavi

Hastalar, PsA da eklem ağrıları için NSAİİ ve PsO için topikal tedaviler gibi basit tedavilere başlar, yanıt alınmaz ise tekli DMARD'lar tedaviye eklenir. Tekli DMARD ile tedaviye yanıt alınmaz ise standart DMARD'ların kombinasyonlarına başlanır. Son olarak hastalar önceki tedaviye yanıt vermezse biyolojik ilaçlar ile tedaviye geçilir.

NSAİİ'ler, periferik artrit, aksiyal hastalık ve entezitli hastalarda ağrı ve inflamasyonu kontrol etmek için önerilir, yan etki riski yüksek olan bireyler açısından dikkatli kullanıldığında semptomatik olarak faydalıdır (151).

Kortikosteroidler genellikle eklem iltihabının kısa süreli kontrolü için eklem içi veya kas içi enjeksiyonlar olarak verilir. Genellikle kDMARD/bDMARD'lar etkili oluncaya kadar 'köprüleme tedavisi' olarak kullanılırlar. Ancak eklem içi

steroid enjeksiyonları mono/oligoartriti uzun süreli kontrol etmek için kullanılabilir (152).

kDMARD'lar periferik artrit, daktilit ve cilt/tırnak hastalıkları için tedavi olarak önerilmektedir. MTX, etkinlik konusunda en yaygın birinci basamak DMARD tedavisi olmaya devam etmektedir (153). Yapılan çalışmalarda hem entezit, hem de daktilit tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (154). Bir Cochrane incelemesi, SLZ'in plaseboya karşı anlamlı ancak küçük bir etkisi olduğunu, ama entezite bir faydası olmadığını doğrulamıştır (155). LEF, PsA için kullanılan kDMARD'lar arasında en güçlü kanıtı sahip olanıdır (156).

TNF- α inhibitörleri (etanersept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab pegol ve golimumab) ve IL-17A inhibitörleri (sekukinumab ve ixekizumab) tüm PsA alanlarında (deri/periferik eklem/aksiyal) önerilmektedir (157). Etanersept, diğer anti-TNF seçeneklerine kıyasla cilt sedef hastalığını kontrol etmede potansiyel olarak daha az etkilidir (158). Benzer şekilde, infliximab, sertolizumab ve adalimumab, inflamatuvar barsak hastalığı veya tekrarlayan üveitli hastalarda etanerseptten daha etkilidir (159). Ayrıca, IL-17A inhibitörlerinin mevcut (veya yeni gelişen) inflamatuvar barsak hastalığını kötüleştirebileceği (veya tetikleyebileceği) bilinmektedir (160).

T hücresi inhibitörü abatacept, cilt ve eklem iltihabını kontrol eder, ancak AS'de yapılan bir çalışmada aksiyal tutulum için sınırlı bir etkinlik göstermiştir (161). IL-12/23 inhibisyonunun (ustekinumab) cilt ve periferik eklem hastalığını kontrol etmede bir fosfodiesteraz-4 inhibitöründen (apremilast) daha etkili olduğu görülmüştür, ancak her ikisinin de aksiyal tutulumda kanıtlanmış bir faydası yoktur (158). IL-23 inhibitörleri guselkumab ve risankizumab PsO ve PsA periferik artriti için etkilidir (162).

Janus Kinaz inhibitörü tofasitinib, PsA ve PsO tedavisinde iyi bir etkinlik göstermiştir (163), yapılan çalışmalarda aksiyal inflamasyon yanıtında da etkili olduğu görülmüştür (164). Benzer şekilde upadacitinib, PsA ve PsO tedavisinde iyi bir etkinlik göstermiştir (165) ve aksiyal tutulumda da etkili olduğu görülmüştür (166).

2.4. Atlantoaksiyal Subluksasyon

Servikal omurga iki bölümde incelenir; üst servikal omurga (C1 ve C2, atlantoaksiyal, atlantodontoid ve atlantookcipital eklemler) ve alt servikal omurga (C3 ve C7 arasındaki tüm vertebral ve faset eklemler). Boynun rotasyon hareketi daha çok üst servikal omurga tarafından gerçekleştirilirken fleksiyon ve ekstansiyon hareketi ise çoğunlukla alt servikal omurga tarafından yapılmaktadır. Atlantoaksiyal eklem, C1 (atlas) anterior arkı ile C2 (aksis) densi arasında oluşan eklemdir. Bu eklem transvers ligament, alar ligament ve aksesuar atlantoaksiyal ligament olmak üzere bir grup ligament tarafından stabilize edilir. Söz konusu yapıda inflamatuvar duruma bağlı pannus gelişmesi ve/veya eklem stabilizasyonunu sağlayan ligamentlerde bir hasar gelişmesi durumunda atlantoaksiyal eklem aralığı açılır ve AAS meydana gelir. AAS'nin travma olmaksızın inflamatuvar hadiselerle ilgili olarak gelişmesi ise Grisel Sendromu olarak adlandırılmıştır (167).

AAS'nin görüldüğü durumlar; travmalar ve baş-boyun cerrahileri dışında sıklıkla RA (1), AS ve diğer SpA'lardır (6). Nadir nedenleri arasında miks konnektif bağ doku hastalığı (168), Behçet sendromu (169), sistemik lupus eritematozus (6) sayılabilir.

AAS semptomları ise başlıca şunları içerir;

C2 basısına bağlı: Ense ağrısı, mastoid üzerinde ağrı, kulak ağrısı, migren, fasiyal ağrı

Myelopatiye bağlı: Üst ve alt ekstremitelerde güç ve endurans kaybı, üst ekstremitelerde beceri kaybı, yürüyüş bozukluğu, parestezi, mesane ve barsak fonksiyon bozukluğu

Vertebroziller yetmezliğe bağlı: Ataklar halinde baş dönmesi, senkop atakları, tinnitus, görme kaybı, denge kaybı, diplopi, disfaji görülebilmektedir. Ancak AAS genellikle asemptomatiktir (170).

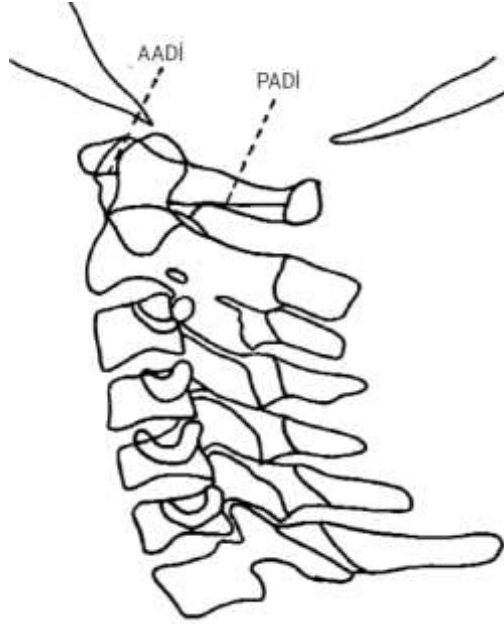
AAS ile başvuran hastalarda görülebilecek bulgular ise: Boyun eklem hareket açıklığında kısıtlılık, bazı olgularda palpasyonla krepitasyon, tortikollis (rotator subluksasyon), pozisyon hissinin kaybı, motor ve duyu kaybı, ince beceri kaybı,

derin tendon reflekslerinde artma, klonus, yürüyüş bozukluğu, patolojik reflekslerin bulunması, serebellar testlerin pozitifliğidir (170).

AAS tanısı koymada direkt radyografilerden yararlanır. Hastalar dinamik fleksiyon ve ekstansiyon lateral grafileri ile değerlendirilmelidir. Bu grafilerdeki çeşitli ölçümler hastalık tanı ve progresyonunu değerlendirmede oldukça önemlidir. Bu ölçümler arasında en sık kullanılanlar; anterior atlantodental interval (AADİ), posterior atlantodental intervaldir (PADİ).

AADİ; lateral grafide C1'in anterior halkasının posterior yüzünden, densin anterioruna kadar olan mesafenin ölçülmesi ile saptanır. AADİ hem fleksiyon hem de ekstansiyonda ölçülmelidir. Normalde AADİ 3 mm'nin altında olmalıdır (1); AADİ>3 mm ise anterior AAS'dan söz edilir. AADİ>9 mm olması halinde cerrahi tedavi gerekir (1).

PADİ; birinci servikal laminanın anterioru ile densin posterioru arasındaki uzaklık ölçülerek bulunur. Normalde PADİ 25-30 mm olmalıdır (171).



Şekil 2.1. AADİ ve PADİ aralıklarının ölçümü (170)

2.4.1. RA'da Atlantoaksiyal Subluksasyon

RA hastalarında servikal omurga tutulumunun ilk tanımı 1890 yılında Sir Archibald Edward Garrod tarafından yapılmıştır (172). RA, servikal omurgayı etkileyen en yaygın inflamatuvar hastalıklardan biridir (173). Birincil ve ikincil bağ

tutucuların (ligamentum transversum atlantis, ligamentum alaria) gevşekliğinden kaynaklanan anterior AAS, RA ile ilişkili en yaygın servikal deformitedir (174).

Bugüne kadar AAS çoğunlukla RA'da bildirilmiştir ve yaygınlık oranı % 12 - 33'tür ve hatta bazı raporlarda %86'ya kadar çıkmaktadır (175).

RA hastalarındaki servikal omurganın radyolojik tutulumunun patogenezi tam anlaşılammakla birlikte RA'nın karakteristik lezyonu olan sinovyal pannusun direkt basısı suçlanmaktadır. Romatoid pannus, inflamasyon sürecinde proliferen fibroblast ve inflamatuvar hücrelerden oluşur. Pannustan salgılanan kollajenaz ve diğer proteolitik enzimler, kartilaj, ligament, tendon ve kemiği tahrip etmektedir. Bunun sonucunda oluşan destrüktif sinovit, ligamentöz laksite ve kemik erozyonları geliştirip servikal bölgede instabilite ve subluksasyona yol açabilmektedir (176).

Naranjo ve ark. anterior AAS'yi eroziv RA hastalığının bir belirtici olduğunu vurgulamışlardır (177). Bu hastaların değerlendirilmesinde hem fleksiyon hem de ekstansiyonda direkt radyografi çekilmelidir. Çünkü nötral pozisyonda çekilen radyografilerde % 48 olgunun gözden kaçabileceği gösterilmiştir (178).

RA'da AAS için bilinen risk faktörleri arasında RA'nın daha geç başlaması (yaş>45), aktif sinovit, hızla ilerleyen eroziv periferik artrit ve RF yüksekliği bulunmaktadır (179).

AAS asemptomatik olabileceği gibi, şiddetli nörolojik semptomlara ve hatta beyin sapı basısı nedeniyle akut solunum yetmezliğinden ölüme dahi yol açabilir (180). Potansiyel olarak ölümcül etkileri nedeniyle, RA'da servikal omurga tutulumu derhal teşhis edilmeli ve tedavi edilmelidir. Etkin sentetik/biyolojik/biyobenzer DMARD'lar ile tedavi genellikle hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için yeterlidir, ancak özellikle nörolojik defisitleri olan RA hastaları için cerrahi müdahale gerekmektedir (181).

2.4.2. AS'de Atlantoaksiyal Subluksasyon

AS'de servikal omurgadaki patolojik değişiklikler kareleşme, sindesmofitler, ankiloz, longitudinal ligamentlerin ossifikasyonu ve AAS'dir (2). AS'deki AAS prevalansı ise % 2-6,7 arasında olup %21'e kadar çıkabilmektedir (182). AAS'li

hastaların çoğu AS'de asemptomatik kalsa da, yaklaşık %32'sinde takip sırasında radyolojik ilerleme görülür (82).

AAS, AS seyri sırasında omurilik sıkışmasına, vasküler sıkışmaya ve cerrahi müdahale gerekebilecek ciddi komplikasyonlara yol açabilir (183). Hastaların semptomları ve radyolojik bulguları arasındaki tutarsızlık, cerrahi gerekliliği açısından sıkı izlem gerektirir (81).

AS'de AAS için bilinen risk faktörleri ise uzun hastalık süresi ve periferik artrit varlığıdır (184).

2.4.3. PsA'da Atlantoaksiyal Subluksasyon

PsA'da servikal omurga tutulumu RA ve AS'ye benzer şekilde görülür. PsO'lu olguların yaklaşık % 7'sinde artrit gelişir ve bunların da % 20'sinde servikal omurga tutulumu görülür (176). Hastalığın süresi ve tutulan periferik eklem sayısı, servikal omurga tutulumunu saptamada önemli faktörlerdir (176). PsA'da AAS, oldukça nadir görülür (185). Benzer şekilde, atlantoaksiyal tutulum ile ilgili veriler de literatürde az ve çeşitlidir. Laiho ve ark. yaptıkları bir çalışmada hastaların % 8'inde atlantoaksiyal tutulum tespit etmişlerdir (5). Tanı ve tedavi yönetimi RA ve AS ile benzerdir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Romatoloji Kliniği'ne, Ocak 2024 – Haziran 2024 tarihleri arasında başvuran ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre RA tanısı almış olan 100, ASAS kriterlerine göre AS tanısı almış olan 100, CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı almış olan 50 hasta ve kliniğimize başvuran, yapılan tetkiklerinde romatolojik hastalığı tespit edilmeyen yaş grubu benzer 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kesitsel nitelikte olan çalışmamızda çalışma öncesi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı 29.12.2023 tarihinde 381 sayılı kararla alındı. Hastalara, çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında ön bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edip çalışmaya katılan gönüllülere “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve imzaları alındı (Ek-1).

3.1. Katılımcı Seçimi

Çalışmaya ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre RA tanısı almış olan 100, ASAS kriterlerine göre AS tanısı almış olan 100, CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı almış olan 50 hasta ve kliniğimize başvuran, yapılan tetkiklerinde romatolojik hastalığı tespit edilmeyen 50 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir. Çalışmadan hariç tutulma kriterleri ise Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Süleyman Demirel Üniversitesi Romatoloji kliniğinde takipli olmak.
- 18 yaş üzeri olmak
- RA tanılı olmak
- AS tanılı olmak
- PsA tanılı olmak

Tablo 3.2. Hastalar için çalışmadan hariç tutulma kriterleri

- Yeni tanı romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit hastası olmak
- Servikal cerrahi öyküsü olması
- Kranial ve servikal travma öyküsü olması
- Başvuruda aktif enfektif bir durumun olması (aktivite skorlarının etkilenmemesi için)

3.2. Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum gibi demografik verileri ile hastalık süresi, sigara kullanımı, ailede romatolojik hastalık öyküsü, ek hastalıklar, kullandıkları ilaçlar ve biyolojik ajan kullanımı verileri kaydedildi.

Hastaların başvurdukları gün poliklinikte yapılmış olan rutin kontrol laboratuvar tetkiklerinden ESH, CRP sonuçları ve tanı anında istenmiş olan RF, anti-CCP ve HLA B-27 düzeyleri tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak kaydedildi.

Hastalar ile romatoloji polikliniği başvurusunda birebir görüşme sağlandı. Lokomotor sistem muayenesi yapıldıktan sonra HES ve ŞES kaydedildi. VAS (0-10 mm) değerlendirmesi yapıldı. Ek olarak hastalık aktivitesini değerlendirmek için RA hastaları için DAS-28-CRP, CDAI, SDAI skoru, AS ve PsA hastaları için BASDAI, ASDAS-CRP skoru hesaplandı.

Çalışmamızda CRP, hastanın kliniğimize başvurduğu gün yapılmış olan tetkiklerinden retrospektif analiz ile kaydedildi. CRP, mikrobiyoloji laboratuvarına ulaşan separatuvar jel içeren tüpteki serumdan alınan örneklerle Roche Cobas c501 cihazı ile ELİSA yöntemi ile analiz edilmektedir ve referans aralığı 0-5 mg/L'dir.

Çalışmamızda kullandığımız ESH değerleri, hastanemizde biyokimya laboratuvarına gelen EDTA'lı mor kapaklı tüpe alınmış olan örneklerden Modifiye Western gren tekniği uygulanarak biotech yhlo vision C cihazı ile ölçülmektedir. ESH'nin normal değeri, hastanın cinsiyetine ve yaşına göre değerlendirildi. ESH'nin normal değerleri kabaca erkeklerde; $yaş/2$, kadınlarda; $(yaş+10)/2$ formülleri ile hesaplanabilir.

RF; mikrobiyoloji laboratuvarında separatuvar jel içeren tüpteki serumdan alınan örneklerle Roche Cobas c501 cihazında makroelisa yöntemi ile ölçülmektedir. Referans aralığı 0-14 IU/ml' dir.

Anti-CCP için jel seperatuvar tüpe alınan kan örnekleri hastanemizde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştıktan sonra bekletilmeden 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrılır ve serum örneği Roche Cobas e411-e601 cihazı ile makroelisa test prensibi ile ölçülmektedir. Referans aralığı 0-17 U/ml'dir. 17 ve üzeri değerlerin pozitif olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir.

HLA-B27 için EDTA'lı mor tüpe alınan kan örnekleri hastanemizde mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştıktan sonra otomatik BD FACS Canto II cihazında akım sitometrik yöntem ile çalışılmaktadır. Tetkik negatif/pozitif olarak sonuçlanmaktadır. HLA-B27, hastanın geçmiş tetkiklerinden retrospektif analiz ile kaydedildi.

DAS-28 skoru için hastanın 10 MKF, 10 PİF, el bilekleri, dirsekler, omuzlar ve 2 diz eklemi olmak üzere toplam 28 eklemi değerlendirilip HES, ŞES, GSD ve CRP ile hesaplanmıştır (69). DAS-28-CRP remisyon ve hastalık aktivitesi değerlendirme aralıkları Tablo 3.3'de sunulmuştur.

