T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Bülent YALÇIN

ANDİFERANSİYE SPONDİLOARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ HASTALARIN KLİNİK DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE SERUM ANTİ-CCP PREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin GEMCİOĞLU

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şükran ERTEN

ANKARA-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince büyük destek ve yakınlığını gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hoşgörüsü ve yardımlarıyla her konuda bizlere yol gösteren, eğitimimde büyük katkısı olan, birlikte çalışmaktan ve tanımaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent YALÇIN'a ve Prof. Dr. M. Murat SUHER'e,

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden faydalandığım tanımaktan onur duyduğum hocalarım; Prof. Dr. Bekir ÇAKIR, Prof. Dr. İmdat DİLEK, Doç. Dr. Didem Şener DEDE, Doç. Dr. Ebru UZ, Doç. Dr. Osman ERSOY, Doç. Dr. Reyhan ERSOY, Doç. Dr. Şemnur BÜYÜKAŞIK ve tüm uzmanlarımıza,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emeği olan Doç. Dr. Şükran ERTEN'e,

İhtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım, her türlü zorluğa birlikte göğüs gerdiğim ve her zaman desteklerini hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Rotasyon eğitimimi aldığım kliniklere, görevlerini en içten şekilde gerçekleştiren ve bizlere destek olan hemşirelerimiz ve sağlık personelimize,

Hekimlik mesleğine sahip olmamda büyük emeği olan, bugünlere gelmemde hiç bir fedakarlığı esirgemeyen değerli anneme, babama ve kardeşlerime, sevgisiyle, desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Ceyda GEMCİOĞLU'na ve değerli ailesine ve tabi ki son 21 aydır aramızda olan hayatımıza renk, neşe katan, mutluluk kaynağımız, canım kızım Nehir GEMCİOĞLU'na,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emin GEMCİOĞLU

Ankara, 2014

ÖZET

Amaç: Spondiloartrit/spondiloartropati (SpA), günümüzde tanı sıklığı ve farkındalığı artan birbirleriyle klinik özellikler ve genetik açıdan ilişkili hastalıklar grubunu tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu çalışmada, SpA'nın en sık görülen iki alt grubunun- ankilozan spondilit (AS) ve andiferansiye (farklılaşmamış) spondiloartrit (USpA) - Türk toplumu için klinik ve demografik özelliklerini saptamak, ayrıca son yıllarda romatoid artrit (RA) için tanı kriterleri arasına giren cyclic citrullinated peptide antikorunun (anti-CCP) bu grup hastalıklardaki pozitifliğini ve klinik önemini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Bu grup hastalıklarda anti-CCP pozitifliği ve klinik önemi ile ilgili şu ana kadar yapılmış bir çalışma yoktur.

Materyal-metod: Çalışmaya Ocak 2010 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran ve modifiye New York kriterlerine göre tanı konulan, 18 yaş üstü, USpA ve AS'li 200 hasta, RA tanısı olan 100 kontrol grubu hasta ve sağlıklı gönüllü 100 kontrol grubu retrospektif olarak dahil edildi. Overlap (çakışma) sendromu, gebelik, malignite ve akut enfeksiyon durumu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her hastanın ayrıntılı anamnezleri, yapılan sistemik muayene ve romatolojik muayeneleri ile hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP), anti-CCP, rutin biyokimyasal testleri, HLA-B27 test sonucu, ayak grafisi, sakroiliak grafisi ve sakroiliak MRG görüntülemesi değerlendirildi. Göğüs ekspansiyonu ve Modifiye Schober Testi ölçüm sonucu kaydedildi. Hastalık aktivasyonunu değerlendirmede, ASDAS ve BASDAİ skorları ile sabah tutukluğu kullanıldı. Kontrol grubunun hemogram, rutin biyokimyasal testleri, ESR, CRP, anti-CCP sonucu, çalışmada kullanıldı. Hastalar ve kontroller demografik özellikler, tetkik sonuçları, MPV (mean platelet volume) ve anti-CCP sonucu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 200 SpA (AS ve USpA) hastasının 125'i kadın (%62,5), 75'i erkek (37,5), RA kontrol grubunun 66'sı kadın (%66), 34'ü erkek (%34) ve sağlıklı kontrol grubunun ise 66'sı kadın (%66), 34'ü erkekti (%34). Hastaların yaş ortancası AS grubunda 45 yıl (19-79), USpA grubunda 49,5 yıl (20-

68), RA kontrol grubunda 55 yıl (20-80) ve sağlıklı kontrol grubunda 42 yıl (18-64) olarak belirlendi. Ortanca tanı yaşı AS grubunda 41 yıl (18-74) ve USpA grubunda 47 yıl (16-65), tanı gecikmesi AS grubunda 21,5 ay (0-240), USpA grubunda 28,5 ay (0-228) olarak belirlendi. İki grup arasında tanı yaşı ve tanı gecikmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). AS grubundaki hastaların 73'ünün (%73), USpA grubundaki hastaların 58'inin (%58) ilk geliş semptomu aksiyel eklemde ağrı olarak belirlendi. SpA aile öyküsü her iki gruptaki hastaların 32'sinde (%32) mevcuttu. HLA-B27 genetik test pozitifliği, AS grubunda %55 oranında, USpA grubunda %25 oranında saptandı ve iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,001$). Ayrıca ailesinde SpA aile öyküsü olanların HLA-B27 pozitiflik oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,022$). Sakroiliyak MRG ile aksiyel eklem tutulumu AS grubunda %100, USpA grubunda %45'di ve iki grup arasında anlamlı farklılık belirlendi ($p=0,008$). Anti-CCP sonucu RA grubunda %56 oranında pozitifdi ve diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,001$). AS ve USpA grubundaki hastaların anti-CCP sonucu sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). SpA grubu arasında bu açıdan anlamlı farklılık yoktu. SpA grubundaki hastaların anti-CCP sonucunun ESR, CRP, BASDAI ve ASDAS sonuçları ile anlamlı korelasyonu saptanmadı ($p>0,05$). SpA ve RA hastalarında, MPV değeri sağlıklı populasyona göre düşük bulundu. Ayrıca MPV ile ESR ve CRP değerleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Sonuç: Sonuçta AS ve USpA hastalarında sağlıklı gruba göre anti-CCP pozitifliği anlamlı olarak yüksek saptanmıştır, ancak hastalık aktivite indeksleri ile anlamlı ilişkisi tespit edilememiştir. Anti-CCP pozitifliğinin saptanması, ileride yapılacak daha geniş çaplı prospektif çalışmalarda, bu durumun özellikle tanı ve hastalık progresyonuna etkisinin araştırılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, andiferansiye spondiloartrit, cyclic citrullinated peptid antikoru

ABSTRACT

Objective: Today, the terms spondyloarthritis and spondyloarthropathy (SpA) are used to define the group of diseases with increasing frequency of diagnosis and awareness and that are related to each other with clinical characteristics and genetics. This study was carried out to determine the clinical and demographic characteristics of the two most frequent sub groups of SpA – ankylosing spondylitis (AS) and undifferentiated spondyloarthritis (USpA) – for the Turkish population, and also to investigate the rate of positive cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), which has recently been included in the diagnostic criteria for rheumatoid arthritis, in this group of diseases. There are no studies on the positive anti-CCP in this group of diseases and its clinical significance.

Material and method: Two hundred patients with USpA ve AS, older than 18 years of age who applied to the Rheumatology Outpatient Clinic in Ankara Atatürk Training and Research Hospital between January 2010 and January 2014 and diagnosed according to modified New York criteria, 100 control patients with the diagnosis of RA and 100 healthy volunteers were included retrospectively in this study. The overlap syndrome, pregnancy, malignancy and patients under acute infectious conditions were excluded from the study. For each patient, the detailed medical histories, the physical examinations, rheumatologic examinations, whole blood counts, erythrocyte sedimentation rates (ESR), C-reactive protein (CRP), anti-CCP, routine biochemical tests, HLA-B27 test results, foot x-rays, sacroiliac x-rays and sacroiliac MRI imaging studies were evaluated. Chest expansion and Modified Schober Test measurement results were recorded. ASDAS and BASDAI scores and morning stiffness was used to evaluate the disease activation. The whole blood counts, routine biochemical tests and ESR, CRP and anti-CCP results of the control group were used in the study. Patients and control individuals were compared as regards the demographic characteristics, test results, MPV (mean platelet volume) and anti-CCP results.

Findings: Of the two hundred SpA (AS and USpA) included in the study, 125 were females (62.5%) and 75 were males (37.5%), while in the RA control group 66

were females (66%) and 34 were males (34%) and in the healthy control group 66 were females (66%) and 34 were males (34%). The median age of the patients in the AS group was 45 years (19-79), 49.5 years (20-68) in the USpA group, 55 years (20-80) in the RA control group and 42 years (18-64) in the healthy control group. The median age at diagnosis was 41 years (18-74) in the AS group and 47 years (16-65) in the USpA group. The delay in diagnosis in the AS group was 21.5 months (0-240), and 28.5 months (0-228) in the USpA group. No significant difference was found between the two groups as regards the diagnosis delay ($p>0.05$). The presenting symptom of the 73 (73%) patients in the AS group and 58 (58%) patients in the USpA group was found as pain in axial joints. SpA family history was positive in 32 patients from both groups (32%). Positive HLA-B27 genetic test results were found as 55%in the AS group and 25%in the USpA group with a significant difference between the two groups ($p<0.001$). In addition, positive HLA-B27 rates were found to be significantly higher in individuals with SpA cases in their family histories ($p=0.022$). The axial joint involvement according to sacroiliac MRI was 100%in the AS group, while the same was 45%in the USpA, and significant difference was found between these two groups ($p=0.008$). Anti-CCP result in the RA group was positive in 56%and was significantly higher as compared to other groups ($p<0.001$). When the anti-CCP results in the patients in AS and USpA groups were compared to those of the healthy group, they were found significantly high ($p<0.001$). There was no significant difference in this regard with the SpA group. No significant correlation was found in the SpA group between the anti-CCP result and the ESR, CRP, BASDAI and ASDAS results ($p>0.05$). MPV value was found lower in SpA and RA patients as compared to the healthy population. Furthermore, significant negative relation was found between MPV and the values of ESR CRP ($p<0.001$).

Conclusion: In conclusion, positive anti-CCP results were significantly higher in AS and USpA patients as compared to the healthy group; however, no relationship was found with disease activity indices. Positive anti-CCP will contribute to the investigations of the effects of this condition particularly on the diagnosis and progression of the disease in larger prospective studies in the future.