Tablo 3.3. DAS-28-CRP remisyon ve hastalık aktivitesi değerlendirme aralıkları (69)

Remisyon	<2,6
Düşük hastalık aktivitesi	2,6-3,2
Orta şiddette hastalık	3,3-5,1
Yüksek hastalık aktivitesi	>5,1

$DAS28-CRP = (0.56 * \sqrt{(HES)} + 0.28 * \sqrt{(\text{ŞES})} + 0.36 * \ln(CRP, \text{ mg/L} + 1) + 0.014 * GSD * 10 + 0.96)$ formülü ile hesaplanmaktadır (69).

SDAI skoru DAS 28'deki 28 eklemde olan ŞES, HES ile GSD-H, GSD-D ve CRP'nin toplanması ile elde edilir. SDAI remisyon ve hastalık aktivitesi değerlendirme aralıkları Tablo 3.4'de sunulmuştur (71).

Tablo 3.4. SDAI remisyon ve hastalık aktivitesi değerlendirme aralıkları (71)

Remisyon	$\leq 3,3$
Düşük hastalık aktivitesi	3,4-11
Orta şiddette hastalık	12-26
Yüksek hastalık aktivitesi	>26

CDAI skoru ŞES, HES, GSD-D, GSD-H'nin toplamıyla elde edilir (72). CDAI'de hastalık aktivitesi belirlenirken akut faz cevabı kullanılmaması muayene esnasında hekimin hastalık aktivitesini hızlıca belirlemesine ve hasta muayenesi sırasında hekimin tedavi kararını verebilmesine imkân sağlar (222). CDAI remisyon ve hastalık aktivitesi değerlendirme aralıkları Tablo 3.5'de sunulmuştur.

Tablo 3.5. CDAI remisyon ve hastalık aktivitesi değerlendirme aralıkları (72)

Remisyon	$\leq 2,8$
Düşük hastalık aktivitesi	2,9-10
Orta şiddette hastalık	11-22
Yüksek hastalık aktivitesi	>22

BASDAI ise yorgunluk, spinal ağrı, periferik eklem ağrısı, eklem hassasiyeti, sabah tutukluğu şiddeti ve sabah tutukluğu süresinden oluşan 6 adet 10 cm' lik VAS ölçümünden oluşmaktadır. İlk 4 sorudan elde edilen puanlar toplanıp, beşinci ve altıncı sorudan elde edilen puanların ortalaması alınarak bu değere eklenir ve sonucun 5'e bölünmesi ile BASDAI skoru hesaplanmış olur. BASDAI ≥ 4 olması hastalık aktivasyonu olarak değerlendirilir.

ASDAS'ın ASDAS-CRP (CRP' ye dayalı) ve ASDAS-ESH (ESH' a dayalı) olmak üzere 2 formu vardır. ASDAS-CRP tercih edilen yöntemdir. ASDAS-CRP, BASDAI'nin 2 (aksiyal eklem ağrı durumu), 3 (periferik eklem ağrısı), 6 (sabah tutukluğu süresi) numaralı soruları ve global VAS'ın 10'luk skala üzerinden birlikte değerlendirilmesiyle hesaplanan bileşik bir indekstir. Bu indekse göre 1,3'ten düşük skorlar inaktif hastalığı, 1,3-2,1 arası skorlar orta derecede aktif hastalığı, 2,1-3,5 arası skorlar yüksek ve 3,5 üzeri skorlar çok yüksek hastalık aktivitesini işaret etmektedir. Bu çalışmada da CRP değerleri kullanılarak ASDAS skorları hesaplandı.

ASDAS-CRP: $(0,12 \times \text{belağrısı}) + (0,06 \times \text{sabah tutukluğu}) + (0,11 \times \text{VAS}) + (0,07 \times \text{periferel eklem ağrısı}) + (0,58 \times \text{CRP})$ formülü ile hesaplanır (113).

Ayrıca hastaların boyun ağrıları için VAS (0-10 mm) kullanılarak değerlendirme yapıldı.

Hastaların kliniğimizdeki takip süreçleri içerisinde istenen servikal lateral nötral ve fleksiyon radyografileri retrospektif olarak incelendi. Grafiler hastanemiz röntgen 1 nolu odada bulunan DRGEM Diamond marka cihazla çekilmiş olan grafilerdi. Lateral nötral ve fleksiyon grafiler çekilirken hasta, cihazın statif kısmında ayakta ve lateral pozisyonda durmuştur. X ışını kaynağı tüpe 150 cm mesafe ayarlanıp 80 kW, 15 mas doz şiddeti verilerek grafiler tamamlanmıştır. Çekilen radyografiler 2 ayrı uzman tarafından değerlendirildi.

Radyografilerde nötral pozisyon ve fleksiyon pozisyonundaki C1'in anterior halkasının posterior yüzünden, densin anterioruna kadar olan mesafe (anterior atlantodental interval) ölçüldü. Ölçülen mesafenin ≤ 3 mm olması normal kabul edilirken, >3 mm olması anterior atlantoaksiyal subluksasyon olarak kabul edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veri sunumu; tanımlayıcı verilerden kategorik olup gruplandırılmış olanlar frekans (sayı) ve yüzde değerler ile, sayısal (ölçüm) veriler ise ortalama, standart sapma, en küçük-en büyük değerler kullanılarak yapıldı. Verilerin sunumunda tablo ve grafiklerden faydalanıldı. Grafik olarak; pie (pasta grafik), bar (çubuk grafik) ve boxplot (kutu grafik) kullanıldı.

İstatistiksel analiz; toplanan verilerin tamamı SPSS 22 paket programına girilerek aynı paket programında analiz edildi. Verilerin karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra, ölçümle elde edilen veriler için gruplar arasında istatistiksel farklılığın olup olmadığını belirlemeye yönelik, parametrik kriterlere uyan verilerin analizinde parametrik hipotez testlerinden Bağımsız Örneklem t-testi ve One-Way ANOVA, parametrik kriterleri sağlamayan verilerin analizinde kullanılan, parametrik olmayan hipotez testlerinden; Mann-Whitney U ve Kolmogorov Smirnov testleri (Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığını test etmek için) kullanıldı.

Ölçümle elde edilen veriler için, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında kullanılan parametrik hipotez testlerinden On-Way ANOVA testi neticesinde anlamlı fark tespit edildiğinde, bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplar arasından kaynaklandığını belirlemede Post Hoc Testlerinden Tukey HSD testi kullanıldı.

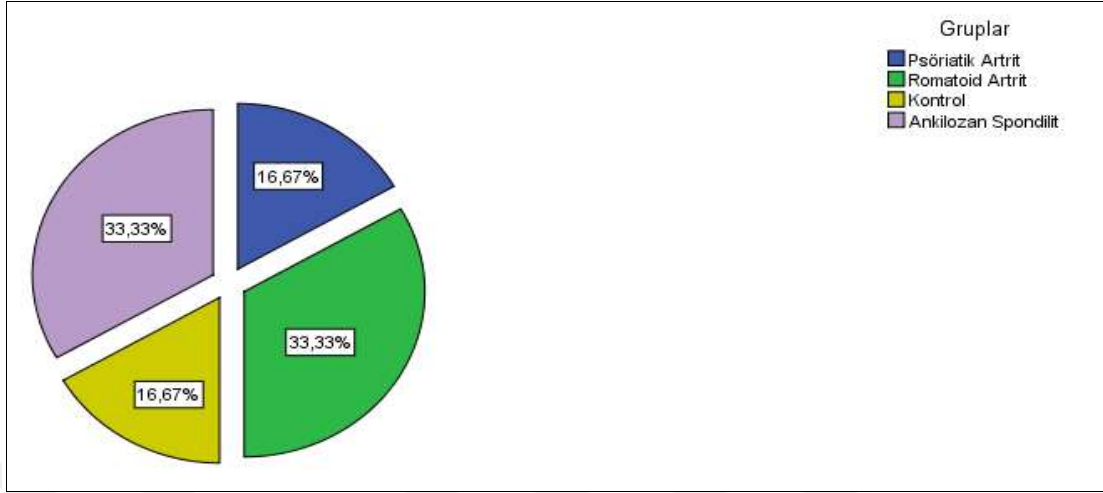
Gruplandırılmış verilerin (sayı ve yüzde) karşılaştırılmasında, Ki-kare ve Ki-kare Fisher's Exact testleri kullanıldı.

Hastalık grupları ve değişkenler arasında korelasyon analizi için Spearman's Korelasyon testi kullanıldı.

p anlamlılık düzeyi, $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR



Grafik 4.1. Çalışma gruplarının dağılımları.

Çalışmada yer alan 300 kişiden % 33,3'ü (n=100) Ankilozan Spondilit (AS), %33,3'ü (n=100) Romatoid Artrit (RA), %16,7'si (n=50) Psöriatik Artrit (PsA), %16,7'si (n=50) ise kontrol (sağlam) grup olarak belirlendi (Grafik 4.1).

Çalışmaya dahil edilen grubun % 61,7'si (n=185) kadın, % 38,3'ü (n=115) erkekti. Yaş ortalaması 52,2±13,3 yıl (n=300), kadınların yaş ortalaması 53,3±13,2 yıl (n=185), erkeklerin yaş ortalaması ise 50,4±13,3 (n=115) olarak bulundu. Hastaların %90,0'ının (n=225) evli, %17,6'sının (n=44) sigara kullandığı tespit edildi. Çalışma grubunda sigara kullanımı olan hastaların ortanca 20 paket/yıl sigara tükettiği görüldü. Hastaların, hastalıklarının ortanca sürelerine bakıldığında; AS hastalarda 12 yıl, RA hastalarda 9,5 yıl ve PsA hastalarda 9 yıl olduğu saptandı. Hasta grubunun % 57,2'sinde (n=143) ek başka bir ve/veya birden fazla hastalık mevcuttu. Hastaların % 30,8'inin (n=77) ailesinde romatolojik bir hastalık öyküsünün olduğu tespit edildi.

Kontrol grubunun ise % 52'si (n=26) kadın, %48'i (n=24) erkek idi. Yaş ortalaması 49,8±18,3 yıl (n=50), kadınların yaş ortalaması 47,0±17,5 yıl (n=26), erkeklerin yaş ortalaması ise 52,8±19,0 yıl (n=24) olarak bulundu.

Tüm grupların sosyo-demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. AS, RA, PsA, kontrol gruplarının sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler*	AS (n=100) Sayı (%)	RA (n=100) Sayı (%)	PsA (n=50) Sayı (%)	Kontrol (n=50) Sayı (%)
Cinsiyet (Kadın)	47 (%47,0)	78 (%78,0)	34 (%68,0)	26 (%52,0)
Yaş (yıl) (Ortalama±Standart Sapma)	48,8±11,7	58,0±10,3	49,5±12,0	49,8±18,3
Medeni Durum (Evliliği)	88 (%88,0)	90 (%90,0)	47 (%94,0)	
Sigara kullanımı	28 (%28,0)	9 (%9,0)	7 (%14,0)	
Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl)	24 (2-60)	31 (3-75)	11,0 (2-50)	
Hastalık Süresi (yıl)	12,0 (1-40)	9,5 (1-38)	9,0 (1-45)	
Ek Hastalık Varlığı	48 (%48,0)	67 (%67,0)	28 (%56,0)	
Ailede Romatolojik Hastalık Öyküsü	38 (%38,0)	25 (%25,0)	14 (%28,0)	

*: Ölçüm değerine sahip olan veriler için normal dağılım uygunluk testi yapıldı. Kolmogorov Smirnov test sonucuna göre yaş değişkeni için anlamlılık düzeyi $p=0,076$ olması nedeniyle normal dağılıma uygun olduğundan; ortalama±standart sapma verilirken, sigara kullanım miktarı değişkeni ($p=0,000$) ve hastalık süresi ($p=0,000$) değişkenleri için normal dağılıma uymadığından; ortanca-en küçük, en büyük değerleri verilmiştir.

Çalışma grubunun ek hastalıklarının dağılımı Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Ek hastalıkların dağılımı

Hastalık*	Sayı (Yüzde)
Hipertansiyon	69 (%27,6)
Diyabet	44 (%17,6)
Kalp Hastalığı	36 (%14,4)
Akciğer Hastalıkları	21 (%8,4)
Tiroid Hastalıkları	21 (%8,4)
Osteoporoz	14 (%5,6)
Psikiyatrik Hastalıklar	10 (%4,0)
Akciğer Tutulumu	9 (%3,6)
Sjögren Sendromu	9 (%3,6)
Hiperlipidemi (Kolesterol Yüksekliği)	9 (%3,6)
Kronik Böbrek Yetmezliği	5 (%2,0)
Malignite	5 (%2,0)
FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi)	4 (%1,6)
Fibromiyalji Sendromu	2 (%0,8)
Gut Hastalığı	2 (%0,8)
Behçet Hastalığı	1 (%0,4)

*: Aynı kişide bir ve/veya birden fazla hastalık mevcuttu. Ek hastalıkların yüzdeleri, hastalık bazında verilmiştir.

Hastaların %60,4'ünün (n=77) anti-TNF kullandığı tespit edildi.

Hasta grubunun %8,7'sinde (n=26) atlantoaksiyal subluksasyon olduğu görüldü.

AS hastalarının, laboratuvar bulguları ve risk faktörlerine göre dağılımı Tablo 4.3'de sunulmuştur.

Tablo 4.3. AS hastalarının laboratuvar bulguları ve risk faktörlerine göre dağılımı

Değişkenler		AS Grubu Hastalar* Sayı (%) Ortanca (En Küçük-En Büyük Değer)
Biyolojik Ajan (anti-TNF) Kullanımı		91 (%91,0)
Halsizlik-Yorgunluk Düzeyi		3,0 (0-7)
Boyun-Sırt-Kalça Ağrısı Düzeyi		2,0 (0-8)
Diğer Eklemlerdeki Ağrı-Şişlik Düzeyi		1,0 (0-6)
Dokunmaya veya Baskıya Karşı Hassas Olan Eklemlerde Duyulan Rahatsızlık Düzeyi		1,0 (0-6)
Sabah Tutukluğu Şiddeti		1,0 (0-7)
Sabah Tutukluğu Süresi (Saat)		1,0 (0-7)
Son 1 Hafta Hastalık Aktivite Düzeyi		2,0 (0-8)
HLA-B27 pozitifliği Sayı (Yüzde)		35 (%35,0)
CRP (mg/dL)		3,0 (0,3-78)
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)		10,0 (1-62)
ASDAS-CRP		1,55 (0,64-3,90)
BASDAI		1,4 (0-4,8)
VAS		1,0 (0-8)
Atlantoaksiyal Aralık Ölçümü	Nötral Grafi	1,6 (0,5-4)
	Fleksiyon Grafisi	2,1 (0,7-6,3)
Atlantoaksiyal Subluksasyon Sayı (Yüzde)		9 (%9,0)

anti-TNF: anti- tümör nekroz faktör, HLA-B27: human leukocyte antigen, CRP: C-reaktif protein, ASDAS-CRP: ankylosing spondylitis disease activity score-C-reaktif protein, BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index, VAS: vizüel analog skala.

*: Normal dağılım uygunluk testi Kolmogorov Smirnov test sonucuna göre ölçüm değerlerinin tamamı normal dağılıma uymadığından; ortanca-en küçük, en büyük değerler verilmiştir (p<0,05).

RA hastalarının, laboratuvar bulguları ve risk faktörlerine göre dağılımı Tablo 4.4'de sunulmuştur.

Tablo 4.4. RA hastalarının laboratuvar bulguları ve risk faktörlerine göre dağılımı

Değişkenler		RA Grubu Hastalar Sayı (%) Ortanca (En Küçük-En Büyük Değer)
Biyolojik Ajan (anti-TNF) Kullanımı		33 (%33,0)
HES		3,0 (0-16)
ŞES		0,0 (0-7)
GSD-D		2,0 (0-6)
GSD-H		3,0 (1-7)
RF (IU/mL)		38,5 (2-632)
Anti CCP(IU/mL)		180,0 (7-500)
CRP (mg/dL)		3,25 (0,2-113)
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)		16,5 (2-63)
DAS28-CRP (Ortalama±Standart Sapma)*		2,92±0,99
SDAI		9,2 (2,1-30,5)
CDAI		9,0 (2-30)
VAS		1,0 (0-7)
Atlantoaksiyal Aralık Ölçümü	Nötral Grafi	1,5 (0,5-4,7)
	Fleksiyon Grafisi	1,9 (0,7-6,7)
Atlantoaksiyal Subluksasyon		10 (%10,0)

anti-TNF: anti- tümör nekroz faktör, HES: hassas eklem sayısı, ŞES: şiş eklem sayısı, GSD-D: genel sağlık durumu-doktor değerlendirmesi, GSD-H: genel sağlık durumu-hasta değerlendirmesi, RF: romatoid faktör, Anti CCP: anti siklik sitrillenmiş peptid, CRP: C-reaktif protein, DAS28-CRP: disease activity score-28 C-reaktif protein, SDAI; simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, VAS: vizüel analog skala.

*: Normal dağılım uygunluk testi Kolmogorov Smirnov test sonucuna göre ölçüm değerlerinden DAS28-CRP dışındaki (p=0,200) değişkenlerin tamamı normal dağılıma uymadığından; ortanca-en küçük, en büyük değerler kullanılmıştır (p<0,05). DAS28-CRP değeri için ortalama±standart sapma verilmiştir.

PsA hastalarında, laboratuvar bulguları ve risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.5'de sunulmuştur.

Tablo 4.5. PsA hastalarının laboratuvar bulguları ve risk faktörlerine göre dağılımı

Değişkenler	PsA Grubu Hastalar Sayı (%) Ortanca (En Küçük-En Büyük Değer)	
Biyolojik Ajan (anti-TNF) Kullanımı	27 (%54,0)	
Halsizlik-Yorgunluk Düzeyi	3,0 (0-8)	
Boyun-Sırt-Kalça Ağrısı Düzeyi	2,0 (0-7)	
Diğer Eklemlerdeki Ağrı-Şişlik Düzeyi	1,0 (0-6)	
Dokunmaya veya Baskıya Karşı Hassas Olan Eklemlerde Duyulan Rahatsızlık Düzeyi	1,0 (0-7)	
Sabah Tutukluğu Şiddeti	1,0 (0-8)	
Sabah Tutukluğu Süresi (Saat)	1,0 (0-8)	
Son 1 Hafta Hastalık Aktivite Düzeyi	2,0 (0-7)	
HLA-B27 pozitifliği Sayı (Yüzde)	4 (%8,0)	
RF (IU/mL)	10,0 (3,5-39)	
Anti CCP (IU/mL)	7,0 (1-500)	
CRP (mg/dL)	3,3 (0,2-180)	
Eritrosit Sedimentasyon Hızı(mm/saat)	9,0 (0-50)	
ASDAS-CRP	1,5 (0,7-4,62)	
BASDAI	1,6 (0,2-6,6)	
VAS	1,0 (0-6)	
Atlantoaksiyal Aralık Ölçümü	Nötral Grafi	1,6 (0,6-5,8)
	Fleksiyon Grafisi	2,1 (1-6,4)
Atlantoaksiyal Subluksasyon	6 (%12,0)	

anti-TNF: anti- tümör nekroz faktör, HLA-B27: human leukocyte antijen, RF: romatoid faktör, Anti CCP: anti siklik sitrülennmiş peptid, CRP: C-reaktif protein, ASDAS-CRP: ankylosing spondylitis disease activity score-C-reaktif protein, BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index, VAS: vizüel analog skala.

*: Normal dağılım uygunluk testi Kolmogorov Smirnov test sonucuna göre ölçüm değerlerinin tamamı normal dağılıma uymadığından; ortanca-en küçük, en büyük değerler verilmiştir (p<0,05).

Kontrol grubunun atlantoaksiyal aralık için nötral grafi ölçüm ortancası 1,5 (en küçük=0,5, en yüksek=4,2), ve fleksiyon grafisi ölçüm ortancası ise 1,95 (en küçük=0,7, en yüksek=4,50) olarak saptandı. Kontrol grubunun %2,0'ında (n=1) atlantoaksiyal subluksasyon olduğu görüldü.

Tablo 4.6. AS hastalarında, risk faktörü değişkenleri ile atlantoaksiyal subluksasyon durumunun karşılaştırılması

Değişkenler	AS Hastalarında Atlantoaksiyal Subluksasyon n (%)		p
	Yok (n=91)	Var (n=9)	
Cinsiyet (Erkek)	45 (%49,5)	8 (%88,9)	0,034*
Yaş (yıl) (Ortalama±Standart Sapma) ¹	48,7±11,8	50,3±11,7	0,687*****
Medeni Durum (Evli)	81 (%89,0)	7 (%77,8)	0,294*
Sigara Kullanımı	26 (%28,6)	2 (%22,2)	1,000*
Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl)	23,0 (2-60)	32,0 (25-39)	0,342**
Hastalık Süresi (yıl)	10,0 (1-31)	22,0 (12-40)	0,001**
Ek Hastalık Varlığı	46 (%50,5)	2 (%22,2)	0,163*
Ailede Romatolojik Hastalık Öyküsü	34 (%37,4)	4 (%44,4)	0,727*
Biyolojik Ajan (anti-TNF) Kullanımı	82 (%90,1)	9 (%100,0)	1,000*
HLA-B27	Negatif	37 (%40,7)	2 (%22,2)
	Pozitif	33 (%36,3)	2 (%22,2)
	Bakılmamış	21 (%23,0)	5 (%55,6)
CRP (mg/dL)	3,0 (0,3-78)	2,6 (0,5-12)	0,174**
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	10,0 (1-62)	7,0 (2-20)	0,175**
ASDAS-CRP	1,59 (0,64-3,9)	1,11 (0,64-2,27)	0,052**
BASDAI	1,4 (0,2-4,8)	1,0 (0-3)	0,026**
VAS	1,0 (0-8)	2,0 (0-5)	0,126**

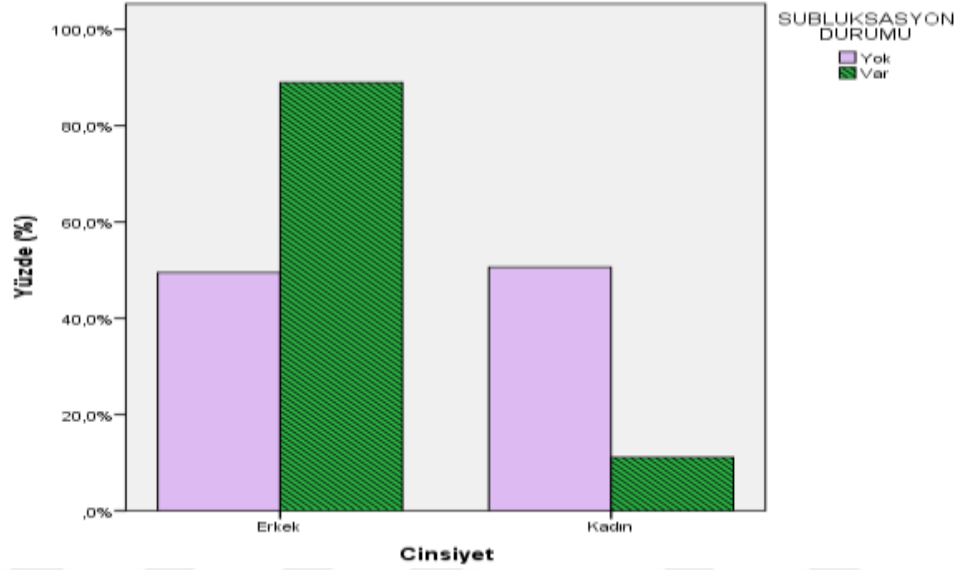
anti-TNF: anti- tümör nekroz faktör, HLA-B27: human leukocyte antijen, CRP: C-reaktif protein, ASDAS-CRP: ankylosing spondylitis disease activity score-C-reaktif protein, BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index, VAS: vizüel analog skala.

*: Fisher's Exact Test. **: Mann-Whitney U Test. ***: Ki-kare testi. ****: Bağımsız Örneklem t-Testi.

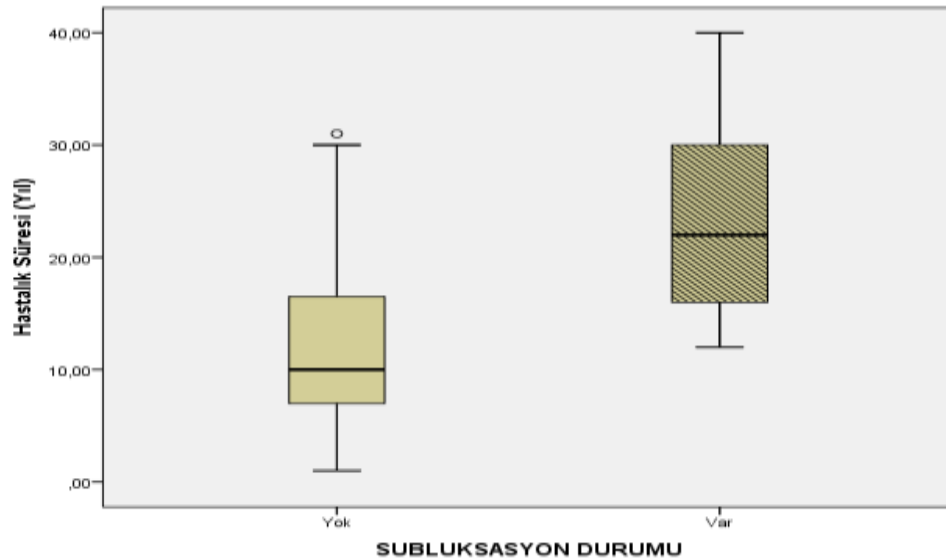
¹: Ölçüm değerine sahip olan veriler için normal dağılım uygunluk testi yapıldı. Kolmogorov Smirnov test sonucuna göre yaş değişkeni için anlamlılık düzeyi p=0,076 olması nedeniyle normal dağılıma uygun olduğundan; ortalama±standart sapma verilmiştir. Diğer değişkenler için normal dağılıma uymadığından ortanca-en küçük, en büyük değerleri verilmiştir.

AS hastalarında, risk faktörü değişkenlerinin atlantoaksiyal tutulumuna etkilerini belirlemek için yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Tablo 6'ya göre AS hastalarında atlantoaksiyal subluksasyon durumunu etkileyen faktörler incelendiğinde; AS hastalarının % 88,9'u erkek, % 11,1'i kadın hasta idi. Bu yüksek oran istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0,034) (Grafik 4.2). AAS görülen AS hastalarında [22,0 (12-40) yıl], subluksasyon görülmeyen AS hastalarına göre [10,0 (1-31) yıl] hastalık süresi ortanca değeri daha yüksek bulundu. Bu yüksek fark

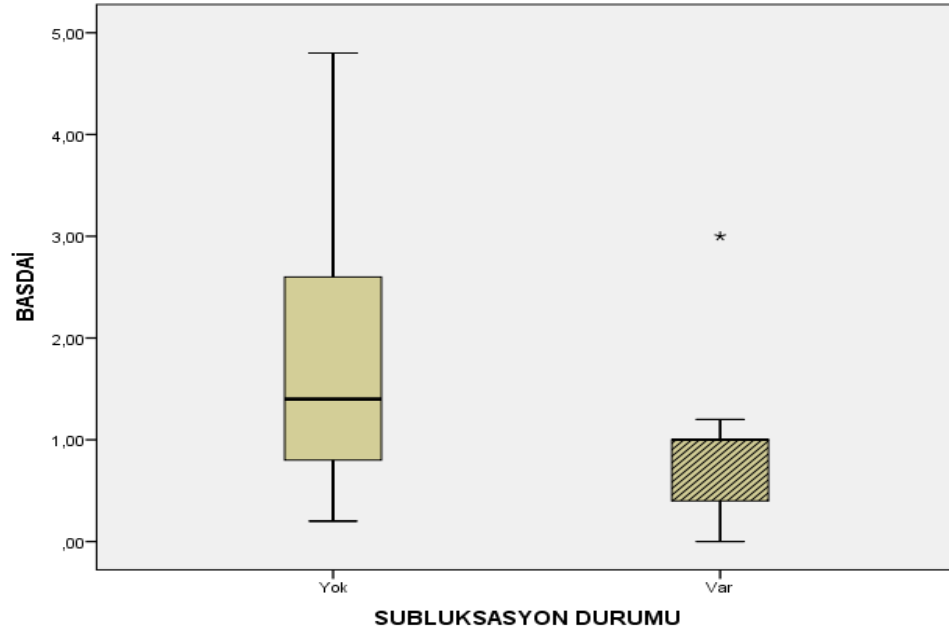
istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p=0,001$) (Grafik 4.3). Subluksasyon görülen hastaların BASDAI değeri ortalaması [1,0 (0-3)], subluksasyon görülmeyenlere göre [1,4 (0,2-4,8)] daha düşük tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p=0,026$) (Grafik 4.4). Tablo 4.6’da da belirtildiği gibi AS hastalarında, diğer değişkenler ile subluksasyon durumları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



Grafik 4.2. AS hastalarında, cinsiyete göre atlantoaksiyal subluksasyon görülme durumlarının karşılaştırılması.



Grafik 4.3. AS hastalarında, hastalık süresine göre atlantoaksiyal subluksasyon görülme durumlarının karşılaştırılması.



Grafik 4.4. AS hastalarında, BASDAI değerlerine göre atlantoaksiyal sublüksasyon görülme durumlarının karşılaştırılması. BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index.

Tablo 4.7. RA hastalarında, risk faktörü değişkenleri ile atlantoaksiyal sublüksasyon durumunun karşılaştırılması

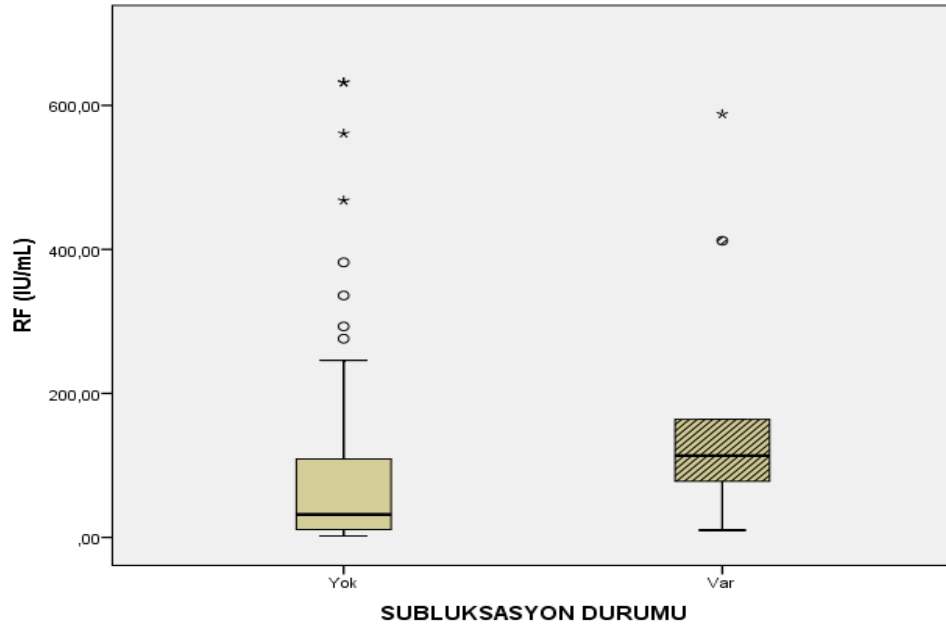
Değişkenler	RA Hastalarda Atlantoaksiyal Sublüksasyon n (%)		p
	Yok (n=90)	Var (n=10)	
Cinsiyet (Kadın)	71 (%78,9)	7 (%70,0)	0,687*
Yaş (yıl)	58,1±11,5	55,7±6,4	0,312***
Medeni Durum (Evli)	80 (%88,9)	10 (%100,0)	0,592*
Sigara Kullanımı	7 (%7,8)	2 (%20,0)	0,221*
Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl)	26,0 (3-75)	51,0 (32-70)	0,282**
Hastalık Süresi (yıl)	8,5 (1-32)	11,5 (3-38)	0,169**
Ek Hastalık Varlığı	61 (%67,8)	6 (%60,0)	0,726*
Ailede Romatolojik Hastalık Öyküsü	24 (%26,7)	1 (%10,0)	0,444*
Biyolojik Ajan (anti-TNF) Kullanımı	29 (%32,2)	4 (%40,0)	0,726*
RF (IU/mL)	31,85 (2-632)	113,5 (9,9-588)	0,035**
Anti CCP (IU/mL)	162,5 (7-500)	432,5 (7-500)	0,089**
CRP (mg/dL)	3,0 (0,2-113)	7,0 (1,1-38)	0,066**
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	16,0 (2-63)	18,5 (5-30)	0,904**
DAS28-CRP (Ortalama±Standart Sapma) ¹	2,84±1,00	3,31±0,81	0,209***
SDAI	8,75 (2,1-30,5)	12,0 (2,7-17,8)	0,293**
CDAI	8,0 (2-30)	10,5 (2-17)	0,342**
VAS	1,0 (0-7)	2,0 (0-5)	0,062**

anti-TNF: anti- tümör nekroz faktör, RF: romatoid faktör, Anti CCP: anti siklik sitrillenmiş peptid, CRP: C-reaktif protein, DAS28-CRP: disease activity score-28 C-reaktif protein, SDAI; simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, VAS: vizüel analog skala.

*: Fisher's Exact Test. **: Mann-Whitney U Test. ***: Bağımsız Örneklem t-Testi.

¹: Normal dağılım uygunluk testi Kolmogorov Smirnov test sonucuna göre ölçüm değerlerinden Yaş (p=0,076) ve DAS28-CRP dışındaki (p=0,200) değişkenlerin tamamı normal dağılıma uymadığından; ortanca-en küçük, en büyük değerler kullanılmıştır (p<0,05). Yaş ve DAS28-CRP değişkenleri için ortalama±standart sapma verilmiştir.

RA hastalarında, risk faktörü değişkenlerinin, atlantoaksiyal tutulumu etkilerini belirlemek için yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Tabloya göre, RA hastalarında, AAS görülen hastaların RF ortanca değeri [113,5 (9,9-588)], subluksasyon görülmeyenlere göre [31,85 (2-632)] daha yüksek tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,035$) (Grafik 4.5). RA hastalarında, diğer risk faktörü değişkenleri ile AAS durumu karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



Grafik 4.5. RA hastalarının RF düzeylerinin AAS görülme durumlarına göre karşılaştırılması.