Keywords: Ankylosing spondylitis, undifferentiated spondyloarthritis, cyclic citrullinated peptide antibody

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
SİMGELER VE KISALTMALAR ix
ŞEKİLLER DİZİNİ xi
TABLOLAR DİZİNİ xii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. SPONDİLOARTRİT/SPONDİLOARTROPATİ 2
2.1.1. Spondiloartritlerin Tanımı ve Sınıflandırılması 2
2.1.1.1. Tanım 2
2.1.1.2. Sınıflandırma 2
2.1.2. Spondiloartritlerin Prevelansı ve Ortak Klinik Özellikleri 3
2.1.2.1. Prevelans 3
2.1.2.2. Ortak Klinik Özellikler 3
2.1.2.2.1. Kas-İskelet Özellikleri 4
2.1.2.2.2. Enflamatuvar Göz Bulguları 6
2.1.2.2.3. Enflamatuvar Barsak Değişiklikleri 7
2.1.2.2.4. Mukokütanöz Lezyonlar 7
2.1.2.2.5. Renal Bulgular 7
2.1.2.2.6. Kardiyak Bulgular 8
2.1.3. Spondiloartritlerde Etyopatogenez 8
2.1.4. Spondiloartritlerde Fizik Muayene 10
2.1.5. Spondiloartritlerde Laboratuar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri 12
2.1.5.1. Laboratuvar Testleri 12
2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri 13
2.1.5.2.1. Düz Radyografi 13

2.1.5.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme 17
2.1.5.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 19
2.1.5.2.4. Sintigrafi 20
2.1.5.2.5. Ultrason (USG) 20
2.1.6. Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri 20
2.1.6.1. ASAS (Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği) Sınıflandırma Kriterleri 20
2.1.6.1.1. Aksiyel SpA Sınıflandırma Kriterleri 22
2.1.6.1.2. Periferik SpA Sınıflandırma Kriterleri 23
2.1.7. Diğer Spondiloartrit Sınıflandırma Kriterleri 24
2.1.7.1. Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri 25
2.1.7.2. Amor Kriterleri 27
2.1.8. Spondiloartrit Ayırıcı Tanısı 29
2.1.9. Spondiloartrit/Aksiyel USpA ve AS Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi ve İzlem Ölçekleri 30
2.1.9.1. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) 30
2.1.9.2. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS) 31
2.1.10. Spondiloartritlerde Tedavi Yaklaşımı 33
2.1.10.1. İlaç Dışı Tedavi 33
2.1.10.2. İlaç Tedavisi 34
2.1.10.2.1. Semptom Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar 34
2.1.10.2.2. Hastalığı Kontrol Altına Alan Antiromatizmal Tedaviler (DMARD) 35
2.1.10.2.3. Biyolojik Ajanlar 36
2.2. UNDİFERANSİYE (FARKLILAŞMAMIŞ) SPONDİLOARTRİT (USpA) 37
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji 37
2.2.2. Klinik ve Doğal Seyir 38
2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri 39
2.2.4. Tedavi Yaklaşımı 40
2.3. ANKİLOZAN SPONDİLİT 41
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji 41

2.3.2. Etyopatogenez 42
2.3.3. Sınıflama Kriterleri 42
2.3.4. Tedavi Yaklaşımı 44
2.3.4.1. Tümör Nekroz Faktör Alfa Antagonistleri (anti TNF-α) 47
2.4. ANTİ-SİTRÜLİN PEPTİD/PROTEİN ANTİKORLARI (ACPA) 49
2.4.1. Tanım, Tarihçe ve Patogenez 49
2.4.2. Anti-CCP Antikorları (Anti-CCP-1 ve Anti-CCP-2) 52
2.4.3. Anti-MCV Antikorları (Anti-citrullinated vimentin antibodies) 54
3. MATERYAL VE METOD 56
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 57
4. BULGULAR 59
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER 59
4.2. AİLE ÖYKÜSÜ VE HLA B-27 SONUCU 62
4.3. RADYOLOJİK ÖZELLİKLER 63
4.4. ANTİ-CCP POZİTİFLİĞİ VE HASTALIK AKTİVİTE İLİŞKİSİ 65
5. TARTIŞMA 69
6. KAYNAKLAR 76

SİMGELER VE KISALTMALAR

SpA	: Spondiloartrit
AS	: Ankilozan Spondilit
USpA	: Andiferansiye(Farklılaşmamış) Spondiloartrit
PsA	: Psöriyatik Artrit
EA	: Enteropatik Artrit
ReA	: Reaktif Artrit
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
CRP	: C Reactive Protein
ESSG	: Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu
ASAS	: Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği
BASDAI	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi
ASDAS	: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru
MPV	: Mean Platelet Volume (Ortalama Platelet Hacmi)
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
WBC	: Lökosit
HGB	: Hemoglobin
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
RF	: Romatoid Faktör
FABER	: Fleksiyon Abdüksiyon Eksternal Rotasyon
RA	: Romatoid Artrit
DMARD	: Hastalık Seyrini Değiştiren Antiromatizmal İlaç

NSAİİ	: Steroid Olmayan Antienflamatuar İlaçlar
IL-23R	: İnterlökin -23 Reseptör
ERAP-1	: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
EULAR	: Avrupa Antiromatizma Cemiyeti
ACPA	: Anti-Sitrülin Peptid/Protein Antikorları
CCP	: Cyclic Citrullinated Peptide
MCV	: Mutated Citrullinated Vimentin
STIR	: Short Tau İnversion Recovery
Gd-DTPA	: Gadolinium Diethylenetri- Amine- Pentaacetic Acid)
PAD	: Peptidil Arjinin Deaminaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 2.1. SpA Sınıflandırma Şeması 3

Şekil 2.2. Tipik Entezis Şekli 6

Şekil 2.3. AS patogenezinin şematik gösterimi 10

Şekil 2.4. Sakroiliit Grade 0 15

Şekil 2.5. Sakroiliit Grade 1 ve 2 15

Şekil 2.6. Sakroiliit Grade 3 16

Şekil 2.7. Sakroiliit Grade 4 16

Şekil 2.8. Aktif Sakroiliit MRG 19

Şekil 2.9. Normal Sakroiliak MRG ve SpA Hasta MRG'ı Karşılaştırılması 19

Şekil 2.10. Sonuca göre hastalık aktivite değerlendirilmesi 32

Şekil 2.11. İyileşmenin tespiti için 33

Şekil 2.12. PAD (peptidilarjinin deaminaz)enzimi ile peptidilarginin'in sitrülasyonu (deimination) 51

Şekil 3.1. Hastaların anti-CCP sonucuna göre MPV değerlerine ait kutu-çizgi grafiği (box-plot grafiği) 67

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 2.1. Spondiloartritlerin Ortak Klinik Özellikleri 4

Tablo 2.2. Enflamatuar ve Mekanik Bel Ağrısının Klinik Özellikleri İle Ayrımı 5

Tablo 2.3. SpA Seyrinde Görülebilecek Radyolojik Bulgular 13

Tablo 2.4. Assessement of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri 21

Tablo 2.5. Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu Sınıflama Kriterleri 25

Tablo 2.6. Amor Spondiloartrit Kriterleri 28

Tablo 2.7. ASAS, ESSG ve AMOR Kriterleri Karşılaştırlması 29

Tablo 2.8. BASDAI 31

Tablo 2.9. ASDAS Formülü 32

Tablo 2.10. ASDAS-CRP/ESR hesaplama şekli; (51) 32

Tablo 2.11. ASAS Aksiyel SpA Sınıflama Kriterleri 43

Tablo 2.12. AS için tanımlanmış sınıflama kriterleri 44

Tablo 2.13. Anti TNF tedavisine alınacak AS'li hastalara ilişkin ASAS önerileri 46

Tablo 2.14. AS'de Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Cevap Kriterleri (62) 47

Tablo 3.1. Olguların sayısı ve cinsiyete göre dağılımı 59

Tablo 3.2. Olguların yaş ortancalarının dağılımı 59

Tablo 3.3. Olguların tanı yaşlarının dağılımı 60

Tablo 3.4. AS ve USpA gruplarında klinik özellikler, fizik muayene bulguları ve hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması 60

Tablo 3.5. AS ve USpA gruplarında klinik özellikler ve fizik muayene

bulgularının karşılaştırılması 61

Tablo 3.6. AS ve USpA gruplarında kullanılan ilaçların dağılımı 62

Tablo 3.7. AS ve USpA gruplarında aile öyküsü ve HLA-B27 test sonucunun karşılaştırılması 62

Tablo 3.8. Ailesinde SpA hastalık öyküsü olma durumuna göre HLA-B27 genetik test sonucunun dağılımı 63

Tablo 3.9. AS ve USpA gruplarının ayak grafisi ve sakroiliak MRG sonucu ile karşılaştırılması 64

Tablo 3.10. AS ve USpA gruplarının eklem tutulumu, entesopati varlığı ve göz tutulumu açısından karşılaştırılması 64

Tablo 3.11. Anti-CCP sonucu açısından grupların karşılaştırılması 65

Tablo 3.11a. Anti-CCP sonucunun gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları 65

Tablo 3.12. Anti-CCP sonucunun gruplarda karşılaştırılması 66

Tablo 3.12a. Anti-CCP sonucunun gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları 66

Tablo 3.13. SpA grubunda anti-CCP sonucu ile BASDAI ve ASDAS değerlerinin karşılaştırılması 67

Tablo 3.14. MPV değerinin gruplarda karşılaştırılması 68

Tablo 3.15. MPV sonucu ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişki 68

1. GİRİŞ

SpA, birbirleriyle klinik özellikler ve genetik açıdan ilişkili hastalıklar grubunu tanımlamak için kullanılmaktadır. SpA başlığı altında andiferansiye (farklılaşmamış) spondiloartrit (USpA), ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit ile ilişkili spondiloartrit, crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilişkili spondiloartrit, juvenil başlangıçlı spondiloartrit başlıklı hastalık grupları bulunmaktadır.

Romatolojik hastalıklarla ilgili gelişmeler yaşandıkça RA'lı hastaların tanısında daha özgül ve duyarlı bir test olan sitrülinlenmiş antijenlere karsı oluşan antikorlar bulunmuştur. Sitrulin, arginin aminoasidinin deaminasyonuyla oluşur. RA'da sitrülinlenmiş yapılara karsı üretilmiş otoantikorlar uzun süredir bilinmektedir. Çalışmaların sonucunda anti siklik sitrulinlenmiş peptit antikorları (Anti-CCP) keşfedilmiştir. Anti-CCP'nin tanısal performansını ölçen pek çok çalışma yapılmıştır. Bu otoantikorlar RA için çok spesifiktir ve çok erken hastalık döneminde veya hastalığın başlangıcından birkaç yıl önce saptanabilir. Anti-CCP, RA için spesifik bir marker olmakla birlikte, diğer bazı romatolojik hastalıklarda ve hatta sağlıklı insanlarda da pozitif saptanmaktadır ancak bunun klinik önemi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, USpA ve AS'li hastalarda anti-CCP sonucunu belirlemek ve bunun klinik önemini araştırmaktır. Yine bu hastalarda anti-CCP'nin hastalık aktivite indeksleri ve inflamatuar belirteçlerle ilişkisi araştırılacaktır. Son zamanlarda inflamatuar olaylarda değiştiği ve bir belirteç olabileceği belirtilen MPV, AS ve USpA'li hasta gruplarında da bu açıdan değerlendirilecektir. Ayrıca SpA başlığı altındaki bu iki büyük hastalık grubunun, Türk populasyonun da klinik ve demografik özellikleri araştırılacaktır. Özellikle diğer SpA tanı kriterlerini doldurmadığı için USpA grubuna giren hastalarda anti-CCP pozitifliğinin klinik önemi ile ilgili şu ana kadar yapılmış bir çalışma yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPONDİLOARTRİT/SPONDİLOARTROPATİ