Tablo 4.8. PsA hastalarında, risk faktörü değişkenleri ile atlantoaksiyal subluksasyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

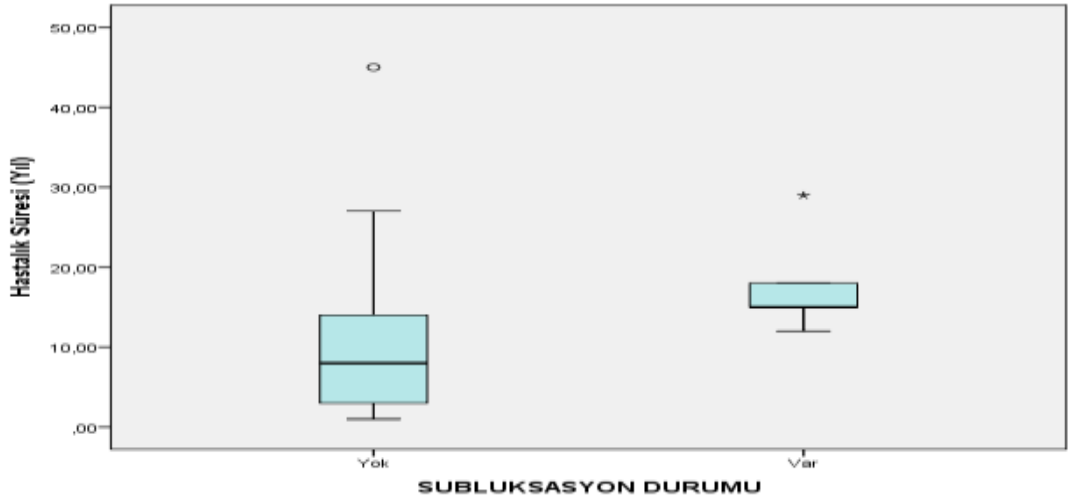
Değişkenler	PsA Hastalarda Atlantoaksiyal Subluksasyon n (%) ⁺		p
	Yok (n=44)	Var (n=6)	
Cinsiyet (Kadın)	31 (%70,5)	3 (%50,0)	0,370*
Yaş (yıl)	49,0±12,1	53,2±11,1	0,432****
Medeni Durum (Evli)	42 (%95,5)	5 (%83,3)	0,324*
Sigara Kullanımı	6 (%13,6)	1 (%16,7)	1,000*
Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl)	10,0 (2-50)	20,0 (20-20)	0,383**
Hastalık Süresi (yıl)	8,0 (1-45)	15,0 (12-29)	0,008**
Ek Hastalık Varlığı	25 (%56,8)	3 (%50,0)	1,000*
Ailede Romatolojik Hastalık Öyküsü	11 (%25,0)	3 (%50,0)	0,331*
Biyolojik Ajan (anti-TNF) Kullanımı	22 (%50,0)	5 (%83,3)	0,199*
HLA-B27	Negatif	15 (%34,1)	1 (%16,7)
	Pozitif	4 (%9,1)	0 (%0,0)
	Bakılmamış	25 (%56,8)	5 (%83,3)
CRP (mg/dL)	3,65 (0,2-180)	2,34 (1-6)	0,248**
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	10,0 (3-50)	5,0 (0-19)	0,032**
ASDAS-CRP	1,6 (0,75-4,62)	1,15 (0,7-2,16)	0,089**
BASDAI	1,8 (0,2-6,6)	0,8 (0,4-2,2)	0,058**
VAS	1,0 (0-6)	2,0 (1-4)	0,243**

anti-TNF: anti- tümör nekroz faktör, HLA-B27: human leukocyte antijen, CRP: C-reaktif protein, ASDAS-CRP: ankylosing spondylitis disease activity score-C-reaktif protein, BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index, VAS: vizüel analog skala.

*: Fisher's Exact Test. **: Mann-Whitney U Test. ***: Ki-kare testi. ****: Bağımsız Örneklem t-Testi.

PsA hastalarında, risk faktörü değişkenlerinin atlantoaksiyal tutulum etkilerini belirlemek için yapılan karşılaştırmalar Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Tablo 4.8'e göre PsA hastalarında AAS varlığını etkileyen faktörler incelendiğinde, atlantoaksiyal tutulum olanlarda hastalık süresi ortancası [15,0 (12-29)], atlantoaksiyal tutulum olmayanlara göre [8,0 (1-45)] daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,008) (Grafik 4.6). Yine PsA hastalarında

atlantoaksiyal tutulum görülmeyen hastaların ESH ortancası [10,0 (3-50)], atlantoaksiyal tutulum görülenlere göre [5,0 (0-19)] daha yüksek tespit edildi. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,032$) (Grafik 4.7). PsA hastalarında, diğer risk faktörü değişkenleri ile AAS durumları karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).



Grafik 4.6. PsA hastalarında, hastalığın süresi ile AAS görülme durumlarının karşılaştırılması.



Grafik 4.7. PsA hastalarında, ESH ile AAS görülme durumlarının karşılaştırılması.

Tablo 4.9. AS, RA, PsA ve kontrol gruplarının, sosyo-demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve diğer risk faktörleri bakımından karşılaştırılması

Değişkenler	AS (n=100) n-(%)	RA (n=100) n-(%)	PsA (n=50) n-(%)	Kontrol (n=50) n-(%)	p
Cinsiyet (Kadın)	47 (%47,0)	78 (%78,0)	34 (%68,0)	26 (%52,0)	0,0001*
Yaş (yıl)	48,8±11,7	58,0±10,3	49,5±12,0	49,8±18,3	0,000**¹
Medeni Durum (Evli)	88(%88,0)	90(%90,0)	47(%94,0)		0,513*
Sigara Kullanımı	28(%28,0)	9 (%9,0)	7 (%14,0)		0,001*
Sigara Kullanım Miktarı (paket/yıl)	24,6±13,6	32,3±23,1	14,9±13,1		0,036**
Hastalık Süresi (yıl)	13,1±8,1	11,5±8,6	10,5±8,6		0,171**
Ek Hastalık Varlığı	48(%48,0)	67(%67,0)	28(%56,0)		0,025*
Ailede Romatolojik Hastalık Öyküsü	38(%38,0)	25(%25,0)	14(%28,0)		0,123*
Biyolojik Ajan (anti-TNF) Kullanımı	91(%91,0)	33(%33,0)	27(%54,0)		0,0001*
CRP (mg/dL)	7,98±13,83	9,48±17,72	9,18±26,01		0,836**
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/saat)	12,84±10,18	19,80±13,45	11,96±9,69		0,0001**¹
VAS	1,65±1,61	1,58±1,41	1,74±1,45		0,825**
Atlantoaksiyal Subluksasyon	9 (%9,0)	10(%10,0)	6 (%12,0)	1 (%2,0)	0,290*

anti-TNF: anti- tümör nekroz faktör, CRP: C-reaktif protein, VAS: vizüel analog skala.

*: Ki-kare testi.

** : One-Way ANOVA.

¹: Post Hoc Tests-Tukey HSD.

Araştırmada yer alan üç hastalık grubu ve kontrol grubunun; sosyo-demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve diğer bazı değişkenler bakımından aralarında karşılaştırmaları Tablo 4.9'da sunulmuştur. Tablo 4.9'a göre, hastalık ve kontrol grupları cinsiyete göre karşılaştırıldığında; RA hastalarında kadın hasta oranı (%78,0), erkek RA hastalarına göre (%22,0) daha yüksek tespit edildi. Bu fark karşılaştırıldığında istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0,000) (Grafik 4.8).

Hastalık ve kontrol grupları yaş ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$). Bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplar arasında olduğunu tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yapıldı (Post Hoc Tests-Tukey HSD Testi). Bu karşılaştırmalara göre; RA hastalarının yaş ortalamasının ($58,0\pm 10,3$ yıl), diğer grupların yaş ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve farkın RA hastalarından kaynaklandığı görüldü. Diğer gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel fark saptanmadı [($p_{RA-PsA}=0,001$), ($p_{RA-Kontrol}=0,001$), ($p_{RA-AS}=0,000$), ($p_{Kontrol-PsA}=0,999$), ($p_{AS-PsA}=0,989$), ($p_{Kontrol-AS}=0,968$)] (Grafik 4.9).

Hasta grupları sigara kullanım durumuna göre karşılaştırıldığında; RA hastalarında sigara kullanmayanların oranı (%91,0), sigara kullanan RA hastalarına göre (%9,0) daha yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,001$) (Grafik 4.10).

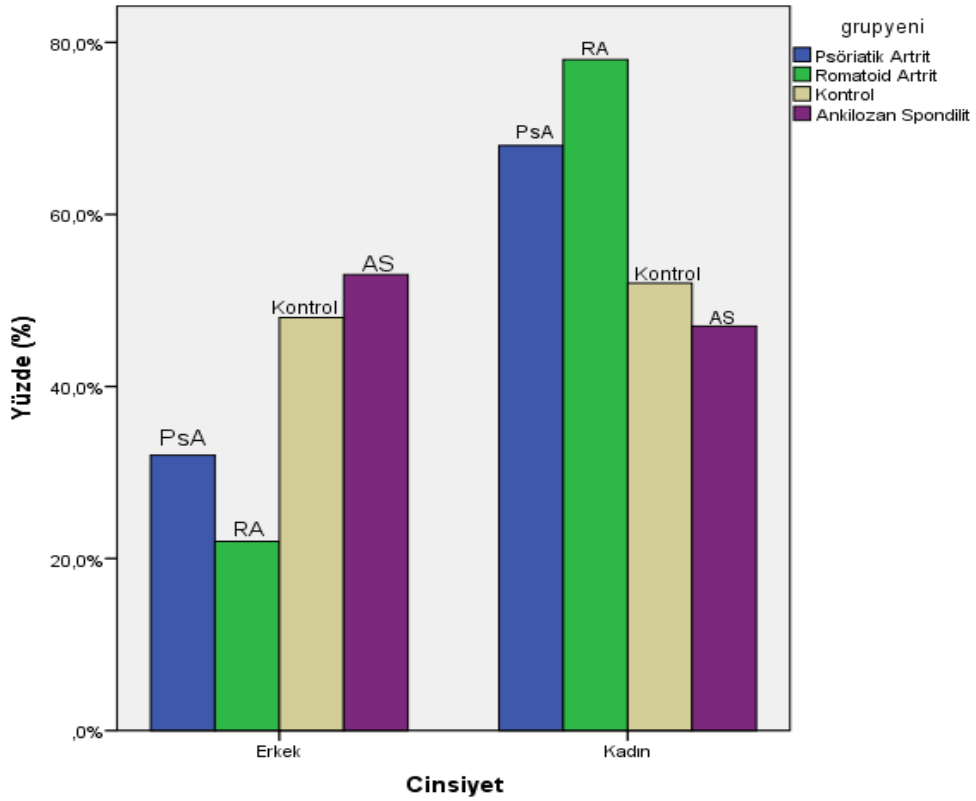
Hasta grupları sigara kullanım miktarları bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,036$). Bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplar arasında olduğunu tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yapıldı (Post Hoc Tests-Tukey HSD Testi). Bu karşılaştırmalara göre; RA hastalarının sigara kullanım miktarı ortalamasının ($32,3\pm 23,1$ paket/yıl), PsA ($14,9\pm 13,1$ paket/yıl) hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olmasından kaynaklandığı tespit edildi. Diğer gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel fark saptanmadı (($p_{RA-PsA}=0,028$), ($p_{RA-AS}=0,347$), ($p_{AS-PsA}=0,196$)) (Grafik 4.11).

Hasta grupları ek hastalık varlığına göre aralarında karşılaştırıldığında; RA hastalarında, ek hastalık bulunma oranı (%67,0), ek hastalığı bulunmayan RA hastalarına göre (%33,0) daha yüksek oranda bulunurken, bu oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak da anlamlı fark tespit edildi ($p=0,025$) (Grafik 4.12).

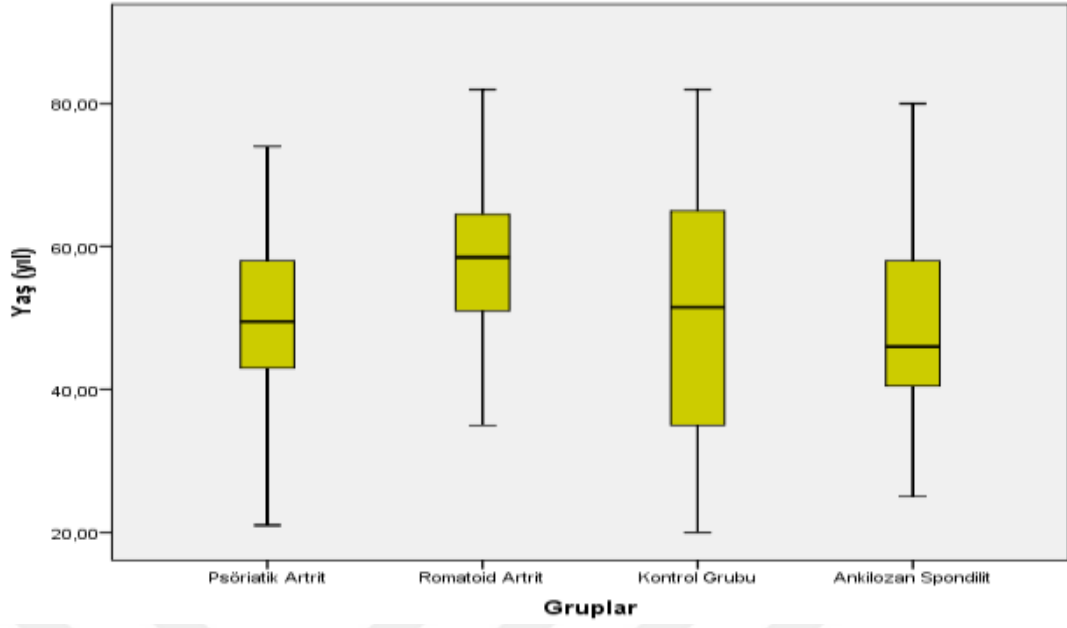
Hasta grupları biyolojik ajan (anti-TNF) kullanımı bakımından karşılaştırıldığında; AS hastalarında biyolojik ajan (anti-TNF) kullanım oranı (%91,0), biyolojik ajan (anti-TNF) kullanmayan AS hastalarına göre (%9,0) daha

yüksek bulundu. Bu oranlar istatistiksel olarak analiz edildiğinde anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$) (Grafik 4.13).

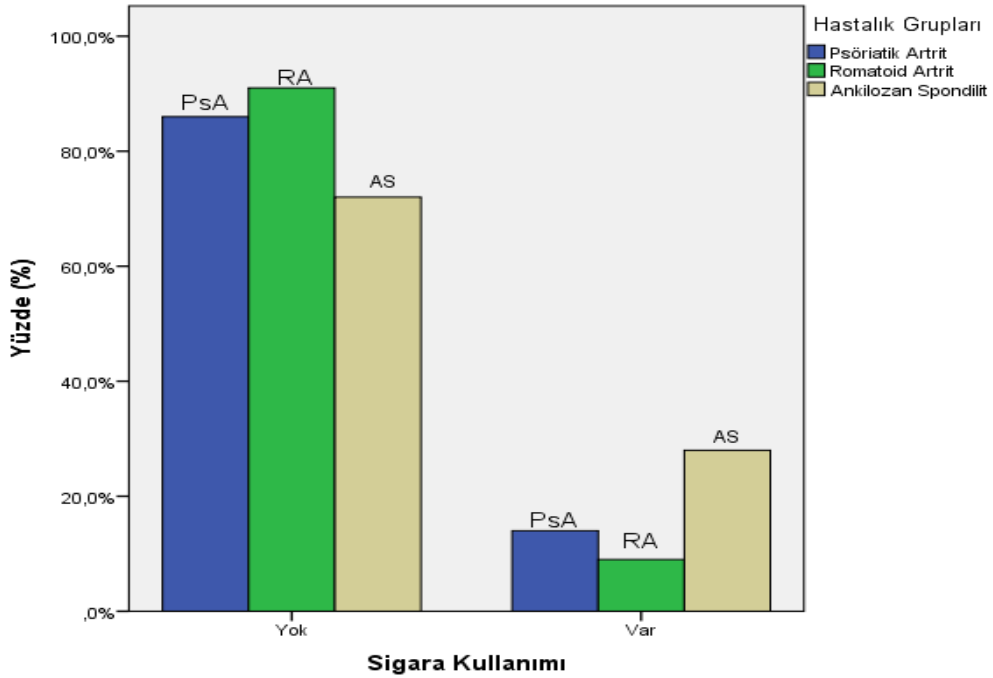
Hastalık grupları ESH bakımından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p=0,000$). Bu anlamlı farkın hangi grup ya da gruplar arasında olduğunu tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yapıldı (Post Hoc Tests-Tukey HSD Testi). Bu karşılaştırmalara göre; RA hastalarının ESH ortalamalarının ($19,80\pm 13,45$ mm/saat), AS ($12,84\pm 10,18$ mm/saat) ve PsA ($11,96\pm 9,69$ mm/saat) hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve farkın RA hastalarından kaynaklandığı tespit edildi. Diğer gruplar arası ikili karşılaştırmalarda ise istatistiksel fark saptanmadı [$(p_{RA-PsA}=0,000)$, $(p_{RA-AS}=0,000)$, $(p_{AS-PsA}=0,898)$] (Grafik 4.14).