2.1.1. Spondiloartritlerin Tanımı ve Sınıflandırılması

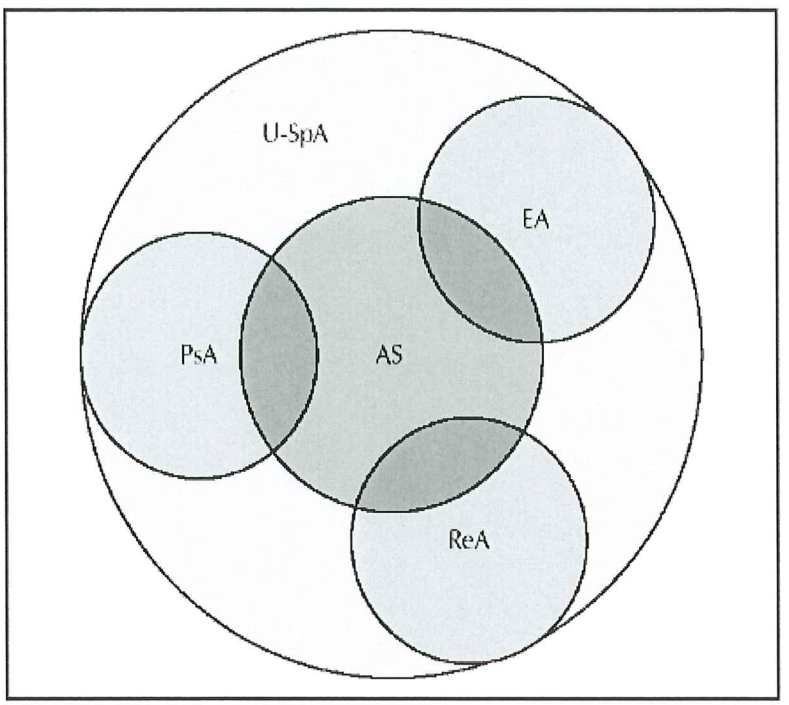
2.1.1.1. Tanım

Spondiloartrit, spondiloartropati (SpA) terimleri birbirleriyle klinik özellikler ve genetik açıdan ilişkili hastalıklar grubunu tanımlamak için kullanılmaktadır. İlk kez 1960'lı yıllarda İngiltere'den Wright ve Moll isimli araştırıcılar, bazı ortak klinik, radyolojik ve genetik ilişkiler gösteren bir grup romatizmal hastalığı tanımlamak için 'seronegatif spondiloartrit'adını ortaya atmıştır. En ayırt edici ve ortak özellikleri arasında aksiyel eklem iltihabı (özellikle sakroiliak eklem), asimetrik oligoartrit (özellikle alt ekstremite), daktilit (sosis parmak) ve entezit (tendon ve ligamanların kemiğe tutunduğu bölgelerde iltihap) bulunur. Ayrıca bu özelliklere ek olarak genital ve deri lezyonları, göz ve bağırsak inflamasyonu, geçirilmiş veya devam eden enfeksiyon ile ilişki ve insan lökosit antijeni (HLA)-B27 ile güçlü bir bağ içerir (1).

Önceleri romatoid artritin (RA) bir varyantı olarak düşünülmesine rağmen, bugün RA ve SpA'ların ayrı antiteler olduğu kabul edilmektedir. Günümüzde tercih edilmeyen ancak birçok kaynakta varlığını sürdüren 'seronegatif'kavramı ise bu grup hastalıklarda serumda RF (romatoid faktör) negatifliğini belirtmek için kullanılmıştır (2).

2.1.1.2. Sınıflandırma

- Andiferansiye (Farklılaşmamış) Spondiloartrit (USpA)
- Ankilozan Spondilit (AS)
- Reaktif Artrit (ReA)
- Psöriazis ve psöriatik artrit ile ilişkili Spondiloartrit
- Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilişkili Spondiloartrit
- Juvenil başlangıçlı Spondiloartrit (3)



Şekil 2.1. SpA Sınıflandırma Şeması

Ankilozan spondilit (AS), SpA'nın klasik bir örneği olduğundan merkeze koyulmustur. AS ile psöriyatik artrit (PsA), enteropatik artrit (EA) ve reaktif artrit (ReA) arasında değisik derecelerde örtüsme bulunmaktadır. SpA'nın bazı karakteristik bulgularını bulundurmasına rağmen dört ana klinik alt grubun tanı kriterlerini doldurmayan hastalar aSpA olarak adlandırılmaktadır.

2.1.2. Spondiloartritlerin Prevelansı ve Ortak Klinik Özellikleri

2.1.2.1. Prevelans

Kafkas populasyonunda SpA tahmini prevelansı yaklaşık olarak %0,5-2 dir. Dünya çapında etnik kökene bağlı olarak SpA prevelansında önemli farklılıklar vardır (4). AS ve USpA en sık görülen spondiloartrit tipi iken, ReA daha az sıklıkta görülür (5). Türkiyede yapılan bir çalışmada SpA prevalansı 2887 birey üzerinde araştırılmış ve %1,05 olarak bulunmuştur (6).

2.1.2.2. Ortak Klinik Özellikler

SpA'ler ortak klinik özellik olarak genital, deri ve mukoza lezyonları; göz tutulumu; bağırsak mukoza iltihabı ve kas-iskelet bulgularını içerirler. Buna ek olarak birinci ve ikinci derece akrabalarda SpA, üveit, reaktif artrit, sedef hastalığı ya da inflamatuar barsak hastalığı tanımlanmıştır.

Tablo 2.1. Spondiloartritlerin Ortak Klinik Özellikleri

ORTAK KLİNİK ÖZELLİKLER
1. Entezit, entesopati
2. Sakroileit ve spondilit
3. Periferik eklem tutulumu
4. Enflamatuvar göz lezyonları
5. Mukokütanöz lezyonlar
6. Enflamatuvar barsak değişiklikleri
7. Renal ve genitoüriner sistem bulguları
8. Kardiyat bulgular
9. HLA-B27 pozitifliği

SpA'lı hastalarda non-steroid antiinflamatuar ilaçlarla ağrı yanıtında çoğu zaman dramatik bir düzelme görülür. Özellikle axial SpA'da bu belirgindir ve 24 ile 48 saat içinde ortaya çıkar. Bu SpA'lar için diagnostik olmasada tanıyı desteklemektedir (7).

2.1.2.2.1. Kas-İskelet Özellikleri

SpA kas-iskelet bulguları; inflamatuar bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve daktiliti içerir. Diğer özellikler, aynı zamanda yaygın olarak görülebilir.

İnflamatuar bel ağrısı; Bel ağrısı hastalığın başlangıcında en sık görülen belirtidir ve hastaların %70'inde bulunur (4). Genel olarak sırt ağrısı, birinci basamakta sık rastlanan bir şikayet olmasına rağmen, SpA nispeten nadirdir ve diğer aksiyel ağrıların nedenleri ayırt edilmelidir. Enflamatuar bel ağrısı sinsi, künt ve lokalize etmesi zor bir ağrıdır. Özellikle 40 yaş altı genç erişkinlerde istirahatte artıp, egzersizle azalan, 1 saatten fazla sabah tutukluğunun eşlik ettiği bel ağrısıdır. Bel ağrısı ve eşlik eden tutukluk, özellikle istirahat ya da hareketsizlik sonrasında artar. Ağrı gece uykudan uyandırabilir ve hasta ağrı ve tutukluk nedeniyle yataktan zor kalkar (8).

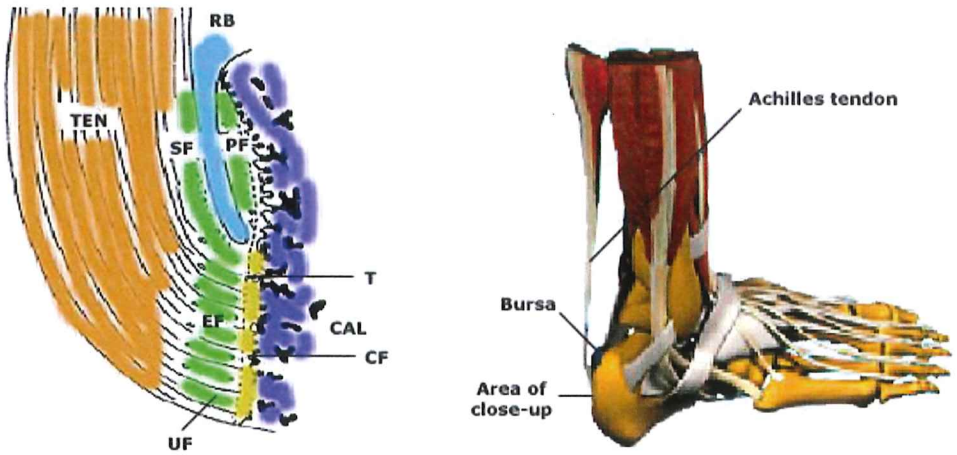
Tablo 2.2. Enflamatuar ve Mekanik Bel Ağrısının Klinik Özellikleri İle Ayrımı

	Enflamatuvar bel ağrısı	Mekanik bel ağrısı
Başlangıç yaşı	40 yaş altı	Herhangi bir yaş
Başlangıç şekli	Sinsi. yavaş	Akut
Semptom süresi	3 aydan fazla	4 haftadan kısa
Sabah tutukluğu	1 saatten fazla	Yarım saatten az
Noktürnal ağrı	Sıklıkla vardır	Yok
Egzersize yanıt	Ağrı azalır	Ağrı artar
Sakroiliak eklem duyarlılığı	Var	Yok
Bel hareketleri	Tüm düzlemlerde kısıtlılık	Anormal fleksiyon
Göğüs ekspansiyonu	Sıklıkla azalmıştır	Normal

Periferik Artrit; SpA'da periferik artrit genellikle akut başlangıçlıdır ve ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde görülür. Özellikle diz ve ayak bilekleri tutulur (9). Ancak herhangi bir eklemde tutulabilir. Artrit genellikle asimetriktir ve genellikle yalnız 1-3 eklem tutulur (10). Diz ve ayak bileği artritine önemli derecede şişlik eşlik edebilir. Diğer romatizmal hastalıklar ile karşılaştırıldığında, SpA için asimetrik oligoartrit duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla, %41 ve %87'dir (9).

Entezit-Entezopati; Entezis kemikte ligament, tendon, eklem kapsülü ya da fasyaya ilave olarak bulunur. Yapısında bulunan yoğun kollagen ve fibrokartilaj ile bursa ve sinovyal katmanlara bitişiktir (11). Entezit (entesopati), entezis etrafında inflamasyona denir ve nispeten SpA'ya spesifite göstermektedir (11).

Entezitin en sık gözlemlenebilir klinik bulgusu, Aşil tendon (şekil 2) ya da kalkaneustaki plantar fasia ligament tutulumuna bağlı topukta şişliktir (Aşil tendiniti – Plantar fasit) (9). Genellikle şiddetli ağrı ve hassasiyet ile ilişkilidir. Hasta topuk ya da ayak tabanında ağrı ve yürüme zorluğu yakınmasıyla başvurabilir. Palpasyonda aşil tendonunun kalkaneus posterioruna yapıştığı bölgede şişlik ve duyarlılık saptanır. Entezitin görüldüğü diğer yerler iliak kanatlar, femoral trokanterler, dirsek epikondilleri, humeral tuberositeler, sternumda kostakondral eklemler, manubriosternal eklem, oksiput ve spinöz proçeslerdir (12).



Şekil 2.2. Tipik Entezis Şekli

Sol panelde Aşil tendonunun kalkaneusa yapıştığı alanın sagittal kesiti resmedilmiştir. Tendondan kalsifiye fibrokartilaja ve son olarak kemiğe enthesial fibrokartilaja geçiş gösterilir. Sağ Panel: sağ ayak bileği ve ayak. TEN: Aşil tendonu; CAL: kalkaneus; EF: enthesial fibrokartilaj; SF: sesamoid fibrokartilaj; PF: periost fibrokartilaj; RB: retrocalcaneal bursa; UF: uncalcified fibrokartilaj; CF: kalsifiye fibrokartilaj; T: seviye izi

Daktilit (Sosis Parmak); Psöriatik artriti kapsayan SpA'nın karakteristik bir özelliği, sosis el veya ayak parmağı olarak bilinen daktilittir. Daktilitte şişliğin eklemde sınırlı olduğu sinovitin aksine tüm parmak şiştir. Yaygın şişlik fleksör tendon, kılıf ve belirgin komşu yumuşak doku tutulumundan kaynaklanmaktadır. Daktilit SpA için spesifik değildir ve kemikleri tutmuş tüberküloz, frengi, sarkoidoz, orak hücre hastalığı ve tofüslü gut ile birlikteliği görülebilir (13).

Diğer Özellikler; Genellikle SpA hastalarında görülen ek kas-iskelet özellikleri şunlardır:

Aksiyel SpA'lı bazı hastalarda, göğüs ön duvarı ve göğüs kafesi ağrısı şikayeti olabilir. Ancak bu semptomun SpA için özgünlüğü düşüktür. Yine kalça ağrısı bu hastalarda yaygın olarak bildirilmektedir.

2.1.2.2.2. Enflamatuvar Göz Bulguları

Konjonktivit, SpA'nın bir klinik bulgusu olabilir (14). Genellikle birkaç hafta içinde gerilemesi beklenir. Daha ciddi bir sorun ise ön üveittir (iritis) (15). İlk atak genellikle akut ve tek taraflıdır, ancak sıklıkla rekürrens olur ve diğer göz de

etkilenir. Hastalar kızarıklık, ağrı ve fotofobiden yakınırlar. Topikal tedaviyle inflamasyon baskılanmaya çalışılır. Topikal glukokortikoid ve midriatikler ile tedavi başarısız olursa kalıcı görme bozukluğu görülebilir (16).

Semptomatik göz tutulumu olan hastalar göz hekimine yönlendirilmelidir çünkü üveitin doğru tanısı biyomikroskopik muayene gerektirir. Üveit episodları artrit seyri ile paralel olmadığı için takip bu hastalarda çok önemlidir.

2.1.2.2.3. Enflamatuvar Barsak Değişiklikleri

SpA hastalarının yaklaşık üçte ikisinde barsak mukozalarında inflamatuar değişiklikler saptanmıştır (17). Bunlar genellikle klinik olarak sessizdir. Lezyonların iki türü vardır; birincisi akut bakteriyel enterokolit benzeri akut lezyon, ikincisi Crohn hastalığından ayırt edilemeyen bir kronik ileokolittir (17).

Aktif periferik artrit ve histolojik barsak iltihabı arasında güçlü bir ilişki vardır. Enflamatuar barsak hastalığı olan hastaların yaklaşık %10 'u, SpA belirti veya semptomları ile tanı alırlar (18).

2.1.2.2.4. Mukokütanöz Lezyonlar

SpA hastalarında, özellikle ReA ve enteropatik artritte, keratoderma blenorajikum, sirsinat balanit, eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, ağrısız oral ülserler veya aftöz stomatit, tırnaklarda hiperkeratoz veya parakeratoz gibi mukokütanöz lezyonlar oluşabilir.

2.1.2.2.5. Renal Bulgular

SpA'lı bazı olgularda IgA nefropatisi bildirilmiştir. IgA nefropatisi olan hastalarda bulgular ortaya çıktığında çoğu kez artmış IgA düzeyi (%93) ve renal bozukluk (%27) vardır (19). Yine bazı olgularda sekonder amiloidoz gelişebilir.

2.1.2.2.6. Kardiyak Bulgular

Kardiyak tutulum klinik olarak genellikle sessizdir, ancak bazı hastalar için oldukça ağır sorunlara neden olabilir. Kardiyak tutulumun bulguları arasında asendan aortit, aort kapak yetmezliği, ileti anormallikleri, kardiyomegali ve perikardit sayılabilir.

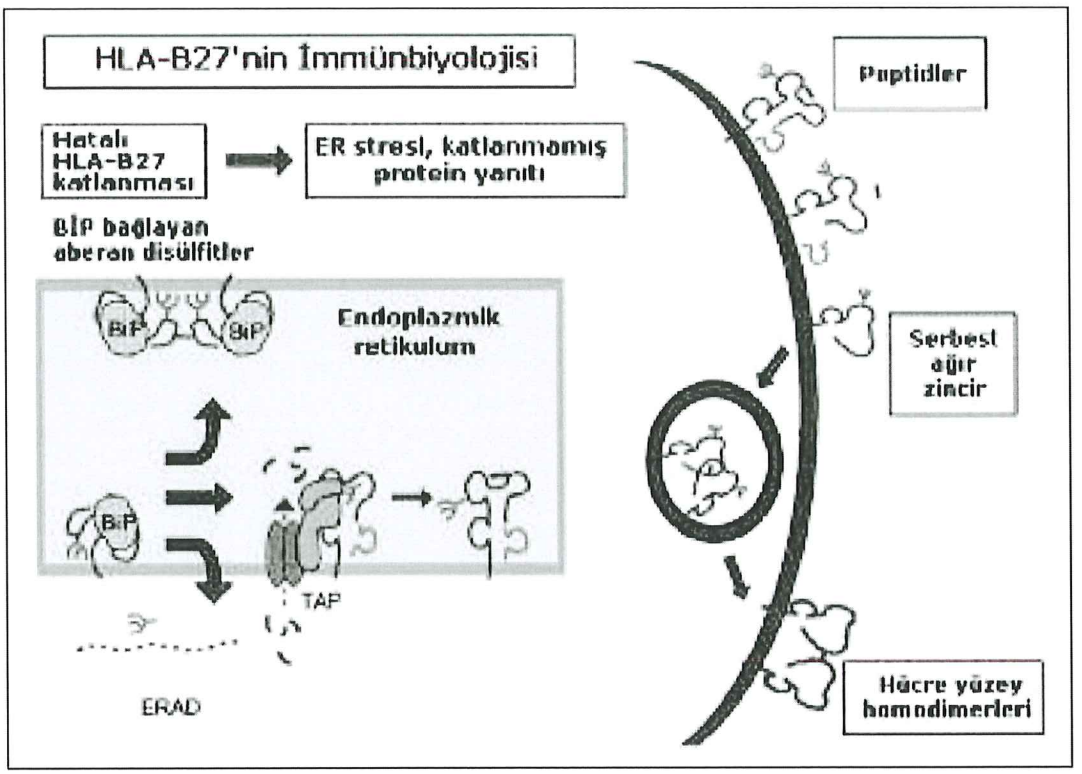
2.1.3. Spondiloartritlerde Etyopatogenez

SpA orjini açısından önemli bir genetik ipucu olarak HLA-B27'nin keşfedilmesinden sonraki otuz yılı aşkın sürede patogenez hakkında çok daha fazlası öğrenilmiştir. Ancak bu majör histokompatibilite kompleksi sınıf 1 allelin rolü halen tam olarak bilinmemektedir. Devam eden çalışmalar bu ilişkiyi açıklamak üzere ileri sürülen farklı teorileri destekleyen kanıtlar elde etmiş ve moleküler düzeyde HLA-B27 alleli ürünlerine ilişkin yapısal ve fonksiyonel çalışmalar geniş bilgiler sağlamış olup otoimmünite ve immün düzensizliğe yönlendiren yeni konuları göstermiştir. Sonuç olarak SpA'ların patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.

İmmünpatogenez mekanizmalarında birinci hipotez, self peptidlerle çapraz reaksiyona neden olan HLA-B27 ve bakteriyel peptidler arasındaki moleküler benzerliktir. Bu moleküler benzerlik nedeniyle, otoantijenlere karşı otoimmün yanıt gelişmektedir. Sonuçta HLA-B27'nin kendisi antijenik peptid işlevi görür ve sürekli CD8+ T hücreleri uyarır (20, 21).

İkinci hipotezde HLA-B27 artrojenik bir bakteriyel peptidi bağlar ve sitotoksik bir T hücre yanıtını oluşturur. Sonra sitotoksik T hücreler artiküler dokulardaki yapısal olarak benzer olan ve HLA-B27 ile de sunulan self peptidlerle çapraz reaksiyona girer. Bakteriyel antijenler normalde sınıf II HLA antijenleri ile sunulmasına rağmen, hücre içi yaşayan ve makrofajlar içinde uzun süre kalan bazı mikroorganizmalar hücre içi yaşadıkları için sınıf I molekülleri ile T hücrelerine sunulur. HLA-B27 pozitif makrofajlar içindeki bu mikrobiyal antijenler, eliminasyondan kurtulur ve kan dolaşımı ile sinoviya dahil tüm vücuda yayılır. Sinoviyal dokuda yerleşmiş mikrobiyal antijenlere karşı immün yanıt ve eklem enflamasyonu gelişir.

Üçüncü ve en olasılıklı hipotez ise, T hücrelerine sunulan eksojen bakteriyel peptidlere bağlanan B2 mikroglobülini olmayan boş HLA-B27 moleküllerinin varlığıdır. Bu boş HLA-B27 molekülü (B2 mikroglobülin negatif) sınıf II molekülü gibi daha uzun ve eksojen bir peptidi bağlar ve otoreaktif T hücrelerini uyarır. T hücre repertuvarının timik seleksiyonu sırasında, MHC molekülleri kendi peptidlerini gelişen T hücrelerine sunarlar. MHC I veya II molekülleri ile sunulan peptidlere yüksek afinitesi olan T hücreleri, otoreaktiviteleri nedeniyle yok edilir. Buna karşılık MHC/peptid kompleksine düşük afiniteli T hücreleri kalırlar. HLA-B27 pozitif kişilerin timusunda HLA-B27 + B2m ve serbest HLA-B27 zinciri olmak üzere iki tipte HLA-B27 molekülü sunulur. HLA-B27/B2m/peptid kompleksini tanıyan yüksek afiniteli CD 8 hücreleri uzaklaştırılır. Oysa peptid sunan HLA B-27 molekülüne, B2m olmadığı için düşük afinite gösteren T hücreler pozitif seleksiyona uğrar. Potansiyel olarak otoreaktif olan bu T hücreler timusta yıkılmayıp, perifere geçerler. Serbest HLA-B27 molekülü tarafından sunulan eksojen peptidler, bu CD 4+ T hücreleri aktive eder ve çoğaltırlar. Bazı bakteriler dokulardan köken alan antijenlere benzerlik gösterirler. Kendi kıkırdak antijenlerine duyarlı CD 4 hücreler aktive olduğu zaman, ilgili dokuda enflamasyona yol açar ve hastalık gelişir (20, 22).