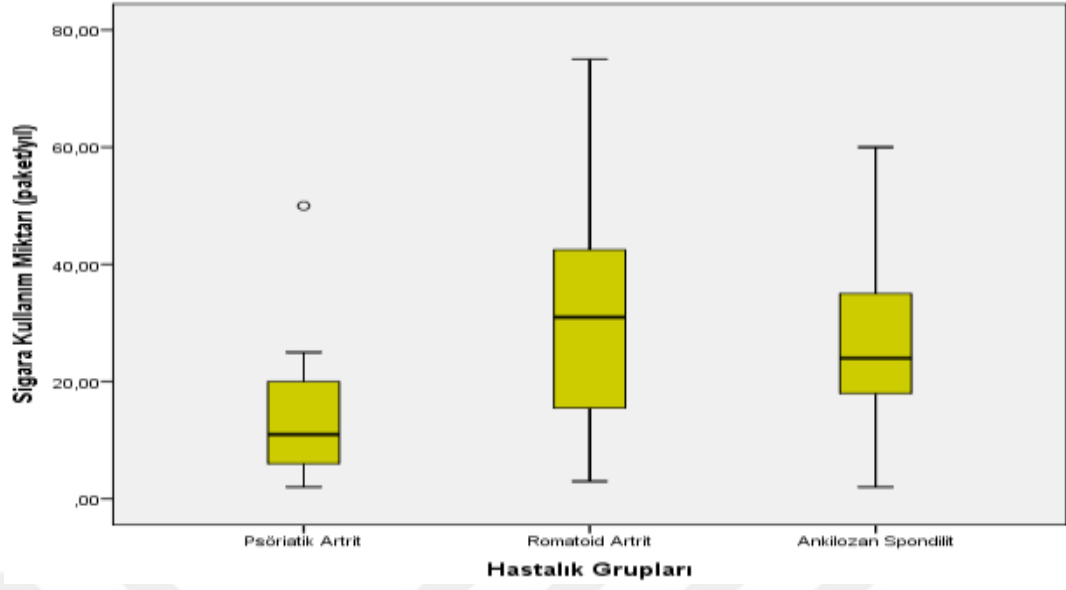
Grafik 4.8. Hastalık ve kontrol gruplarının cinsiyete göre karşılaştırılması



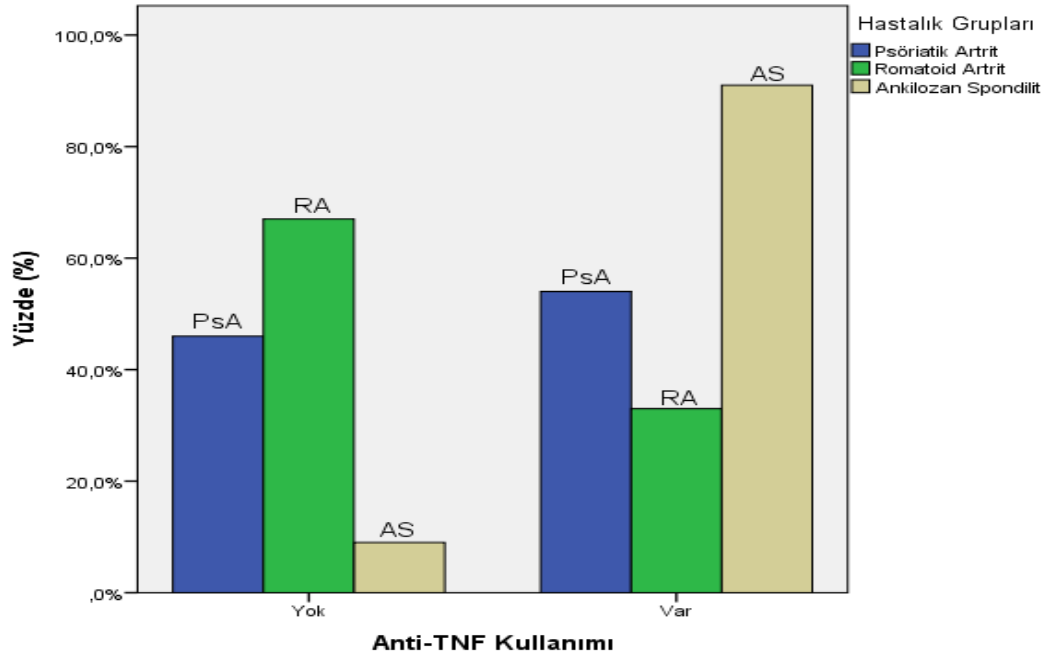
Grafik 4.9. Hastalık ve kontrol gruplarının yaş dağılımları



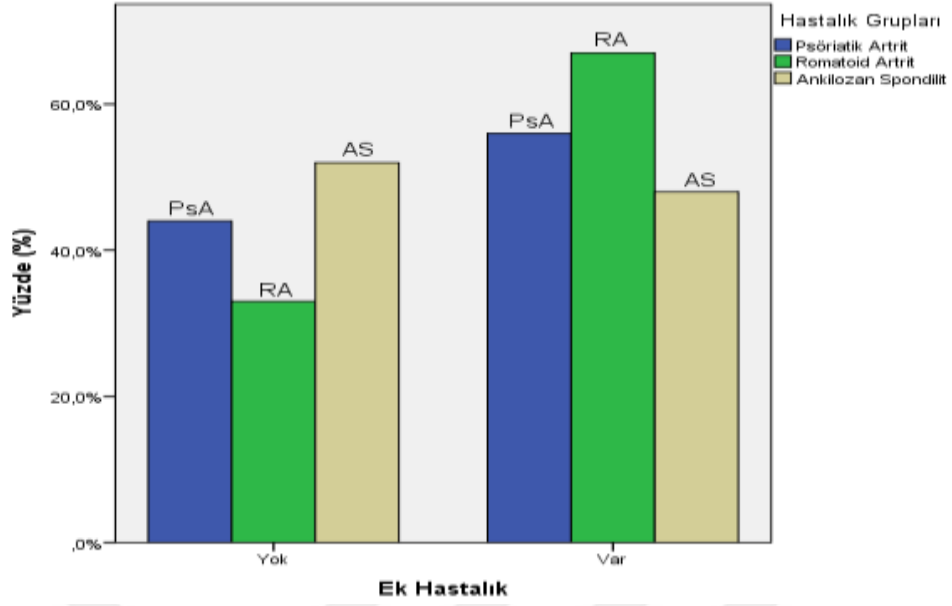
Grafik 4.10. Hasta gruplarının sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması



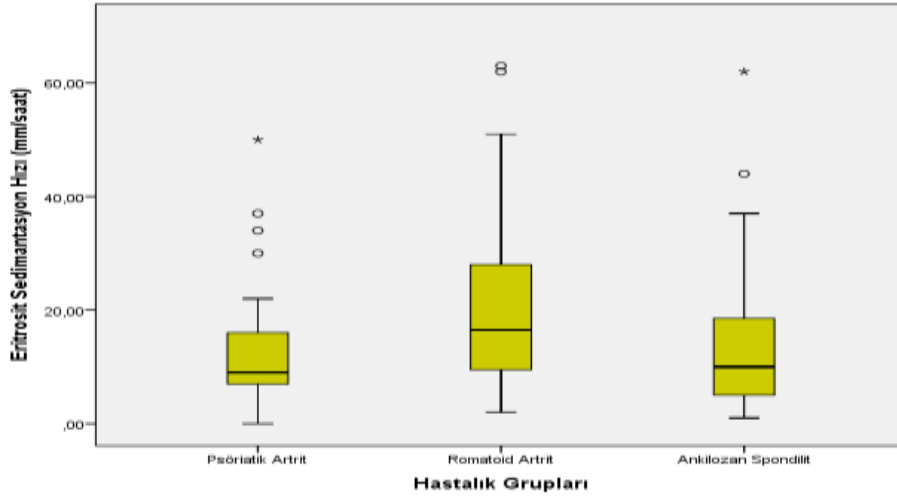
Grafik 4.11. Hasta gruplarının sigara kullanım miktarlarına göre dağılımları



Grafik 4.12. Hasta gruplarının biyolojik ajan (anti-TNF) kullanımı bakımından karşılaştırılması.



Grafik 4.13. Hasta gruplarının ek hastalık durumlarına göre karşılaştırılması



Grafik 4.14. Hasta Gruplarının ESH Düzeylerine Göre Dağılımları.

Tablo 4.10. AS hastalarında, bazı risk faktörü değişkenler ile atlantoaksiyal subluksasyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

AS Hastaları	Yaş (Yıl)	Sigara Kullanım Miktarı (Paket/yıl)	Hastalık Süresi (Yıl)	HLA-B27	CRP (mg/dL)	ESH (mm/saat)	ASDAS-CRP	BASDAI	VAS	
Atlantoaksiyal Subluksasyon (Yok/Var) (n=100)	r*	0,042	0,180	0,344	0,013	-0,137	-0,136	-0,196	-0,224	0,154
	p	0,675	0,351	0,000	0,913	0,175	0,176	0,051	0,025	0,127

*: Spearman's Korelasyon Testi.

HLA-B27: human leukocyte antijen, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, ASDAS-CRP: ankylosing spondylitis disease activity score-C-reaktif protein, BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index, VAS: vizüel analog skala.

Tablo 4.10'a göre AS hastalarında hastalık süresi arttıkça, AAS görülme durumu artıyordu. Aralarında ki bu ilişki orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,344$, $p=0,000$). Yine AS hastalarında BASDAI düzeyleri azaldıkça, AAS görülme durumu artıyordu. Aralarında ki ilişki zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=-0,224$, $p=0,025$). Diğer değişkenler ile AAS görülme durumu arasında yapılan korelasyonda anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.11. RA hastalarında, bazı risk faktörü değişkenler ile atlantoaksiyal subluksasyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

RA Hastaları	Yaş (Yıl)	Sigara Kullanım Miktarı (Paket/yıl)	Hastalık Süresi (Yıl)	RF (IU/mL)	Anti CCP (IU/mL)	CRP (mg/dL)	ESH (mm/saat)	DAS28-CRP	SDAI	CDAI	VAS	
Atlantoaksiyal Subluksasyon (Yok/Var) (n=100)	r*	-0,078	0,324	0,138	0,212	0,171	0,185	0,012	0,146	0,106	0,096	0,188
	p	0,440	0,304	0,170	0,034	0,089	0,065	0,905	0,149	0,295	0,344	0,062

*: Spearman's Korelasyon Testi.

RF: romatoid faktör, Anti CCP: anti siklik sitrillenmiş peptid, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, DAS28-CRP: disease activity score-28 C-reaktif protein, SDAI; simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, VAS: vizüel analog skala.

Tablo 4.11'e göre RA hastalarında RF düzeyi arttıkça, AAS görülme durumu artıyordu. Aralarında ki bu ilişki zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,212$, $p=0,034$). RA hastalarında diğer değişkenler ile AAS durumu arasında yapılan korelasyonda anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.12. PsA hastalarında, bazı risk faktörü değişkenler ile atlantoaksiyal subluksasyon arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

PsA Hastaları	Yaş (Yıl)	Sigara Kullanım Miktarı (Paket/yıl)	Hastalık Süresi (Yıl)	HLA-B27	CRP (mg/dL)	ESH (mm/saat)	ASDAS-CRP	BASDAI	VAS	
Atlantoaksiyal Subluksasyon (Yok/Var) (n=50)	r*	0,098	0,263	0,376	-0,115	-0,165	-0,306	-0,243	-0,271	0,167
	p	0,498	0,409	0,007	0,630	0,252	0,031	0,089	0,057	0,247

*: Spearman's Korelasyon Testi.

HLA-B27: human leukocyte antijen, CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, ASDAS-CRP: ankylosing spondylitis disease activity score-C-reaktif protein, BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index, VAS: vizüel analog skala.

Tablo 4.12'ye göre PsA hastalarında hastalık süresi arttıkça, AAS görülme durumu artıyordu. Aralarında ki bu ilişki orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r=0,376$, $p=0,007$). Yine PsA hastalarında ESH düzeyleri azaldıkça, AAS görülme durumu artıyordu. Aralarında ki ilişki orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=-0,306$, $p=0,031$). PsA hastalarında diğer değişkenler ile AAS durumu arasında yapılan korelasyonda anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

RA ve PsA eklem hasarı ile seyreden, sistemik, inflamatuvar, romatizmal bir hastalıktır. Her iki hastalığın ortak bir özelliği servikal bölgede atlantoaksiyal eklem tutulumu ve AAS yapabilmesidir. AS ise daha çok aksiyal iskeleti tutan, alt ekstremitelerde asimetrik tutulum ile seyreden, inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalıkta da aksiyal tutulum sakroiliak bölgeden başlayıp servikal bölgeye doğru ilerleyebilmekte, atlantoaksiyal eklem tutulumu sonucu AAS görülebilmektedir. AAS, daha çok RA ile ilişkilendirilen bir hastalık iken, AS ve PsA gibi spondiloartropatilerde de AAS olabildiği bilinmektedir. Çalışmamızda AS ve PsA hastalarında, RA hastalarına benzer oranda AAS görülmüştür. %10 civarında saptanan AAS sıklığı, hastalık süresi ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Özellikle AS ve PsA hastalarında hastalık süresi uzadıkça AAS sıklığının artması servikal tutulumun süre ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. AAS, genellikle asemptomatik seyretmektedir. Yukarıda bahsettiğimiz 3 hasta grubunda ortalama %10 oranında AAS görülebilmektedir. AAS, asemptomatik olabileceği gibi, şiddetli nörolojik semptomlara ve hatta beyin sapı basısı nedeniyle akut solunum yetmezliğinden ani ölüme dahi yol açabilir (180). Bu sebeple özellikle hastalık yılı yüksek olan RA, AS, PsA hastalarında, takiplerinde boyun ağrısı, parestezi açısından sorgulanmalı ve şüphe halinde hastalar dinamik servikal grafiler ile değerlendirilmelidir. Tetkikler sonucu AAS tespit edilen hastalar ise, ani ve sert boyun hareketlerinden kaçınması yönünden uyarılmalı, preoperatif değerlendirmelerinde fazla fleksiyon yapılmaması açısından anestezi uzmanları tarafından değerlendirilmelidir. AAS, 9 mm ve üstü olan hastalar eklem stabilizasyon cerrahisi açısından değerlendirilmelidir.

AS, RA ve PsA hastalarında, hastalık aktivite skorları ile AAS durumu arasındaki ilişki ve ilişkili faktörleri inceleyen çalışmamızda hastalar 4 gruba ayrılmıştır (AS, RA, PsA, kontrol grubu). Birbirlerinden patofizyolojik olarak farklı olan ve servikal tutulum oranları birbirinden farklı seyreden 3 hastalık grubunu değerlendirerek hastalığın klinik pratikteki önemini vurgulamaya çalıştık.

Lee ve ark. AS'de anterior AAS yaygınlığı ve risk faktörleri üzerine yaptıkları bir çalışmada aldıkları hastaların cinsiyet dağılımını 8,6/1 olarak almış ve

hem AAS olan hem de AAS olmayan hastalarda, erkek cinsiyet oranı yüksek olarak saptanmıştır. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0,318$) (186). Bizim çalışmamızdaki AS hastalarında erkek/kadın oranı 1,12/1'di. AAS tespit edilen hastalardaki erkek/kadın oranı 8/1 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p=0,034$). Bunun nedeni çalışmamızdaki erkek/kadın dağılımının daha eşit olması, AS'nin erkeklerde daha sık görülmesi ve AS ile ilişkili komplikasyonların erkek cinsiyette daha fazla görülmesi ile ilişkili olabilir.

Myasoedova ve ark. yaptıkları 466 hastadan oluşan bir çalışmada ise kadınlarda RA insidansının erkeklere göre yaklaşık 2 kat fazla olduğu görülmüştür (24). Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde RA grubunda değerlendirilen hastalarda kadın cinsiyet oranının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,0001$). Çalışmamızdaki RA hastaları değerlendirildiğinde AAS görülen hastaların % 70 ($n=7$)'inin kadın hastalardan oluştuğu görülmüştür, ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,687$). Literatür verileri incelendiğinde RA hastalarında cinsiyetin AAS ile olan ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. RA'lı kadınlarda AAS'nin daha fazla görülmüş olmasının nedeni, RA'nın kadın/erkek oranının 2/1 olması ve kadınlarda daha sık görülmesi nedeni olabilir.

PsA, aksiyal ve periferik tutulum ile beraber seyredabilen seronegatif SpA grubu bir hastalıktır. PsA'da servikal omurga tutulumu RA veya AS'ye benzer bir şekilde görülür. Ancak AAS gelişmesi oldukça nadirdir (185). Laiho ve ark. Finlandiya'da servikal dinamik grafileri çekilen 65 PsA hastası (38 kadın, 27 erkek) ile yaptıkları bir çalışmada hastaların yalnızca % 8'inde AAS tespit etmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda ise alınan 50 PsA hastasının % 12'sinde (6 hasta) AAS tespit edilmiştir. Literatürde PsA hastalarında AAS ile cinsiyet arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise AAS saptanan hastaların kadın/erkek oranı 1/1 olup bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmamıştır ($p=0,370$).

Lee ve ark. yaptıkları çalışmada AS hastalarında AAS ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir (186). Bizim çalışmamızda

ise sigara kullanan ve kullanmayan hastalar, AAS varlığı açısından değerlendirildiğinde kullanmayan hastalarda daha fazla AAS görülmüştür. Ancak sigara kullanan hastalarda, sigara kullanım yılı ile AAS arasındaki ilişki incelendiğinde sigara kullanım yılı yüksek olanlarda AAS sıklığının arttığı görüldü, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,342$). Bunun nedeni sigara kullanım yılı yüksek olan hastaların aynı zamanda yüksek hastalık yılına sahip olması olabilir. AAS saptanan hasta sayısının az olması bu verinin duyarlılığını zorlaştırmaktadır.

RA hastalığı için en önemli çevresel risk faktörünün sigara olduğu bilinmektedir (22). Ancak literatürde RA hastalarında sigara kullanım paket/yılı ile AAS arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında sigara kullanım paket/yılı ile AAS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde AAS olan hastalarda sigara kullanım paket/yılı ortancası, AAS olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (AAS olmayan grupta 26 paket/yıl, AAS olan grupta 51 paket/yıl). Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0,282$).

Çalışmamızda AS hastalarındaki hastalık yılı ile AAS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, AAS'ye sahip olan hastalarda hastalık yılı ortancasının daha yüksek olduğu görülmüştür (AAS grubunda 22 yıl, AAS olmayanlarda 10 yıl) ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Literatür verileri incelendiğinde Lee ve ark. yaptıkları çalışmada 819 AS hastasının 116'sında AAS tespit edilmiştir. AAS olan hastalarda hastalık yılı ortalaması 7.9 ± 5.4 iken, AAS olmayan hastalarda 6.0 ± 4.2 olarak bulmuşlardır. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlı görülmüştür ($p=0,001$) (186). Bizim çalışmamız da literatüre benzer şekilde sonuçlanmış olup, AS hastalarında hastalık yılı yüksek olanlarda, daha fazla AAS olabileceği tespit edilmiştir.