Şekil 2.3. AS patogenezinin şematik gösterimi

AS patogenezinde yer alan doğal immünite ile ilgili hipotezlerden bazılarının şematik açıklaması. Majör histokompatilibite kompleksi (MHC) sınıf I ağır zincirler glikozillenir ve normal olarak şaperon kalneksin ve kalretikulin yardımı ile hızla katlanır, daha sonra β2m bağlar. Ağır zincir β2m heterodimerleri antijenik peptid taşıyıcısını (TAP: transporter of antigenic peptides,) ve protein disülfit izomeraz ERp57 ile ilişkili tapasin(mavi) olarak adlandırılan bir MHC sınıf I'e özgü şaperonu içeren peptid yükleme kompleksi ile ilişkiye girer. Stabil, peptid yüklü kompleksler Golgiyi geçer (gösterilmemiş) ve hücre yüzeyine varır. HLA-B27 ağır zincirlerinin çok sayıda disülfit bağı oluşturduğu, endoplazmik retikulumda (ER) biriktiği, şaperon BİP'e bağlandığı ve ER ilişkili bir bozunmaya uğradığı (ERAD, ER-associated degradation) gösterilmiştir (hatalı HLA-B27 katlanması). Belli koşullar altında bu durum ER stresine yol açar ve katlanmamış protein yanıtını aktive edebilir. Hücre yüzeyindeki HLA-B27 ağır zincirleri β2m ve/veya peptid kaybedip, endozomlarda dimerler oluşturabilir ve bunlar hücre yüzeyine geri döner (hücre yüzeyi homodimerleri). β2m içermeyen serbest ağır zincirler hücre yüzeyinde olağan dışı bir şekilde stabil olabilir.

2.1.4. Spondiloartritlerde Fizik Muayene

SpA 'nın tanı ve takibinde özellikle sakroiliak eklemleri, tüm omurgayı ve periferik eklemleri kapsayan ayrıntılı bir kas iskelet sistemi muayenesi yapılması gereklidir. Yine bu hastalarda rutin sistemik fizik muayene, organ ve sistemlerin tutulumu, eşlik edebilecek hastalıklar nedeniyle vazgeçilmezdir.

Sakroiliak eklemleri değerlendirmek amacıyla sakroiliak, pelvik kompresyon testleri ve Gaenslen, Faber testi yapılabilir. Bu testlerden iki ya da daha fazlasının

pozitif olması (uygun klinik semptomların var olduğu durumlarda) kuvvetle muhtemel olarak 'aktif sakroiliit' varlığını düşündürür. Fakat sakroiliak eklem ligamanlarının hareketi engelleyecek kadar kuvvetli olması bazı hastalarda sakroiliit varlığına rağmen bu testlerin negatif olmasına neden olabilir. Ayrıca, bu testler sakroiliit için spesifik değildir (23). Erken dönemde spinal mobilitedeki azalmaya, kemik ankilozdan öte, aksiyel iskeletin inflamasyonuna eşlik eden paravertebral kas hassasiyeti ve tutukluğunun yol açtığı düşünülmektedir (24).

AS' li hastalarda spinal mobiliteyi değerlendirmek için günümüzde yaygın olarak modifiye Schober testi kullanılmaktadır. Bu test için posterior superior iliak çıkıntı (Venüs gamzeleri) hizasındaki 5. lumbal vertebranın spinöz çıkıntısının 5 cm altı ve 10 cm üstü olmak üzere toplam 15 cm' lik bir mesafe işaretlenir. Hastanın dizlerini bükmeden öne doğru eğilmesi istenir, işaretlenen bu mesafede oluşan farkın tespit edilmesiyle ölçüm gerçekleştirilir. Modifiye Schober testinde; 5 cm 'den az miktarda artış gözlenmesi spinal mobilitede azalma olduğu anlamına gelir (25). Benzer şekilde, dizler tam ekstansiyondayken hastanın mümkün olabildiğince öne eğilmesi istenerek yapılan 'el parmak zemin mesafesinin' (EPZ) ölçümü ile de spinal mobilite değerlendirilebilir. Servikal omurganın tutulumu ise 'çene göğüs mesafesi' ya da ' tragus duvar mesafesi (TDM) ölçümü ile saptanabilir. Hastalık ilerledikçe tüm düzlemlerde spinal mobilite progresif olarak azalır ve postür bozuklukları ortaya çıkar. Lumbal lordoz düzleşir, torakal kifoz artar. Eğer kalça eklemleri de tutulmuşsa zaman içerisinde fleksiyon kontraktürleri gelişir. Bu nedenle hastalar dik durmak için dizlerini hafif fleksiyona getirerek yürümeye başlarlar (23,24).

Göğüs ekspansiyonundaki azalmayı değerlendirmek amacıyla 4. inerkostal aralık seviyesinden göğüs çevresi ölçülerek derin inspiryum ve ekspiryum arasındaki fark belirlenir. Yaş ve cinsiyet faktörlerinden etkilenmekle birlikte bu fark genellikle 5 cm'nin üzerindedir. 2.5 cm'in altı patolojiktir (26). Geç dönemde abdominal solunumun ön planda olması ile karın bombeleşir ve 'futbol topu karın görüntüsü' ortaya çıkar (24). Entezite bağlı olarak hastalarda topuk bölgesinde şişlik ve duyarlılık saptanabilir. Yine dizde de patellar tendinit diz medialinde ağrıya neden olabilir. Hastalarda küçük periferik eklem tutulumuna bağlı daktilit (sosis parmak) ve psöriatik tırnak değişiklikleri görülebilir. Gözlerde kızarıklık, fotofobi, göz yaşında artış, hastada göz tutulumu olabileceğini düşündürür. Hastalarda özellikle ReA ve

enteropatik artritte, keratoderma blenorajikum, sirsinat balanit, eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, ağrısız oral ülserler veya aftöz stomatit, tırnaklarda hiperkeratoz veya parakeratoz gibi mukokütanöz lezyonlar oluşabilir. Nadir olarak SpA'da görülen kardiyak tutuluma(aort yetmezliği, aortit, perikardit) sekonder bulgular görülebilir (27).

2.1.5. Spondiloartritlerde Laboratuar Testleri ve Görüntüleme Yöntemleri

2.1.5.1. Laboratuvar Testleri

SpA'da, bazı hastalarda eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), C-reaktif protein(CRP) gibi akut faz reaktanları artar. CRP artışı sınırlı duyarlılığa rağmen, Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği (ASAS) tarafından aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri arasına alınmıştır. SpA'dan şüphelenilen hastalarda, CRP değeri bilinmelidir (28).

Bakteriyel enfeksiyon için test; Bakteriyel enfeksiyon için test yapılması reaktif artrit tanısı açısından faydalıdır ama diğer SpA tipleri için tanı değeri yoktur.

HLA B-27 testi; HLA-B27 en az 25 farklı allelden oluşan bir doku grubu ailesidir. Tüm dünyada en sık görülen ve SpA ile ilişkili HLA-B27 subtipi HLA-B*2705'tir. Tüm SpA'ların HLA-B27 ile kuvvetli ilişkisi olduğu bilinmektedir. Etnik grupların çoğunda; AS hastalarının %90'ı ve USpA hastalarının %70'lik kısmında HLA-B27 pozitiftir. HLA-B27 tanıya yardımcı bir testtir, rutin, tanısal ya da bir tarama testi değildir. Bu yüzden HLA-B27 testinin genellikle SpA'dan şüphelenilen hastalarda bakılması uygundur. Toplumlararası farklılıklar olabilmekle birlikte, yaklaşık %8-10 yalancı pozitiflik veya negatiflik görülebilir. HLA-B27 özellikle görüntülemede sakroiliit saptanmayan %30'luk aksiyel SpA tanısı için destekleyicidir. HLA-B27 negatif ve görüntülemede sakroiliit saptanmayan hastalarda SpA tanısından şüphe edilmelidir (29, 30).

2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

SpA için oldukça özel ve çeşitli görüntüleme yöntemleri vardır ve tanıda yardımcı olmaktadır. Düz radyografi ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır (31). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), düz radyografi normal olup, yüksek klinik şüphe halinde ve o hastada özellikle SpA tanımı önemli ölçüde tedavi seçimini etkileyecek ise tercih edilmelidir (32).

Tablo 2.3. SpA Seyrinde Görülebilecek Radyolojik Bulgular

Sakroiliit (sıklıkla bilateral ve simetrik)
Spondilitis anterior (Romanus lezyonu)
Vertebral kareleşme
Marjinal vertebral sikleroz (shiny corner = parlayan koşe)
Sindesmofitler
Bambu kamışı görünümü (Bamboo spine)
Faset eklem kapsülü ve spinal ligamentlerin ossifikasyonu
Tren rayı görünümü
Spondilodiskit (Anderson lezyonu)
Vertebral osteopeni ve fraktürler
İntervertebral disklerde kalsifikasyon
Osteitis pubis

2.1.5.2.1. Düz Radyografi

Düz radyografi, SpA hastalarında omurga, sakroiliak eklem, ilgili periferik eklemler ve entezis bölgelerinin uzun süreli takibinde yararlı olabilir ama erken ya da USpA'da daha az bilgilendirici değişiklikler sergilemektedir (31). Sakroiliak eklem değişiklikleri SpA için sınıflama kriteri olarak kullanılmaktadır (31). Ön-arka pelvis radyografisi SpA'dan şüphelenilen tüm hastalarda önerilir. Sakroiliitin kesin bulguları durumunda hastaya AS tanısı konulabilir.

Aksiyel Radyografi; SpA için özel olan tek radyografi bulguları sakroiliit şeklindedir. AS hastalarının %5'den azında, radyografik sakroiliit yokluğunda omurgada AS için tipik sindesmofit oluşumu görülebilir. Grafilerde belirgin sakroiliit bulgularının ortaya çıkışı yıllar alabilir. Her radyografi için, sağ ve sol sakroiliak

eklem ayrı ayrı değerlendirilmeli ve aşağıdaki gibi karakteristik radyografik bulguların varlığına dayalı bir skorlama yapılmalıdır (31). **(New York kriterlerine göre sakroiliak eklemlerin skorlanması)**

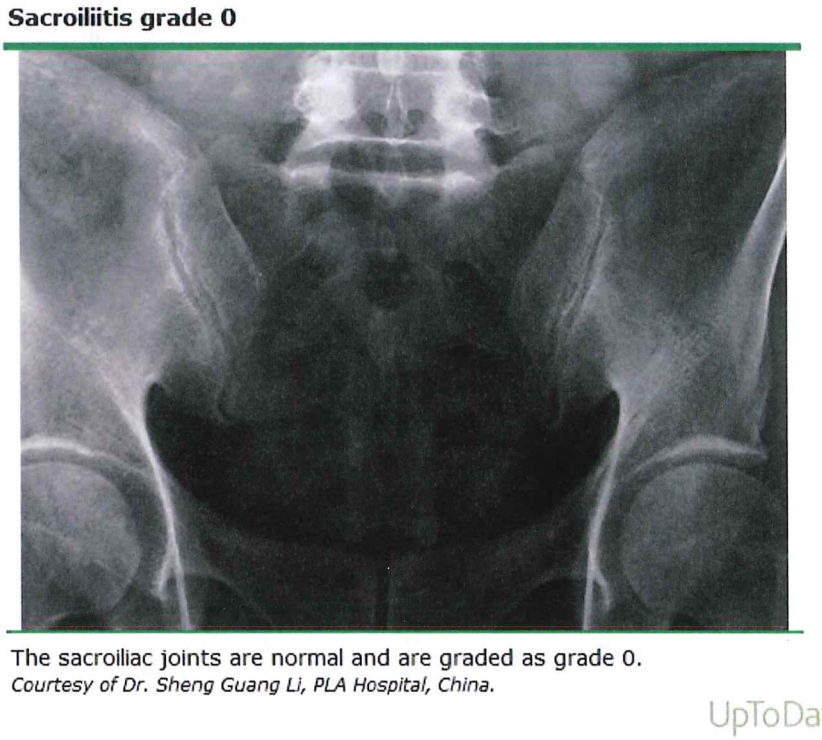
- **Grade 0:** Normal
- **Grade 1:** Şüpheli değişiklikler
- **Grade 2:** Minimal anormallik – eklem aralığında değişiklik olmadan küçük lokalize erozyon ya da skleroz alanları
- **Grade 3:** Kesin anormallik – orta ya da ileri sakroiliit beraberinde erozyon, skleroz, genişleme, daralma veya kısmen ankiloz
- **Grade 4:** Şiddetli değişiklik – total ankiloz

Eğer bir hastada radyolojik olarak bilateral evre 2 ve üzeri, ya da tek taraflı evre 3 ve üzeri değişiklikler saptanmışsa, radyografik sakroiliit pozitif kabul edilir (31). AS'de sakroiliit genellikle bilateral ve yıllar geçtikçe ilerleyen tarzdadır. AS tanısı için bildirilen kriterlerde, klinik bulgulara ek olarak en az iki taraflı grade 2, ya da tek taraflı grade 3 sakroiliit varlığıdır (33). ReA, psöriatik artrit, kronik enflamatuvar bağırsak hastalığındaki artrit ve USpA'da sakroiliit daha az siddetli, genellikle unilateral veya asimetrik olarak izlenir. Uzmanlar USpA hastalarının büyük bölümünün düz grafilerinde sakroiliit bulgularının olmadığını kabul ederler (34).

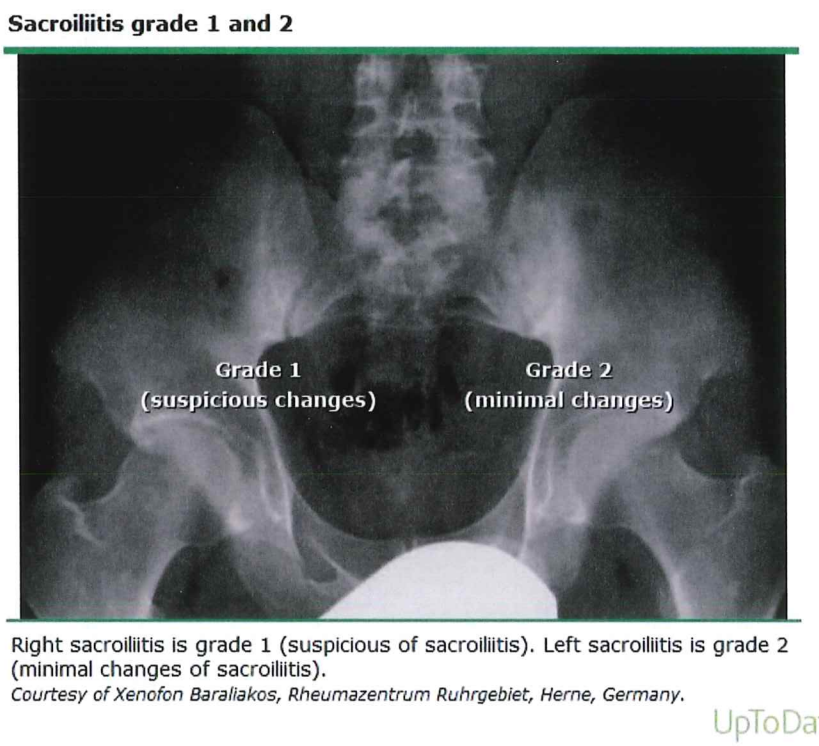
AS'li hastaların en az %50'sinde, hastalığın seyri sırasında omurgada sindesmofit oluşumu gözlenir. Bu sindesmofit oluşumu tipik bir görünüme sahiptir ve kolayca dejeneratif spinal osteofitten ayrılır. Hastalık ilerledikçe sindesmofitler devamlılık gösterir ve köprüleşme olur. İleri evrede bambu vertebralar gelişir.

Periferik Eklem Radyografisi; Entezitlerde periferal yerleşim söz konusu olduğunda, erozyon, periosteal yeni kemik yapımı ve sonrasında ossifikasyon görülebilir. Periferik eklem tutulumu kalça ve omuzda en sık izlenir. Aşil tendonunun ve plantar fasianın kalkaneusa yapışma yerlerinde bulgular gözlenir.

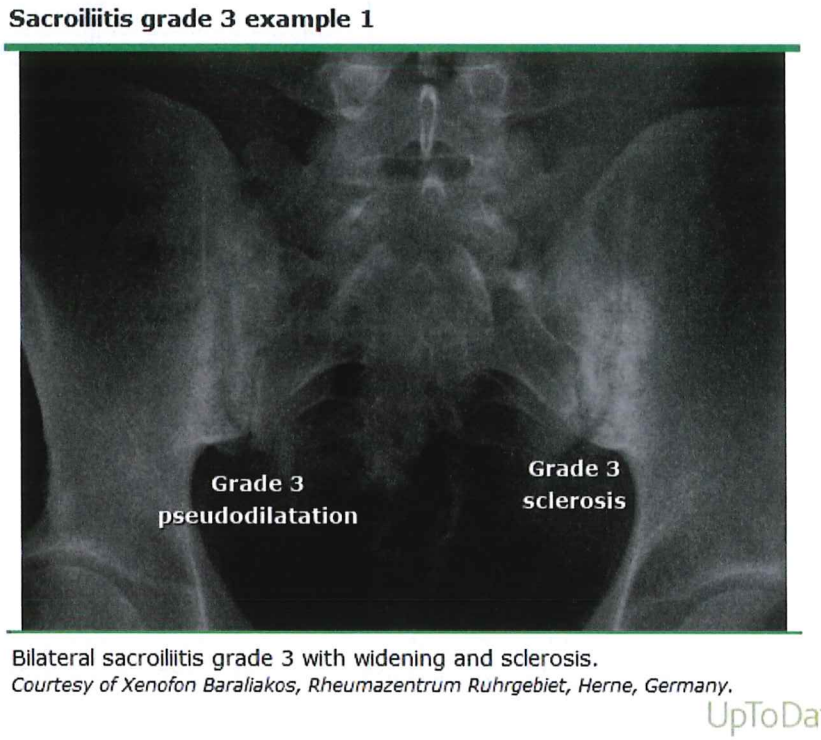
Eklem aralığında üniform daralma, kistik veya erozif değişiklikler, osteopeni olmadan subkondral skleroz gelişir. Bu bulgular SpA için özellikle tanı koydurucu değildir.



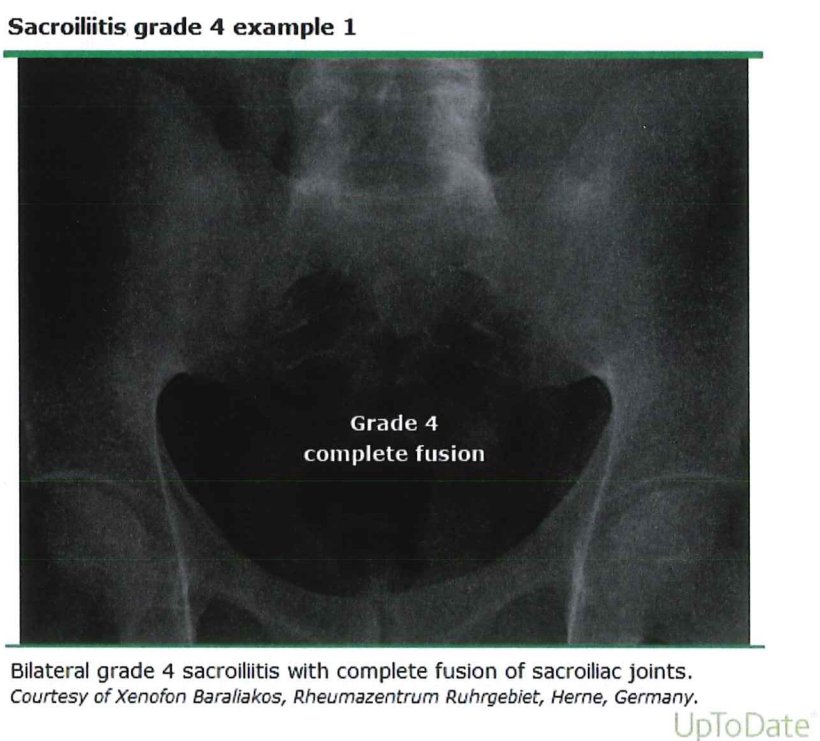
Şekil 2.4. Sakroiliit Grade 0



Şekil 2.5. Sakroiliit Grade 1 ve 2



Şekil 2.6. Sakroiliit Grade 3



Şekil 2.7. Sakroiliit Grade 4

2.1.5.2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

SpA'dan şüphelenilen, ancak düz radyografide sakroiliit kanıtı bulunmayan hastalarda tanıya yardımcı olmak amacıyla MRG istenir. Düz grafide sakroiliit bulgusu saptandığı veya hasta zaten diğer parametreleri ile ASAS kriterlerini yerine getirdiği taktirde, aktif inflamasyon varlığı ya da yokluğu (subkondral kemik iliği ödemi) ile ilgili ek bilgi istenmiyorsa, SpA hastalarının değerlendirilmesinde MRG gerekli değildir (31).

MRG değişiklikleri tüm klinik, laboratuvar ve tipik görüntüleme parametreleri ile birlikte yorumlanmalıdır. Böylece hastanın takibi ile ilgilenen romatoloğun görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi ve yorumlanmasına katılması tercih edilir.

Sakroiliak Eklem MRG; ASAS ve Romatoloji Sonuç Ölçütleri (OMERACT) MRG çalışma grubu, MRG de sakroiliit tanısı için fikir birliğine varmışlar ve aşağıdaki bulguları kritik olarak kabul etmişlerdir (35);

- Sakroiliak eklem aktif inflamatuar lezyonları, kemik iliği ödemi (on short t inversion recovery [STIR] ya da T2 yağ baskılı görüntülerde) şeklinde görülür ve açık bir şekilde tipik yerlerde (subkondral veya eklem çevresi kemik iliği) mevcuttur. Ayrıca bu lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde bulunmazlar.
- Her bir kesit MRG için tek kemik iliği ödemi lezyonu mevcutsa, lezyon en az iki ardışık kesitler üzerinde mevcut olmalıdır.