Gülay Alp ve ark. RA hastalarında anterior AAS ve hastalık yılı arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri bir çalışmada 240 hastayı incelemiştirler. Bu hastaların ortalama hastalık yılını $10,2 \pm 8,5$ yıl olarak bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmanın sonucunda AAS'li hastalarda daha uzun hastalık süresi olduğunu tespit etmişlerdir (187). Neva ve ark. RA hastalarında AAS ve ilişkili faktörleri inceledikleri, 103

hastanın dahil olduğu bir başka çalışmada hastaların % 14'ünde AAS tespit etmişlerdir. Hastalık yılı ve AAS arasındaki ilişkiyi değerlendirdiklerinde AAS olan hastalarda hastalık yılının daha yüksek olduğunu saptamışlar, ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (179). Yalnkaya ve ark. ise romatolojik hastalıklarda kranioservikal bileşke tutulumu üzerine yaptıkları bir çalışmada, 204 RA hastasını çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışmada hastalar servikal MR/BT ile değerlendirilmiş ve hastaların 17'sinde (% 8,3) AAS tespit edilmiştir. AAS olmayan hastaların hastalık yılı ortancası 5 yıl iken, AAS olan hastalarda hastalık yılı ortancası 12 yıl olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$) (188). Çalışmamızda ise RA hastalarında AAS olmayanlarda hastalık yılı ortancası 8,5 yıl iken, AAS olan hastalarda hastalık yılı ortancası 11,5 yıl olarak saptanmıştır. AAS olan hastalarda, AAS olmayanlara göre literatür ile uyumlu olarak hastalık yılı daha yüksek tespit edilmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,169$). PsA hastalarında ise hastalık yılı ve AAS arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, AAS olmayan hasta grubunda hastalık yılı ortancası 8 yıl iken, AAS olan hasta grubunda hastalık yılı ortancası 15 yıl olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,008$). Literatüre bakıldığında AS hastalarında hastalık yılı ile AAS ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ancak PsA hastalarında, AAS ile hastalık yılı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Lee ve ark. yaptıkları 819 AS hastasını dahil ettikleri bir çalışmada, 116 AAS'li hastanın 66'sında NSAİİ başarısızlığı/biyolojik ajan kullanımı tespit etmişlerdir. Kalan 703 AAS olmayan hastanın 248'inde NSAİİ başarısızlığı/biyolojik ajan kullanımı bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (186). Bizim alışmamızda ise AS hastalarında AAS olmayanlarda NSAİİ başarısızlığı/biyolojik ajan kullanımı 91 hastanın 82'sinde iken, AAS olan 9 hastanın 9'u da NSAİİ başarısızlığı/biyolojik ajan kullanımı olan hastalardan oluşmaktaydı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ($p=1,000$). Bunun nedeni çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının daha az olması ve AAS olan hasta grubunun sayısının daha az olmasıyla açıklanabilir.

Literatür alışmaları incelendiğinde RA hastalarında cDMARD başarısızlığı nedenli anti-TNF kullanımı ile AAS arasındaki ilişki değerlendiren bir çalışmaya

rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında anti-TNF kullanımı ile AAS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde 90 AAS olmayan hastanın 29'unda, 10 AAS olan hastanın 4'ünde anti-TNF kullanımı görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. PsA hasta grubuna bakıldığında ise AAS olmayan 44 PsA hastasının 22'sinde (%50) anti-TNF kullanımı varken, AAS olan 6 hastanın 5'inde (%83) anti-TNF kullanımı mevcuttu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,331$). AAS olan hastalarda anti-TNF kullanım oranının daha yüksek olması, AAS'ye sahip olan hastaların daha agresif bir hastalığa sahip olduğunun göstergesi olabilir. Fakat AAS grubu hastaların sayısının az olması bu yorumu yapmak için yetersizdir.

Çalışmamızda AS hastalarında CRP düzeyi ile AAS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde AAS hastalarında CRP düzeyi ortancası 3 mg/dL, AAS olmayanlarda ise 2,6 mg/dL olarak saptanmış olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Lee ve ark. yaptıkları çalışmada CRP yüksekliği olan 513 AS hastasını değerlendirmiş. CRP düzeyi yüksek olan hastalarda daha fazla AAS geliştiğini tespit etmişlerdir (186). Bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızda anlamlı gelmemesinin nedeni, alınan hasta sayısının geçmiş çalışmaya göre az olması ve hastaların remisyon döneminde çalışmaya dahil edilmeleri ile ilişkili olabilir.

Le Quellec ve ark. 12 yıllık takip sonrasında RA hastalarında AAS sıklığı ve belirleyicileri üzerine yaptıkları bir çalışmada 15'i AAS'li olmak üzere 323 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Değerlendirilen AAS'li hastaların CRP düzeyi ortalaması 1,4 mg/dL iken, AAS olmayan hastalardaki CRP düzeyi ortalaması 0,63 mg/dL olarak saptanmıştır. AAS olan grupta daha yüksek CRP düzeyinin olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (189). Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında AAS ve CRP düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, AAS olmayan hastalarda CRP ortancası 3,0 mg/dL iken, AAS olan hastalarda CRP ortancası 7,0 mg/dL olarak bulunmuştur. Çalışmamız literatürü destekler nitelikte olup RA hastalarında AAS olan hastalarda CRP düzeyinin daha yüksek olduğu görülse de bu bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,066$). Bunun nedeni hastaların diğer çalışmalarda hastalık aktivasyonu

döneminde alınmaları, bizim hasta grubunun ise hastalık remisyonunda olması nedeniyle olabilir.

Neva ve ark. RA hastalarında AAS ile RF yüksekliği arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada AAS olan hastalarda RF ortalamasını 93 IU/mL, AAS olmayan grupta ise RF ortalamasını 69 IU/mL olarak bulmuşlardır, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,087$) (179). Shuai Zhu ve ark. RA ile kranioservikal bileşke hasarı arasındaki ilişkiyi inceledikleri ve 2750 hastayı dahil ettikleri bir meta-analizde RF pozitifliği ile kranioservikal hasar arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (190). Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında, RF ile AAS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, AAS olmayan hasta grubunda RF ortancası 31,85 IU/mL iken, AAS olan hasta grubunda RF ortancası 113,5 IU/mL olarak bulunmuştur. AAS olan hastalarda saptanan daha yüksek RF ortancası istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,035$). Bu durum literatür çalışmaları ile uyumlu olarak gelmiştir. RF yüksekliğinin RA kliniğinde eklem hasarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. RF titreleri yükseldikçe AAS hasar düzeyi de artabilir.

Gülay Alp ve ark. RA hastalarında anterior AAS ve anti-CCP düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri ve 240 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada, AAS olan hasta grubunda daha yüksek anti-CCP düzeylerinin olduğunu tespit etmişlerdir (187). Bettaieb ve ark. RA'lı Tunuslu hastalarda AAS'nin prediktif faktörleri üzerine yaptıkları bir çalışmada 51 AAS'li , 51 AAS'siz hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışma sonucunda AAS olan hasta grubunda daha yüksek anti-CCP düzeyleri olduğu tespit edilmiş olup, bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (191). Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında AAS olmayanlarda anti-CCP düzeyi ortancası 162,5 IU/mL iken, AAS olanlarda anti-CCP düzeyi ortancası 432,5 IU/mL gelerek AAS grubunda daha yüksek saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olacak şekilde AAS'li grupta daha yüksek anti-CCP düzeyi olduğu görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızdaki bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,089$). Bunun nedeni çalışmamızdaki RA ve AAS'li hasta sayısının geçmiş çalışmalara göre daha az olması olabilir. Anti-CCP'de RF gibi hastalık progresyonunu öngördümesi nedeniyle AAS olan hasta grubunda daha yüksek saptanması beklenmektedir. Hasta sayılarının az olması ve anti-CCP

titrelerinde homojen bir dağılım olmaması bu istatistiksel anlamsızlığa neden olmuş olabilir.

Literatür taraması yapıldığında AS hastalarında hastalık kompozit indeksleri ile AAS arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma sayısı kısıtlıydı. AAS ile BASDAI arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunamadı. Ancak El Maghraoui ve ark. Fas'da yaptıkları AS'de servikal omurga tutulumu üzerine yaptıkları bir çalışmada 61 AS hastasını (38 erkek, 23 kadın) çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastalar direkt grafi ile dinamik servikal görüntüleme yapılarak değerlendirilmiştir. Hastaların 33 tanesinde (% 54) servikal tutulum saptanmıştır. Ancak hiçbir hastada AAS saptanmamıştır. Servikal tutulumu olan hastaların BASDAI skoru 4,6 iken, servikal tutulumu olmayan hastaların BASDAI skoru 2,5 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Aktif hastalığı olanlarda daha fazla servikal tutulum görülmüştür (192).

Literatürde ASDAS-CRP skoru ile AAS ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda AS hastalarında ASDAS-CRP ile AAS arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, AAS olmayan hastaların ASDAS-CRP ortancası 1,6, AAS olan hastaların ASDAS-CRP ortancası 1,1 olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca AS hastalarında BASDAI ile AAS arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde, AAS olmayan hastalarda BASDAI ortancası 1,4 iken, AAS olan hastalarda BASDAI ortancası 1,0 olarak bulunmuştur. Bu negatif yöndeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,026$). Fakat her 2 gruptaki değerler de remisyona aralığında olması anlamsız olarak yorumlanmasına neden olmaktadır. Hastalık aktivite ölçekleri ile AAS arasında bir ilişki saptanmamıştır. Fakat hastalıklar alevlenme ve remisyona dönemleri ile seyretmektedir. Bizim hasta grubunun remisyona döneminde olması nedeniyle, hastalık aktivite ölçekleri ile AAS arasında bir ilişki saptanmamış olabilir.

Ben Tekaya ve ark. RA hastalarında AAS için risk faktörleri üzerine yaptıkları bir çalışmada 78'i AAS'si olan 120 hastayı incelemişlerdir. RA hastalarında AAS ile DAS-28 arasındaki ilişkiyi incelendiğinde AAS'li hastalarda anlamlı derecede daha yüksek RF oranı ($p = 0,002$), DAS-28 skoru ($p < 0,001$) bulmuşlardır (193). Yine Horita ve ark. RA hastaların servikal tutulumun

progresyonu ve risk faktörleri üzerine yaptıkları bir çalışmada, 49 RA hastasını 3 yıl boyunca takip etmişlerdir. AAS ile DAS-28-CRP arasındaki ilişki incelendiğinde başlangıçta daha yüksek DAS-28 skoru olan hastaların, daha progresif AAS'ye sahip olduklarını ortaya koymuşlardır ($p=0,018$) (194). Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında AAS ile DAS-28-CRP hastalık aktivite skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, AAS olmayan hasta grubunda DAS-28-CRP ortalaması 2,84 iken, AAS olan hasta grubunda DAS-28-CRP ortalaması 3,31 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamız da literatürü destekler nitelikte olup, AAS olan hasta grubunda daha yüksek DAS-28-CRP skoru bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni çalışmamızda almış olduğumuz hastaların ayaktan takip olan, nispeten klinik olarak daha iyi hastalar olmaları olabilir. Hasta sayısının az olması da bu anlamsızlığa katkı sağlamış olabilir.

RA hastalarında AAS ile CDAİ hastalık aktivite skoru arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Yaptığımız literatür taramasında Basra'da Husham A. ve ark. yaptığı bir çalışmada 203 RA hastası incelenmiş ve bunların 15'inde AAS tespit etmişlerdir. AAS saptanan hastaların CDAİ ile değerlendirilmesinde 3 (%20) hastada düşük aktivite, 6 (%40) hastada orta aktivite ve 2 (%13,3) hastada yüksek aktivite saptamışlardır. AAS olan hastaların hepsinin CDAİ ile aktif hastalığa sahip olduğu tespit edilmiştir (195). Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında AAS olmayan hastalarda CDAİ ortanca değeri 8 iken, AAS olan hastalarda CDAİ değeri 10,5 gelerek daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,342$). Bizim çalışmamız da CDAİ yüksekliğinde, AAS görülme sıklığının arttığını gösterse de, istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının nedeni çalışılan hasta sayılarının az olması kaynaklı olabilir. Husham ve ark. çalışmasında hasta sayıları çok kısıtlıdır. 15 AAS hastası ile kompozit indeks ilişkisi değerlendirmenin doğru olmadığı kanaatindeyiz.

RA hastalarında AAS ile SDAİ hastalık aktivite skoru arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Literatüre bakıldığında İspanya'da Geraldo-Flores ve ark. yaptıkları çalışmada RA hastalarında AAS olan hastalarda SDAİ ortalaması 18,1 iken, AAS olmayan hasta grubunda SDAİ ortalaması 14,9 olarak bulunmuştur ($p=0,632$) (196). Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında AAS olmayan hastalarda

SDAİ ortancası 8,7 iken, AAS olan hastalarda SDAİ ortancası 12,0 tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Literatürde PsA hastalarında AAS ile hastalık aktivite skorları arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda PsA hastalarında AAS ile ASDAS-CRP skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, AAS olmayan hastaların ASDAS-CRP ortancası 1,6 iken , AAS olan hastaların ASDAS-CRP ortancası 1,15 olarak gelmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca PsA hastalarında AAS ile BASDAİ skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, AAS olmayan hastaların BASDAİ ortancası 1,8 iken, AAS olan hastaların BASDAİ ortancası 0,8 olarak bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki RA, AS, PsA ve kontrol grupları arasındaki AAS oranları sırasıyla % 10 - % 9 - % 12 - % 2 olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0,290). Literatür çalışmaları incelendiğinde AAS'un RA'de daha çok bildirildiği görülmüştür. RA'de AAS yaygınlık oranı % 12 - 33'tür ve hatta bazı raporlarda %86'ya kadar çıkmaktadır. Zikou ve ark., RA hastalarında radyolojik servikal tutulum üzerine yaptıkları 165 hastadan oluşan kesitsel çalışmada, % 20,6 oranında AAS tespit etmişlerdir. Alınan hasta grubunda ortalama hastalık süresi 12,3 yıl olarak saptanmıştır (175). Bizim çalışmamızdaki RA hastalarında literatüre kıyasla daha düşük oranda AAS saptamasının nedeni hastalarımızın ortalama hastalık yılının daha düşük olması (11,5 yıl) olabilir.

Çalışmamızdaki AS hastalarında AAS oranı % 9 olarak tespit edilmiştir. Literatür çalışmaları incelendiğinde AS'deki AAS prevalansı ise % 2 - 6,7 arasında olup %21'e kadar çıkabilmektedir (182). Lee ve ark. AS'de anterior AAS yaygınlığı ve risk faktörleri üzerine yaptıkları çalışmada toplam 819 hastayı çalışmaya dahil etmişlerdir. Hastaların değerlendirmesini lateral servikal fleksiyon grafisi ile yapmışlar ve hastalardaki AAS oranını % 14,1 olarak bulmuşlardır (186). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastalar lateral servikal fleksiyon grafisi ile değerlendirilmiş ve literatürü destekler nitelikte %9 oranında AAS saptanmıştır.

Hasta gruplarımızdan PsA grubunda ise AAS oranı % 12 olarak saptanmıştır. Geçmiş çalışmalar incelendiğinde PsA hastalarında servikal omurga tutulumunun yaklaşık % 20 olduğu görülmüştür (176). Ancak bu hastaların çok az bir kısmında AAS geliştiği tespit edilmiştir (185). Laiho ve ark. PsA'nın servikal omurga tutulumu üzerine yaptıkları bir çalışmada 160 PsA hastası seçmişler ve bunlardan servikal grafi çekilen 65 PsA hastasını incelemişlerdir (38'i kadın, 27'si erkek). Çalışmaya boyun semptomları olup grafi çekilen veya preoperatif değerlendirmede grafisi çekilen hastalar dahil edilmiştir. Servikal grafi çekilen 65 hastanın 12'sinde (%18) servikal omurgada inflamatuvar değişiklikler, 5 tanesinde (% 8) anterior AAS tespit edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda PsA grubundaki AAS oranının literatüre göre daha yüksek çıkmasının nedeni, AAS'nin çoğunlukla asemptomatik olarak seyredebilmesi, Laiho ve ark.'nın daha özellikli hastaların grafilerini değerlendirmesi, çalışmamızda değerlendirilen hastaların çoğunlukla asemptomatik hastalardan oluşması olabilir.

Hasta gruplarında ek hastalık bulunma durumu değerlendirildiğinde RA hastalarında, daha fazla ek hastalık bulunduğu görüldü (RA % 67, AS % 48, PsA % 28). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ($p=0,025$). Oluşan bu farkın RA hasta grubumuzun yaş ortalamasının daha yüksek olması nedeni olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda bulunan hastaların anti-TNF kullanım oranları değerlendirildiğinde AS hastalarında daha yüksek oranda anti-TNF tedavi kullanımı saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. RA ve PsA hastalarında tedavi düzenlenirken NSAİİ ve steroid tedavisi sonrası tekli veya çoklu cDMARD kombinasyonları düşünülmektedir. Bunların etkin olmaması durumunda 3. basamak tedavide biyolojik tedavi kullanımı planlanmaktadır. AS hastalarında NSAİİ sonrası 2. basamak tedavide biyolojik tedavi kullanımı gerekmektedir. Anti-TNF grubu ilaçlar, AS hastalarında tedavinin ana bileşeni olmuşlardır. Bu sebeple bizim grubumuzda da özellikle AS hastalarında daha yüksek oranda Anti-TNF kullanımı görülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen RA, AS ve PsA hastaları birlikte değerlendirildiğinde RA hastaların ESH ortalamasının 19,8 mm/saat olarak ve diğer

gruplara göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Bunun nedeni RA hastalarının yaş ortalamasının diğer iki gruba göre daha yüksek olması olabilir. Fakat bu durum sadece istatistiksel bir anlamlılık olarak düşünülmüştür. Hastaların değerlerinin normal değer aralığında olması, birbirlerinden farklı olmadıklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın kesitsel bir çalışma olması, AAS tespit edilen hastaların progresyon düzeyinin takip edilmemesi, C1–C2 lateral subluksasyon ve rotasyonel dislokasyonu değerlendirmek amaçlı açık ağızlı anteroposterior grafi ile değerlendirme yapılmamış olması kısıtlılıklarıdır. Fakat patofizyolojik olarak farklı 3 hasta grubunda AAS değerlendirilmesi ve hastalık kompozit indeksleri ile karşılaştırılması çalışmanın güçlü taraflarıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 3 hastalık grubunda (RA, AS ve PsA) AAS ile hastalık kompozit indeksleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak RA hastalarında AAS hasta grubunda daha yüksek DAS-28-CRP, SDAI ve CDAI skorları saptansa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için, hastalıkların AAS progresyonu izlenmemiştir. Bu sebeple romatolojik hastalıklarda hastalık aktivite skorları ile AAS arasında ilişkinin değerlendirilmesi için daha uzun süreli, AAS progresyon takibinin yapıldığı ek çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Bu hastalıklarda AAS'yi etkileyen diğer faktörler incelendiğinde özellikle AS ve PsA'da hastalık yılı arttıkça AAS sıklığının arttığı tespit edilmiştir. RA'da da hastalık yılı arttıkça AAS sıklığının artmış olduğu görülmüş olmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

RA hastalarında RF ile AAS arasındaki ilişki incelendiğinde, AAS hastalarının daha yüksek RF düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle yüksek RF düzeylerine sahip olan RA hastaları, AAS açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir.

AAS, daha çok RA ile ilişkilendirilen bir durum olmasına rağmen, çalışmamızda da görülmüştür ki AS ve PsA hastalarında da benzer olarak %10 oranında görülebilmektedir. AAS, genellikle asemptomatik seyretmektedir, ancak şiddetli nörolojik semptomlara ve hatta beyin sapı basısı nedeniyle akut solunum yetmezliğinden ani ölüme kadar giden semptomlara yol açabilir (180). Erken dönemde hastalar fibromiyalji, yaygın ağrı sendromu gibi hastalıklar düşünülerek yanlış tanı alabilirler. Bu tanıları konulmadan önce, başlangıç döneminde benzer semptomlar oluşturduğu için AAS mutlaka dışlanmalıdır. Ayrıca özellikle hastalık yılı yüksek olan RA, AS, PsA hastaları ve RF seviyesi yüksek RA hastaları, takiplerinde boyun ağrısı, parestezi açısından sorgulanmalı ve şüphe halinde hastalar dinamik servikal grafiler ile değerlendirilmelidir. Tetkikler sonucu AAS tespit edilen hastalar ise, ani ve sert boyun hareketlerinden kaçınması yönünden uyarılmalı, preoperatif değerlendirmelerinde fazla fleksiyon yapılmaması açısından anestezi uzmanları uyarılmalıdır. AAS, 9 mm ve üstü olan hastalar eklem stabilizasyon cerrahisi açısından değerlendirilmelidir.

ÖZET

Romatolojik Hastalıklarda Atlantoaksiyal Eklem Subluksasyonu ile Hastalık Aktivitesi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS) ve psöriatik artrit (PsA) kronik inflamasyonla seyreden, patolojik mekanizmaları birbirinden farklı romatolojik hastalıklardır. Servikal omurga tutulumu sonucu atlantoaksiyal subluksasyon (AAS) her 3 hastalıkta da görülebilmektedir. Servikal dinamik grafiler ile AAS tanısı konulmaktadır. Atlantoaksiyal aralığın 3 mm üstü olması anlamlı kabul edilir. Çalışmamızda romatolojik hastalıklarda (RA, AS ve PsA) AAS ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

RA tanılı 100, AS tanılı 100, PsA tanılı 50 ve kontrol grubu 50 sağlıklı birey değerlendirildi. Demografik özellikler, hastalık yılı, sigara kullanımı, biyolojik ajan kullanımı kaydedildi. Hastalık aktivitesi HES (hassas eklem sayısı), ŞES (şiş eklem sayısı), VAS (görsel analog skala), akut faz reaktanları ile değerlendirildi. RA için DAS28 (hastalık aktivite skoru), CDAI (klinik hastalık aktivite indeksi) ve SDAI (sadeleştirilmiş hastalık aktivite indeksi); AS ve PsA için BASDAİ (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi), ASDAS-CRP (Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C reaktif protein) skorları hesaplandı. AAS, dinamik servikal grafilerle değerlendirildi. Atlantoaksiyal aralığın 3 mm ve üstü olması AAS olarak tanımlandı.

RA, AS, PsA ve kontrol grubunda sırasıyla AAS sıklığı % 10 - % 9 - % 12 - % 2 olarak saptandı. Bu 3 hastalık grubunda AAS ile hastalık aktivite skorlamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. RA hastalarında AAS hasta grubunda daha yüksek DAS-28-CRP, SDAI ve CDAI skorları saptansa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. RA'da yüksek RF'ye sahip olan hastalarda AAS sıklığının arttığı görüldü ($p=0,035$). AS ve PsA'da hastalık yılı arttıkça AAS sıklığının arttığı görüldü ($p=0,001$ ve $p=0,008$). RA'da hastalık yılı yüksek olanlarda AAS sıklığı artmış görülse de istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Sonuç olarak AAS'nin daha çok RA ile ilişkili bir klinik olduğu düşünülürken, çalışmamızda AS ve PsA'da da benzer oranlarda gelişebileceği görüldü. RA, AS ve PsA hastaları değerlendirilirken boyun ağrısı ve pareteziler açısından sorgulanmalıdır. Her 3 hastalık grubunda da yüksek hastalık yılına sahip olanlar, RA hastalarından yüksek RF'ye ve yüksek hastalık kompozit indekslerine sahip olanlar boyun ağrısı ve parestezi açısından özellikle sorgulanmalıdır. AAS açısından şüphe gelişmesi halinde bu hasta grupları dinamik servikal grafilerle değerlendirilmelidir. AAS, romatolojik hastalıklarda akılda bulundurulmalı ve klinik pratikte hastalar semptomlar açısından sorgulanmalıdır.

Anahtar sözcükler: Atlantoaksiyal subluksasyon, Romatoid artrit, Ankilozan spondilit, Psöriatik artrit, Risk faktörleri

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Atlantoaxial Joint Subluxation and Disease Activity in Rheumatological Diseases

Rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) are rheumatological diseases with different pathological mechanisms and characterized by chronic inflammation. Atlantoaxial subluxation (AAS) can be seen in all 3 diseases as a result of cervical spine involvement. AAS is diagnosed with cervical dynamic radiographs. An atlantoaxial interval of over 3 mm is considered significant. Our study aimed to evaluate the relationship between AAS and disease activity and related factors in rheumatological diseases (RA, AS and PsA).

100 patients diagnosed with RA, 100 with AS, 50 with PsA and 50 healthy control subjects were evaluated. Demographic characteristics, disease years, smoking, and use of biological agents were recorded. Disease activity was assessed with tender joint count, swollen joint count, VAS (visual analog scala), and acute phase reactants. DAS28 (Disease Activity Score), CDAI (Clinical Disease Activity Index), and SDAI (Simplified Disease Activity Index) were calculated for RA; BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) and ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – C - reactive protein) scores were calculated for AS and PsA. AAS was evaluated with dynamic cervical radiographs. AAS was defined as an atlantoaxial gap of 3 mm or more.

The frequency of AAS in the RA, AS, PsA and control groups was determined as 10% - 9% - 12% - 2%, respectively. No significant relationship was found between AAS and disease activity scores in these 3 disease groups. Although higher DAS-28-CRP, SDAI and CDAI scores were detected in the AAS patient group in RA patients, this was not found to be statistically significant. It was observed that the frequency of AAS increased in patients with high RF in RA ($p=0,035$). It was observed that the frequency of AAS increased as the disease year increased in AS and PsA ($p=0,001$ ve $p=0,008$). Although the frequency of AAS increased in those with high disease years in RA, it was not found to be statistically significant.

In conclusion, while AAS is thought to be a clinic associated with RA, our study showed that it can develop at similar rates in AS and PsA. RA, AS and PsA patients should be questioned in terms of neck pain and paresthesias when evaluating them. Those with high disease years in all 3 disease groups, those with high RF and high disease composite indexes among RA patients should be questioned in terms of neck pain and paresthesias. In case of suspicion of AAS, these patient groups should be evaluated with dynamic cervical radiographs. AAS should be kept in mind in rheumatological diseases and patients should be queried about their symptoms in clinical practice.

Key words: Atlantoaxial subluxation, Rheumatoid arthritis, Ankylosing spondylitis, Psoriatic arthritis, Risk factors

KAYNAKÇA

1. Rana NA. Natural history of atlanto-axial subluxation in rheumatoid arthritis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1989;14(10):1054-6.
2. Lee HS, Kim TH, Yun HR, Park YW, Jung SS, Bae SC, et al. Radiologic changes of cervical spine in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2001;20(4):262-6.
3. Dal Bello G, Gisondi P, Idolazzi L, Girolomoni G. Psoriatic Arthritis and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(2):271-85.
4. Gladman DD RC. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis 2010 [Available from: www.uptodate.com.]
5. Laiho K, Kauppi M. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(7):650-2.
6. Babini SM, Cocco JA, Babini JC, de la Sota M, Arturi A, Marcos JC. Atlantoaxial subluxation in systemic lupus erythematosus: further evidence of tendinous alterations. *J Rheumatol*. 1990;17(2):173-7.
7. Okita Y, Hirano T, Wang B, Nakashima Y, Minoda S, Nagahara H, et al. Automatic evaluation of atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis by a deep learning model. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):181.
8. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-11.
9. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7915340.
10. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316-22.
11. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1551-7.
12. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1576-82.
13. Durmaz Y HS. Romatoid artrit tedavisinde güncel yaklaşım , Sık Görülen Artritlerde Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri*. 2021;1:1-7.
14. Oliver AM CES. Rheumatoid arthritis, Treatment and assesment. *Springer*. 2008;13:133-41.
15. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102400.
16. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2661-70.
17. Kłodziński Ł, Wisłowska M. Comorbidities in rheumatic arthritis. *Reumatologia*. 2018;56(4):228-33.
18. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2773-82.
19. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993;32(10):903-7.

20. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA. Rheumatoid Arthritis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
21. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72.
22. Raslan MA, Raslan SA, Shehata EM, Mahmoud AS, Sabri NA, Alzahrani KJ, et al. Different modalities to manage rheumatoid arthritis: an A to Z story. *Future Sci OA.* 2024;10(1):Fso968.
23. Millar K, Lloyd SM, McLean JS, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, et al. Personality, socio-economic status and inflammation: cross-sectional, population-based study. *PLoS One.* 2013;8(3):e58256.
24. Derksen V, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):437-46.
25. Hejazi J, Mohtadinia J, Kolahi S, Bakhtiyari M, Delpisheh A. Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: an assessment of dietary intake and disease activity. *Womens Health (Lond).* 2011;7(5):599-605.
26. Skiba MB, Hopkins LL, Hopkins AL, Billheimer D, Funk JL. Nonvitamin, Nonmineral Dietary Supplement Use in Individuals with Rheumatoid Arthritis. *J Nutr.* 2020;150(9):2451-9.
27. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):35-45.
28. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2662-72.
29. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol.* 2000;49(4):305-11.
30. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(5):817-22.
31. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3458-67.
32. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JA, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):526-30.
33. Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, Sparks JA, Costenbader KH, Karlson EW. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1676-84.
34. Pikwer M, Giwercman A, Bergström U, Nilsson J, Jacobsson LT, Turesson C. Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):573-9.
35. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2011;84(11):1245-52.
36. Jeffery RC. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. *Medicine.* 2014(42):231-6.
37. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Jama.* 2018;320(13):1360-72.
38. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. *Clin Ther.* 2019;41(7):1246-55.
39. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):62-7.

40. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, et al. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19(6):213-7.
41. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021;10(11).
42. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur).* 2010;5(4):286-91.
43. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation.* 2007;116(20):2346-55.
44. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117952.
45. Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS, Chhugani SJ, Idgunji SS, Iyer S, et al. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India.* 2001;49:217-20.
46. Chen Y, Xu W, Yang H, Shao M, Xu S, Deng J, et al. Serum Levels of Hepcidin in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity and Anemia: A Meta-analysis. *Immunol Invest.* 2021;50(2-3):243-58.
47. Chavalitdhamrong D, Molovic-Kokovic A, Iliev A. Felty's syndrome as an initial presentation of rheumatoid arthritis: a case report. *Cases J.* 2009;2:206.
48. Dougados M. Synovial fluid cell analysis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10(3):519-34.
49. Kortekangas P, Aro HT, Tuominen J, Toivanen A. Synovial fluid leukocytosis in bacterial arthritis vs. reactive arthritis and rheumatoid arthritis in the adult knee. *Scand J Rheumatol.* 1992;21(6):283-8.
50. Burks EJ, Loughran TP, Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev.* 2006;20(5):245-66.
51. Nam J, Villeneuve E, Emery P. The role of biomarkers in the management of patients with rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(5):371-7.
52. Dixey J, Solymosy C, Young A. Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J Rheumatol Suppl.* 2004;69:48-54.
53. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. *Am J Med.* 1985;78(6 Pt 1):1001-9.
54. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Crockson AP, McConkey B. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br Med J.* 1977;1(6055):195-7.
55. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Sheeran TP, Shadforth MF, Ziade F, et al. Comparison and evaluation of a disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1990;29(2):111-5.
56. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):114-23.
57. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R56.
58. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S93-9.
59. Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis.* 1979;38(6):560.

60. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.
61. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806.
62. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(5):101482.
63. George MD, Baker JF, Winthrop K, Hsu JY, Wu Q, Chen L, et al. Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis : A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(11):870-8.
64. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(6):864-72.
65. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762-84.
66. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):1-25.
67. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.
68. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(1):465-83.
69. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Med Clin North Am*. 2021;105(2):355-65.
70. Tavares RV. *Magnetic Resonance and Radiography in Rheumatoid Arthritis: Intermodality Comparisons of Erosion Detection*: McMaster University; 2012.
71. Schulze-Koops H, Skapenko A. Biosimilars in rheumatology: A review of the evidence and their place in the treatment algorithm. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_4):iv30-iv48.
72. Peretz AS, Madsen OR, Brogren E, Dahlin L, Søre NH. [Rheumatoid arthritis and hand surgery]. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(11).
73. Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):863-7.
74. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Pointon JJ, Kauppi M, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):775-80.
75. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):110-8.
76. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320-31.
77. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Letter: Low incidence of HLA-B27 in American Blacks with spondyloarthropathies. *Lancet*. 1976;1(7957):483.
78. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35(2):305-9.

79. Ramiro S, van Tubergen A, Stolwijk C, van der Heijde D, Royston P, Landewé R. Reference intervals of spinal mobility measures in normal individuals: the MOBILITY study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1218-24.
80. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 2017;390(10089):73-84.
81. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinture T, López-Lagunas I. Prevalence and predictors of cervical involvement in psoriatic spondyloarthritis. *J Clin Rheumatol.* 2002;8(1):23-9.
82. Ramos-Remus C, Gomez-Vargas A, Hernandez-Chavez A, Gamez-Nava JI, Gonzalez-Lopez L, Russell AS. Two year followup of anterior and vertical atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1997;24(3):507-10.
83. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65-73.
84. Stolwijk C, Essers I, van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1373-8.
85. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):999-1002.
86. Muñoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):487-505.
87. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):196.
88. Pérez Alamino R, Maldonado Cocco JA, Citera G, Arturi P, Vazquez-Mellado J, Sampaio-Barros PD, et al. Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1656-60.
89. Edmunds L, Elswood J, Kennedy LG, Calin A. Primary ankylosing spondylitis, psoriatic and enteropathic spondyloarthritis: a controlled analysis. *J Rheumatol.* 1991;18(5):696-8.
90. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994;37(1):23-31.
91. Bandinelli F, Terenzi R, Giovannini L, Milla M, Genise S, Bagnoli S, et al. Occult radiological sacroiliac abnormalities in patients with inflammatory bowel disease who do not present signs or symptoms of axial spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(6):949-52.
92. Durmuş D AF, Uzun O, Cantürk F. Relation Between Clinical Parameters and Pulmonary Function in Ankylosing Spondylitis. *Archives of Rheumatology.* 2009;24(4):178-82.
93. Kazmierczak J, Peregud-Pogorzelska M, Biernawska J, Przepiera-Bedzak H, Goracy J, Brzosko I, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis. *Angiology.* 2007;58(6):751-6.
94. Dik VK, Peters MJ, Dijkmans PA, Van der Weijden MA, De Vries MK, Dijkmans BA, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(1):38-41.
95. Moysakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfikakis PP, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(3):216-21.
96. Bhattad PB, Kulkarni M, Patel PD, Roumia M. Cardiovascular Morbidity in Ankylosing Spondylitis: A Focus on Inflammatory Cardiac Disease. *Cureus.* 2022;14(6):e25633.
97. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.

98. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
99. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(9):878-82.
100. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):18-24.
101. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: a unifying hypothesis. *Autoimmun Rev.* 2009;8(5):420-5.
102. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* 1998;41(1):58-67.
103. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):543-51.
104. Brown MA. Human leucocyte antigen-B27 and ankylosing spondylitis. *Intern Med J.* 2007;37(11):739-40.
105. Poddubnyy D, van Tubergen A, Landewé R, Sieper J, van der Heijde D. Defining an optimal referral strategy for patients with a suspicion of axial spondyloarthritis: what is really important? Response to: 'Evaluating the ASAS recommendations for early referral of axial spondyloarthritis in patients with chronic low back pain; is one parameter present sufficient for primary care practice?' by van Hoesven et al. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):e69.
106. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27.
107. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):47-53.
108. Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):929-38.
109. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):101-7.
110. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):323-9.
111. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2211-3.
112. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
113. Garcia-Montoya L, Emery P. Disease modification in ankylosing spondylitis with TNF inhibitors: spotlight on early phase clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2021;30(11):1109-24.