Aşağıdaki bulgular ise tanı için yeterli değildir, tanıyı desteklemektedir;

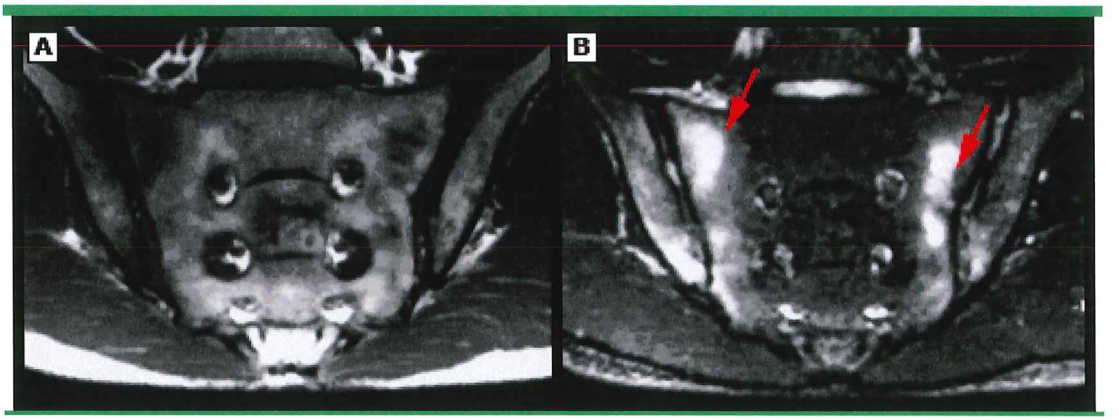
- sinovit, entezit veya kapsülit gibi diğer aktif inflamatuvar lezyonların varlığı
- yağ birikimi, skleroz, erozyon veya kemik ankilozu gibi yapısal lezyonların varlığı

Kemik iliği ödemi (BME) duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili 54 inflamatuar bel ağrısı olan hastanın, 11 mekanik bel ağrısı ve tanısal olmayan düz grafileri olan ve 11 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılan çalışmasında; kemik iliği ödemi, inflamatuar sırt ağrısı hastalarının %85 ve kontrol grubu arasında ise %40 oranında

gözlenmiştir. Ancak, orta ya da şiddetli lezyonlar sadece inflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda saptanmıştır. Yukarıdaki çalışmada ASAS / OMERACT uzlaşma kriterleri kullanılmıştır.

Kanada-Danimarka MRG çalışma grubu (MORPHO) kemik iliği ödemine ek olarak eklem erozyonu ve ankilozunu pozitif MRG bulgusu olarak önerilmiştir (36, 37). Bu potansiyel olarak %81 duyarlılığa ve %88 özgüllüğe sahip olacaktır. Bu nedenle tanımlamalarda bazı değişiklikler ilerleyen zamanlarda mümkün olabilir (38).

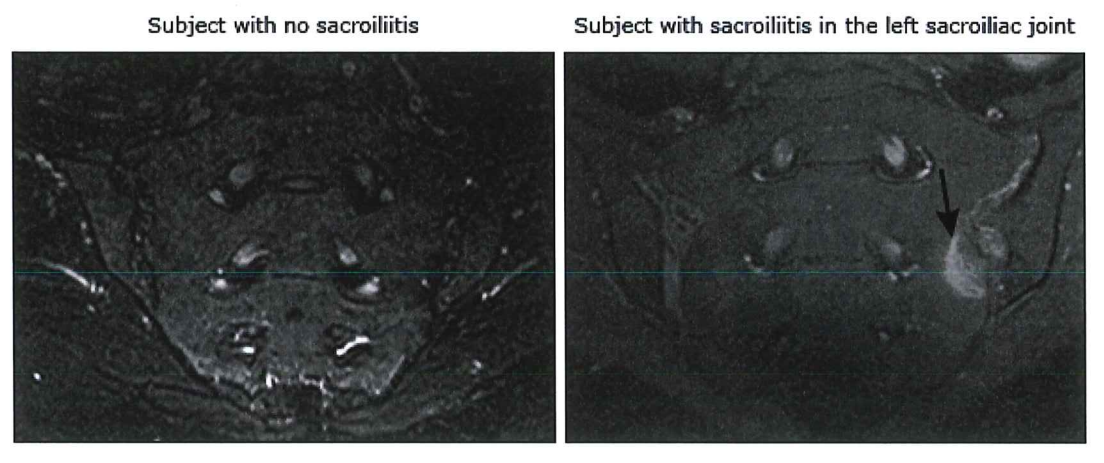
Omurga MRG; Spinal kolon boyunca akut inflamatuvar ve/veya kronik yapısal değişikliklerin gösterilmesi SpA tanısı için önemlidir ve hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Sagittal kesitlerde en karakteristik bulgu Romanus lezyonu olarak da bilinen spondilitis anteriyordur. Burada vertebra ön köşeleri ile annulus fibrozus liflerinin birleştiği yerde inflamasyon (osteitis) vardır. Aktif lezyonlar artmış kan akımı ve ödeme bağlı olarak T2 ağırlıklı ve STIR sekanslarda hiperintens görünürler. Yine kontrastlı görüntülerde artmış kontrast tutulumu gösterirler. Lezyonlar iyileşirken kemik iliğinde yağlı dejenerasyon gelişir (yağlı Romanus lezyonu) ve T1 ağırlıklı sekanslarda artmış yağ sinyaline bağlı olarak parlak (hiperintens) görüntü verirler. Benzer bulgular nadiren posteriyor köşelerde de (posteriyor spondilit) görülebilir. Bir diğer önemli bulgu, Andersson lezyonu olarak bilinen diskovertebral destruksiyonlardır. Burada vertebral son plakta destrüksiyon ve intervertebral diskin vertebra içerisine herniasyonu vardır. Etkilenen vertebrada lezyonun süresine bağlı olarak ödem, yağlı dejenerasyon ve skleroz görülebilir (25, 39).



Şekil 2.8. Aktif Sakroiliit MRG

Panel A T1 sekans – Panel B STIR sekans

Ödemli kemik alanları, STIR da parlak şekilde görülürken, T1 de görülmemektedir. (oklar ödemli alanları göstermektedir



Şekil 2.9. Normal Sakroiliak MRG ve SpA Hasta MRG'ı Karşılaştırılması

STIR sekansları. Kemik ödemi SpA da görülmekte ve okla belirtilmiştir

2.1.5.2.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Sakroiliak eklemlerde yapısal değişikliklerin tespitinde düz grafilere göre daha duyarlıdır (40). BT tarama, MRG ile karşılaştırıldığında çeşitli dezavantajları vardır. BT ve MR görüntüleme, erozyonlar ve skleroz gibi kemik değişikliklerin saptanması için birbirine benzerdir, fakat subkondral kemikte inflamatuar değişiklikleri, enteziti (STIR sekans) ve diğer inflamatuar değişiklikleri sadece

MRG'de gözlenir. Ayrıca, BT çalışmalarında radyasyona maruz kalma MRG ile karşılaştırıldığında açık bir dezavantajdır (41).

2.1.5.2.4. Sintigrafi

Kemik sintigrafisi inflamasyon alanlarında yüksek tutulumu ortaya koymaktadır, ancak SpA tanısı için oldukça nonspesifiktir (42).

2.1.5.2.5. Ultrason (USG)

Doppler özelliği ile yapılan B-mod ultrasonografide, SpA hastalarında entezis bölgelerinde anormal damarlanma ortaya konulmuştur. Ancak bu teknik kullanıcı ve cihaz tipine göre farklılık göstermektedir. Standardizasyon sağlanana kadar USG geniş deneyime sahip merkezlerde klinisyene faydalıdır (11).

2.1.6. Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri

Romatolojik hastalıklar için tanımlanmış kriterlerin çok büyük bir bölümü sınıflandırma kriteridir. SpA grubu hastalıklar için de tek bir tanı kriteri veya tanı kriterleri yoktur. SpA tanımlaması için klinik deneyimlere dayanarak, üç büyük sınıflandırma kriteri geliştirilmiştir. USpA klinik tanısı, hastaların önemli bir kısmı remisyona gireceği ya da spesifik SpA alt kümesi olarak sınıflandırılamayacağı için geçici kabul edilebilmektedir (43).

Sınıflandırma kriterleri epidemiyolojik ve klinik araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir ve klinik uygulamada tek tanı aracı olarak kullanılmak üzere özgüllük taşımazlar (44).

2.1.6.1. ASAS (Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği) Sınıflandırma Kriterleri

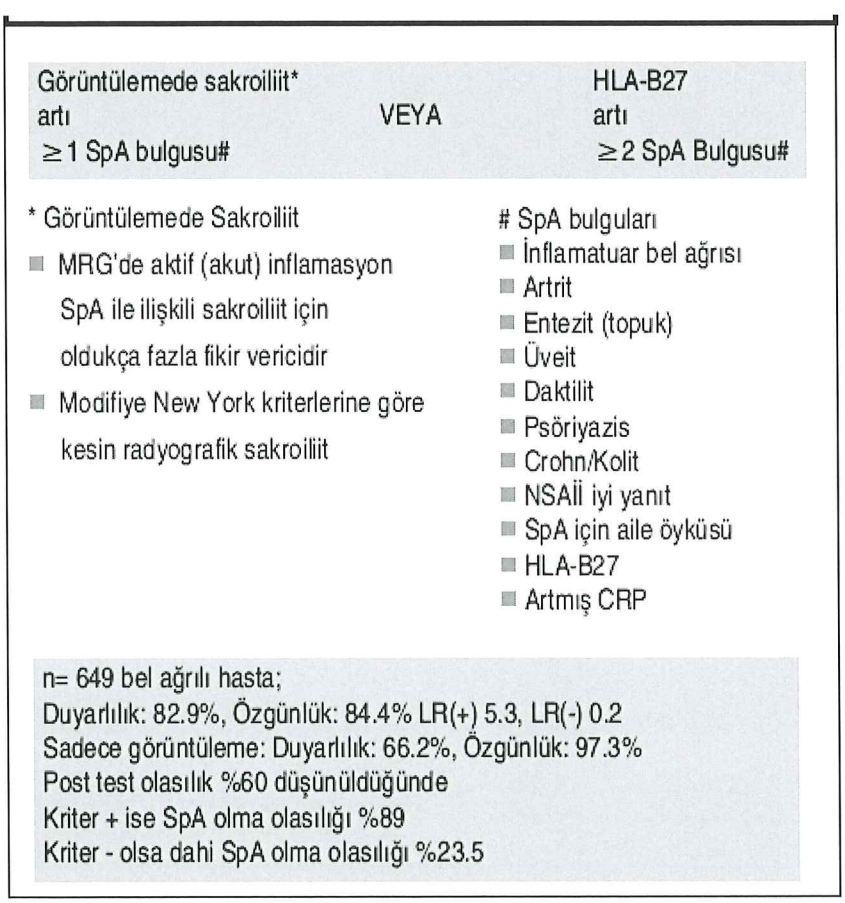
Günümüzde SpA erken tanı ve tedavisi için ASAS, 16 ülke, 25 merkezden toplamda 649 hasta ile yürüttüğü çalışma sonucu ASAS aksiyal spondiloartrtit sınıflandırma kriterlerini yayınlamıştır (28). Kriterlerin duyarlılığı %82,9, özgünlüğü

ise %84,4 olarak saptanmıştır. Bu kriterlere ek olarak Avrupa Çalışma Grubu kriterlerine ve Amor kriterlerine MRG ile sakroiliitin saptanması da eklenerek yapılan değerlendirmede ASAS kriter grubunun bu her iki kriter grubuna göre daha iyi performans sergilediği görülmüştür (28).