114. Braun J, Kiltz U, Baraliakos X. Management of Axial Spondyloarthritis - Insights into Upadacitinib. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:3609-20.
115. T. E. Systemic treatment of psoriasis: rational use of therapeutics and controversial issues. *Turkish Journal of Dermatology.* 2007(1):8-14.
116. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebø B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *J Rheumatol.* 2005;32(10):1918-22.
117. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):251-65.e19.
118. Kalyoncu U, Bayindir Ö, Ferhat Öksüz M, Doğru A, Kimyon G, Tarhan EF, et al. The Psoriatic Arthritis Registry of Turkey: results of a multicentre registry on 1081 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(2):279-86.
119. Duruöz MT, Gezer HH, Nas K, Kılıç E, Sargın B, Kasman SA, et al. Gender-related differences in disease activity and clinical features in patients with peripheral psoriatic arthritis: A multicenter study. *Joint Bone Spine.* 2021;88(4):105177.
120. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol.* 2009;36(2):361-7.
121. Polachek A, Al-Johani R, Li S, Ye JY, Chandran V, Gladman D. Late onset psoriatic arthritis in a longitudinal cohort: Disease presentation, activity over time and prognosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):834-9.
122. Bilgin E, Aydin SZ, Tinazzi I, Bayindir Ö, Kimyon G, Özişler C, et al. Disease characteristics of psoriatic arthritis patients may differ according to age at psoriasis onset: cross-sectional data from the Psoriatic Arthritis-International Database. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):532-6.
123. Li Q, Chandran V, Tsoi L, O'Rielly D, Nair RP, Gladman D, et al. Quantifying Differences in Heritability among Psoriatic Arthritis (PsA), Cutaneous Psoriasis (PsC) and Psoriasis vulgaris (PsV). *Sci Rep.* 2020;10(1):4925.
124. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-95.
125. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):115.
126. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128(1):39-42.
127. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, Valeriano J, Kanik KS, Anderson BE, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2055-9.
128. Thrastardottir T, Meer E, Hauksdottir A, Gudbjornsson B, Kristinsson SY, Ogdie A, et al. Strong site-specific association of pharyngeal cultures with the onset of psoriatic arthritis and psoriasis, regardless of pathogen. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(2):886-93.
129. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1273-7.
130. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019;8.
131. Gazel U, Ayan G, Solmaz D, Akar S, Aydin SZ. The impact of smoking on prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(10):2695-710.

132. Nguyen UDT, Zhang Y, Lu N, Louie-Gao Q, Niu J, Ogdie A, et al. Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):119-23.
133. Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, Yoshida K, Okada M, Eto H, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1439-42.
134. Zenke Y, Ohara Y, Kobayashi D, Arai S, Kishimoto M, Okada M, et al. Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):863-7.
135. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233-9.
136. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55-78.
137. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(2):101670.
138. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):312-22.
139. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1357-9.
140. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188-90.
141. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(1):92-101.
142. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):701-7.
143. Leung YY, Tam LS, Kun EW, Li EK. Impact of illness and variables associated with functional impairment in Chinese patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):820-6.
144. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7.
145. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med.* 1987;62(238):127-41.
146. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol.* 2013;74(10):1333-8.
147. Scarpa R, Cosentini E, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Attenu M, et al. Clinical and genetic aspects of psoriatic arthritis "sine psoriasis". *J Rheumatol.* 2003;30(12):2638-40.
148. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-73.
149. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137-45.
150. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):499-510.
151. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1616-22.

152. Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1367-73.
153. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1368-77.
154. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060-71.
155. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):Cd000212.
156. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939-50.
157. Coates LC, Aslam T, Al Balushi F, Burden AD, Burden-Teh E, Caperon AR, et al. Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol*. 2013;168(4):802-7.
158. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):258-69.
159. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(2):282-98.
160. Fauny M, Moulin D, D'Amico F, Netter P, Petitpain N, Arnone D, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1132-8.
161. Mease PJ, Van den Bosch F, Sieper J, Xia Y, Pangan AL, Song IH. Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. *J Rheumatol*. 2017;44(5):599-608.
162. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsaKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):225-31.
163. Ly K, Beck KM, Smith MP, Orbai AM, Liao W. Tofacitinib in the management of active psoriatic arthritis: patient selection and perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2019;9:97-107.
164. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8):1004-13.
165. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):312-20.
166. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, Deodhar A, Inman RD, Kameda H, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(11):1515-23.
167. Grisel P. Enucléation de l'atlas et torticollis naso-pharyngien. *Presse Medicale*. 1930(38):50-4.
168. Stuart RA, Maddison PJ. Atlantoaxial subluxation in a patient with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1617-20.
169. Koss JC, Dalinka MK. Atlantoaxial subluxation in Behcet's syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1980;134(2):392-3.
170. ark. Şv. Spinal Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Turk J Phys Med Rehab* 2008(15):15-9.

171. Dreyer SJ, Boden SD. Natural history of rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Clin Orthop Relat Res.* 1999(366):98-106.
172. AE. G. A treatise on rheumatism and rheumatoid arthritis. *Griffins Medical Series.* 1890.
173. Nguyen HV, Ludwig SC, Silber J, Gelb DE, Anderson PA, Frank L, et al. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *Spine J.* 2004;4(3):329-34.
174. Wasserman BR, Moskovich R, Razi AE. Rheumatoid arthritis of the cervical spine--clinical considerations. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69(2):136-48.
175. Zikou AK, Alamanos Y, Argyropoulou MI, Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari PV, et al. Radiological cervical spine involvement in patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *J Rheumatol.* 2005;32(5):801-6.
176. Reiter MF, Boden SD. Inflammatory disorders of the cervical spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1998;23(24):2755-66.
177. Boden SD CC. Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *J B Lippincott.* 1998:693-703.
178. Bouchaud-Chabot A, Lioté F. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis. A review. *Joint Bone Spine.* 2002;69(2):141-54.
179. Neva MH, Isomäki P, Hannonen P, Kauppi M, Krishnan E, Sokka T. Early and extensive erosiveness in peripheral joints predicts atlantoaxial subluxations in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1808-13.
180. Reijnierse M, Dijkmans BA, Hansen B, Pope TL, Kroon HM, Holscher HC, et al. Neurologic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis of the cervical spine. Predictive value of clinical, radiographic and MR imaging parameters. *Eur Radiol.* 2001;11(3):467-73.
181. Cha TD, An HS. Cervical spine manifestations in patients with inflammatory arthritides. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(7):423-32.
182. Muscal E, Satyan KB, Jea A. Atlantoaxial subluxation as an early manifestation in an adolescent with undifferentiated spondyloarthritis: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2011;5:275.
183. Chen WS, Lee HT, Tsai CY, Chou CT. Severe atlantoaxial subluxation in early ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(7):353.
184. Lee JY, Kim JI, Park JY, Choe JY, Kim CG, Chung SH, et al. Cervical spine involvement in longstanding ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(3):331-8.
185. ark. HHv. Onset of Psoriatic Arthritis at the Atlantoaxial Joint: Case Report. *Turkiye Klinikleri J Case Rep.* 2015;23(1):32-6.
186. Lee JS, Lee S, Bang SY, Choi KS, Joo KB, Kim YB, et al. Prevalence and risk factors of anterior atlantoaxial subluxation in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2012;39(12):2321-6.
187. Alp G, Cinakli H, Akar S, Solmaz D. Prevalence of anterior atlantoaxial subluxation and association with established rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care.* 2024;22(1):e1859.
188. Jeannou J, Goupille P, Avimadje MA, Zerkak D, Valat JP, Fouquet B. Cervical spine involvement in psoriatic arthritis. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999;66(12):695-700.
189. Le Quellec A, Guyard T, Carvajal Alegria G, Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Flipo RM, et al. Prevalence and predictors of atlanto-axial subluxation in rheumatoid arthritis after 12-years' follow-up (ESPOIR Cohort). *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(8):2692-9.
190. Zhu S, Xu W, Luo Y, Zhao Y, Liu Y. Cervical spine involvement risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(5):541-9.
191. Bettaieb H, Ferjani HL, Ben Nessib D, Kaffel D, Maatallah K, Hamdi W. Predictors factors of atlanto-axial subluxation in Tunisian patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care.* 2023;21(3):968-75.

192. El Maghraoui A, Bensabbah R, Bahiri R, Bezza A, Guedira N, Hajjaj-Hassouni N. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):94-8.
193. Ben Tekaya A, Rezgui S, Tbini H, Bellil M, Bouden S, Rouached L, et al. Risk factors for atlantoaxial dislocation in rheumatoid arthritis: A comparative study. *Musculoskeletal Care*. 2023;21(2):592-9.
194. Horita M, Nishida K, Hashizume K, Sugimoto Y, Nasu Y, Nakahara R, et al. Prevalence of and Risk Factors for the Progression of Upper Cervical Lesions in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Acta Med Okayama*. 2019;73(3):235-40.
195. Al-Daoseri HA, Mohammed Saeed MA, Ahmed RA. Prevalence of cervical spine instability among Rheumatoid Arthritis patients in South Iraq. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(5):876-82.
196. Geraldo-Flores NA, Merlos-López RJ, Rodríguez-Wong JA, Ramírez-Hernández S, Espino-Lizarraga MJ, Pérez-Atanasio JM. [The severity of rheumatoid arthritis as a timely predictor of instability in the asymptomatic cervical spine]. *Acta Ortop Mex*. 2018;32(6):342-6.



EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ARAŞTIRMANIN ADI:

Romatolojik hastalıklarda hastalık aktivitesi ile atlantoaksiyal sublüksasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Romatoid artrit(RA), ankilozan spondilit (AS) ve psöriatik artrit (PsA) kronik, iltihabi, romatizmal hastalıklardandır. Bu hastalıkların ortak özelliği farklı oranlarda olmak üzere (en sık RA) boyun bölgesindeki omurgalarda tutulum yapabilmeleridir. Boyun bölgesi tutulum sonucu 1. ve 2. boyun omurga kemiklerinin oluşturduğu ekleme tutulum ve eklemi oluşturan omurgaların birbirinden ayrılması görülebilmektedir. Bu durumun erken farkedilerek uygun tedavinin sağlanması ağrı-uyuşukluk-boyundan aşağıya tüm vücudu tutan felce kadar oluşabilecek hastalıkların önlenmesine yardımcı olacaktır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1)Romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit tanısı almamış olmak
- 2)Başvuruda herhangi bir iltihabi bir durumun olmaması
- 3)Boyun bölgesine herhangi bir darbe almamak
- 4)Boyun bölgesinden herhangi bir ameliyat geçirmemek

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Poliklinik kontrolüne geldiğinizde şikayet ve hikayeniz dinlendikten sonra eklemlerinizin muayenesi yapılacaktır. Hassas ve şiş eklemleriniz değerlendirilerek not edilecek. Genel durumunuz ve eklem ağrılarınız ile ilgili size sorular sorulacaktır.

Poliklinik kontrollerinde rutin olarak istediğimiz kan tetkiklerinizin istenecektir. Kan alma esnasında o bölgede lokal geçici ağrı-kanama olabilir. Kan alma hemşiremiz en az 2 dk baskı uygulamanızı isteyecektir. Size ek bir işlem uygulanmayacaktır.

GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştıracının, vb.).

Yok.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

Yok

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 300'dür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 6 aydır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Takip ettiğimiz RA, AS, PsA hastalarında boyun 1. ve 2. omurga kemikleri arasındaki ayrışma ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi belirleyerek, olası riskler açısından hastanın takibi amaçlanmaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji, enfeksiyon, baş ağrısı, bayılma, morarma vb.)

Yok.

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

Yok.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Yok.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,

Çalışma programını aksatmanız,

Gebe kalmanız

Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ilerde uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

Yok.

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GIBI MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİR MİYİM

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

- “Romatolojik hastalıklarda hastalık aktivitesi ile atlantoaksiyal subluksasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi” çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TELEFON		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		

Ek 2. RA Hastaları için Form

ADI-SOYADI:

YAŞ:

CİNSİYET: E K

HASTALIK YILI:

MEDENİ HAL: EVLİ BEKAR DUL

SİĞARA KULLANIMI: VAR YOK PAKET/YIL:

EK HASTALIKLAR:

AİLEDE ROMATOLOJİK HASTALIK ÖYKÜSÜ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI: VAR YOK

HASSAS EKLEM SAYISI(HES):

ŞİŞ EKLEM SAYISI(ŞES):

GLOBAL SAĞLIK DEĞERLENDİRMESİ (DOKTOR)(GSD-D):

GLOBAL SAĞLIK DEĞERLENDİRMESİ (HASTA)(GSD-H):

RF:

CCP:

CRP:

SEDİMENTASYON:

DAS-28-CRP (HES,ŞES,GSD-D,CRP):

SDAİ (HES+ŞES+CRP(mg/dl)+GSD-D+GSD-H):

CDAİ (HES+ŞES+GSD-D+GSD-H):

VAS SKORU:

NÖTRAL GRAFİ ÖLÇÜMÜ:

FLEKSİYON GRAFİSİ ÖLÇÜMÜ:

SUBLUKSASYON DURUMU (VAR/YOK)

Ek 3. AS Hastaları için Form

ADI-SOYADI:

YAŞ:

CİNSİYET: E K

HASTALIK YILI:

MEDENİ HAL: EVLİ BEKAR DUL

SİĞARA KULLANIMI: VAR YOK PAKET/YIL:

EK HASTALIKLAR:

AİLEDE ROMATOLOJİK HASTALIK ÖYKÜSÜ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI: VAR YOK

1)HALSİZLİK - YORGUNLUK DÜZEYİ(HASTA)(0-10):

2)BOYUN-SIRT-KALÇA AĞRISI DÜZEYİ(0-10):

3)DİĞER EKLEMLERDEKİ AĞRI/ŞİŞLİK DÜZEYİ (0-10):

4)DOKUNMAYA VEYA BASKIYA KARŞI HASSAS OLAN EKLEMLERDE
DUYULAN RAHATSIZLIK DÜZEYİ(0-10):

5)SABAH TUTUKLUĞU ŞİDDETİ (0-10):

6)SABAH TUTUKLUĞU SÜRESİ(30 DK:2,5 - 60 DK:5 - 90 DK:7,5 , >120 DK:
10)

SON 1 HAFTADAKİ HASTALIK AKTİVİTESİ (HASTA(HA))(0-10):

HLA-B27:

CRP:

SEDİMENTASYON:

ASDAS-CRP(2,3,5,HA,CRP):

BASDAİ(1+2+3+4+(5+6/2)/5):

VAS SKORU:

NÖTRAL GRAFİ ÖLÇÜMÜ(mm):

FLEKSİYON GRAFİSİ ÖLÇÜMÜ(mm):

SUBLUKSASYON DURUMU: VAR YOK

Ek 4. PsA Hastaları için Form

ADI-SOYADI:

YAŞ:

CİNSİYET: E K

HASTALIK YILI:

MEDENİ HAL: EVLİ BEKAR DUL

SİĞARA KULLANIMI: VAR YOK PAKET/YIL:

EK HASTALIKLAR:

AİLEDE ROMATOLOJİK HASTALIK ÖYKÜSÜ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI: VAR YOK

1)HALSİZLİK - YORGUNLUK DÜZEYİ(HASTA)(0-10):

2)BOYUN-SIRT-KALÇA AĞRISI DÜZEYİ(0-10):

3)DİĞER EKLEMLERDEKİ AĞRI/ŞİŞLİK DÜZEYİ (0-10):

4)DOKUNMAYA VEYA BASKIYA KARŞI HASSAS OLAN EKLEMLERDE
DUYULAN RAHATSIZLIK DÜZEYİ(0-10):

5)SABAH TUTUKLUĞU ŞİDDETİ (0-10):

6)SABAH TUTUKLUĞU SÜRESİ(30 DK:2,5 - 60 DK:5 - 90 DK:7,5 , >120 DK:
10)

SON 1 HAFTADAKİ HASTALIK AKTİVİTESİ (HASTA(HA))(0-10):

HLA-B27:

RF:

CCP:

CRP:

SEDİMENTASYON:

ASDAS-CRP(2,3,5,HA,CRP):

BASDAİ(1+2+3+4+(5+6/2)) / 5 :

VAS SKORU:

NÖTRAL GRAFİ ÖLÇÜMÜ(mm):

FLEKSİYON GRAFİSİ ÖLÇÜMÜ(mm):

SUBLUKSASYON DURUMU: VAR YOK

Ek 5. Etik Kurul Kararı



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 72867572-050.01.04-8560
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Doç.Dr. Atalay DOĞRU
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Isparta

Sorumlu araştırmacı olduğunuz "Romatolojik Hastalıklarda Hastalık Aktivitesi ile Atlantoaksiyel Subluksasyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 29.12.2023 tarih ve 381 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı

Eki : Etik Kurul Kararı (2 Sayfa)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Romatojenik Hastalıklarda Hastalık Aktivitesi ile Atamoksiyel Subluksasyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi (29.12.2023 tarihi ve 17/381 sayılı karar)			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON				
	FAKS				
	FAKS				
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Atalay DOĞRU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ GÖREV YAPTIĞI BİRİM	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜ(S) UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ1	FAZ2	FAZ3	FAZ4
		Gözlensel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi alet cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Prospektif Araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez	<input type="checkbox"/> Çok Merkez	<input checked="" type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Uluslararası	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarhi	Versiyon Numarası	Dil	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe İngilizce Diğer	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ LİSTELER FORMU			Türkçe İngilizce Diğer	
	ORGAN RAPOR FORMU			Türkçe İngilizce Diğer	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe İngilizce Diğer	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	Hücre taahhütname-i		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
	DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	Ana Bilim Dalı Kararı		

Doç.Dr. Mekin SEZİK
Etik Kurul Başkanı