Kronik bel ağrılı ve 45 yaş altındaki bir hastada, MRG veya radyografide sakroiliit bulgularına ek olarak bir SpA bulgusu veya HLA B27 pozitif ise ek iki SpA bulgusunun olması aksiyal SpA sınıflaması için yeterlidir.

ASAS aksiyal SpA sınıflama kriterleri öncelikli olarak aksiyal iskelet tutulumuyla birlikte periferik tutulumu olan veya olmayan hastalara odaklanmış kriterlerdir. Periferik SpA kriterleri ise periferik artritli, daktilitli veya entezitli hastalara odaklanmıştır (45).

Tablo 2.4. Assessement of Spondyloarthritis International Society (ASAS) Aksiyel Spondiloartrit Sınıflama Kriterleri



(Bel ağrısının süresi 3 ay ve üzeri olan ve başlangıç yaşı 45 den küçük olan hastalarda)

ASAS, aksiyel ve periferik tutulum açısından iki ayrı sınıflandırma kriteri yayınlamıştır (31).

2.1.6.1.1. Aksiyel SpA Sınıflandırma Kriterleri

Aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri, sakroiliit için düz grafi değişiklikleri olmayanlar da dahil, büyük çok merkezli bir çalışmaya dayalı olarak elde edilmiştir. En az 3 ay süren, 45 yaş öncesi başlayan ve kaynağı bilinmeyen sırt ağrısı öyküsü olan hastalarda aksiyel SpA sınıflandırma kriterleri %84 özgüllük ve %83 duyarlılık sergilemiştir (28).

Bu algoritmada;

- İlk adım, hastanın en az 3 aydır bel ağrısının olması ve yaşın 45 den küçük olması
- İkinci adım, görüntülemede sakroilliit bulunması veya HLA-B27 varlığına dayalı ayrı ayrı değerlendirmedir ve iki koldan oluşur;

HLA-B27 Pozitif Hastalar; HLA-B27 pozitif hastaları aksiyel SpA'lı bir hasta olarak sınıflandırmak için, aşağıdaki listeden en az iki ek SpA özelliği gereklidir.

Görüntülemede Sakroiliiti Olan Hastalar; Düz radyografi ya da MRG dayalı sakroiliit tanısı olan hastalarda aşağıdaki listeden en az bir diğer SpA özelliği mevcut olmalıdır.

SpA Özellikleri; Aksiyel SpA için sınıflandırma kriterlerine katkıda bulunan SpA özellikleri şunlardır;

İnflamatuar bel ağrısı; Sınıflandırma amacıyla, inflamatuar bel ağrısı aşağıdaki beş parametreden en az dördüne sahip olmak şeklinde tanımlanır (46).

1) 40 yaş altında başlangıç
2) Sinsi başlangıç
3) Egzersizle düzelme
4) İstirahatte düzelme olmaması
5) Gece ağrısı (kalkmakla düzelen)

Diğer SpA özellikleri aşağıda belirtilen spinal olmayan özelliklerden birinin veya daha fazlasının varlığı içerir;

1) Artrit- klinisyen tarafından tanı konulur
2) Entezit (topuk)- kalkaneusta Aşil tendonu veya plantar fasyanın yapışma yerinde spontan ağrı veya hassasiyet
3) Üveit- göz doktoru tarafından onaylanır
4) Daktilit- klinisyen tarafından tanı konulur
5) Psöriyazis- klinisyen tarafından tanı konulur
6) İnflamatuar barsak hastalığı- klinisyen tarafından tanı konulan ülseratif kolit veya crohn hastalığı
7) NSAİİ iyi yanıt- 24 ile 48 saat içinde
8) SpA için aile hikayesi- birinci ya da ikinci derece akrabalarda ankilozan spondilit, psöriyazis, akut üveit, reaktif artrit ya da inflamatuar barsak hastalığı
9) Yüksek CRP- diğer nedenlerin dışlanması sonrası yüksek CRP

2.1.6.1.2. Periferik SpA Sınıflandırma Kriterleri

Periferik SpA için sınıflandırma kriterleri uluslararası birçok merkezde yapılan çalışmalar sonucu elde edilen verilere dayanılarak oluşturulmuştur (10). Tanı konmamış periferik artrit, entezit ve /veya daktiliti olan hastalarda, periferik SpA için ASAS sınıflandırma kriterlerinin duyarlılığı %78 ve özgünlüğü %83 olarak saptanmıştır (10). Bu çalışmada hastaların %85'i 45 yaşın altındaymış.

Periferik SpA olarak sınıflandırılması için, hastanın eş zamanlı inflamatuar bel ağrısı olmamalıdır. Buna karşılık aksiyel SpA olarak sınıflandırılan hastalarda bel ağrısı olmalıdır. Periferik SpA sınıflandırması için algoritmada iki adım vardır;

- Birinci adım, hastanın herhangi bir zamanda görülen aşağıdaki üç bulgudan en az birine sahip olmasıdır;

1) Artrit
2) Entezit (kalkaneusta Aşil tendonu veya plantar fasyanın yapışma yerinde spontan ağrı veya hassasiyet)

3) Daktilit

- Birinci adım kriterini/kriterlerini karşılayan hastalar Grup A SpA özelliklerinden en az birini ya da Grup B SpA özelliklerinden en az ikisini göstermesidir

Grup A SpA Özellikleri

1) Üveit
2) Psöriyazis
3) Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit
4) HLA-B27
5) Görüntülemede sakroiliit

Grup B SpA Özellikleri

1) Artrit
2) Entezit
3) Daktilit
4) Geçmişte enflamatuar bel ağrısı
5) SpA aile öyküsü

Tanı belirsiz ise aşağıdaki bulguların varlığı, daha fazla değerlendirme için HLA-B27 testi ve romatolog sevk istemi gerektirir.

Inflamatuar bel ağrısı veya aşağıdaki klinik özelliklerinden biri;

- Oligoartrit
- Sosis parmak (lar)
- Topukta şişme ve ağrı

2.1.7. Diğer Spondiloartrit Sınıflandırma Kriterleri

Geçmişte daha yaygın olarak kullanılan Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) ve Amor kriterleri, muhtemelen araştırmalarda kullanılmayacak olsa da, hala klinik rehberlik için faydalıdır.

2.1.7.1. Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri

ESSG kriterleri, basit ve sadedir. SpA'da uzmanlaşmış romatologlar tarafından 7 ülkede, 140 SpA hastası ve 1829 kontrol grubu ile yapılmış bir çalışmanın sonucudur (9). Hastalar Avrupalı olmalarına rağmen kriterler diğer populasyonlarda doğrulandığı için dünya çapında uygulanabilir olması muhtemeldir. ESSG'nin her türlü spondiloartrit formuna sahip hasta topluluklarında sırasıyla duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %87 olarak bulunmuştur (9).

Bu çalışma grubu sınıflama kriterlerini ortaya atarken bu hastalık grubunun inflamatuar bel ağrısıyla karakterize spondilitik tutulumu veya alt ekstremite ağırlıklı asimetrik periferik tutulumunu bir giriş kriteri olarak ele almıştır.

Tablo 2.5. Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu Sınıflama Kriterleri

ESSG-SINIFLAMA KRİTERLERİ

(Europan Spondylarthropathy Study Group
Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)

İnflamatuar Bel Ağrısı	VEYA	**SİNOVİT** asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitede

ARTI

aşağıdakilerden bir tanesi:

- Entezit (topuk)
- Pozitif aile öyküsü
- Psöriyazis
- Crohn hastalığı, ülseratif kolit
- Artritin başlangıcından bir ay öncesinde üretrit/servisit veya akut diyare
- Kalça bölgesi ağrısı (sağ ve sol gluteal bölgeler arasında taraf değiştirebilen)
- Sakroiliit

Hasta iki giriş kriterlerinden en az birini artı diğer kriterlerden birini karşılıyorsa spondiloartrit olarak sınıflandırılır.

ESSG Giriş Kriterleri; Bir hastada giriş kriterlerini karşılamak için, ya asimetrik alt ekstremitelerde ağırlıklı sinovit olması gerekir ya da inflamatuar bel ağrısı olması gerekir. Bunlar şu şekilde tanımlanmıştır:

Asimetrik Sinovit; Asimetrik sinovit, ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde yumuşak doku şişliği, eklemde ısı artışı, eklem efüzyonu, aktif ve pasif hareketlerde azalma ile kendini gösterir. İnflamatuar bel ağrısı gibi semptomlar dinlenme sonrası kötüleşir.

İnflamatuar Bel Ağrısı; Aşağıdaki beş kriterden dördü bulunursa sırt ağrısı inflamatuar olarak kabul edilir;

1) 45 yaşından önce başlangıç

2) Sinsi başlangıç

3) En az 3 ay boyunca sebat etmesi

4) Sabah tutukluluğu ile ilişkili

5) Egzersiz ile iyileşme

Ek ESSG Parametreleri; Bir hastada yukarıda belirtilen giriş kriterlerinden biri ya da her ikiside varsa, o zaman aşağıdaki özelliklerden biri veya daha fazlasının o hastada olup olmadığı değerlendirilmelidir;

1) Ankilozan spondilit, psöriyazis, akut üveit, reaktif artrit ya da inflamatuar barsak hastalığı açısından birinci veya ikinci derece pozitif aile öyküsü
2) Psöriyazis
3) İnflamatuar barsak hastalığı
4) Artrit başlangıcından bir ay önce üretrit, servisit veya akut diyare
5) Kalçalar arasında yer değiştirebilen kalça bölgesi ağrısı
6) Entezit
7) Düz grafide sakroiliit kanıtı

Bir hasta SpA kriterlerini karşıladıktan sonra o hasta için SpA alt tipi açısından değerlendirme yapılmalıdır. Psöriazis, crohn hastalığı ya da ülseratif kolit ile ilişkili SpA teşhis edilebilir. Bununla birlikte bazı hastalarda artrit, SpA ilişkili hastalıklardan önce ortaya çıktığı için uygun dağılım ve tanı zaman içinde ortaya çıkacaktır.

ESSG kriterlerine göre sınıflandırılan SpA hastasında radyografik sakroiliit olmayabilir çünkü radyografik sakroiliit bu kriter seti için mutlak gerekli değildir. ESSG kriterleri, Amor kriterleri ve AS için modifiye New York kriterleri MRG geçerliliğinden önce yayınlandığı için bu sınıflama kriterlerinde MRG rol oynamamıştır (47).

2.1.7.2. Amor Kriterleri

ESSG kriterlerine alternatif olarak değerlendirilebilecek, Amor ve arkadaşları tarafından yayınlanan kriterlerdir (48). Eğer mevcut ise her bir kriter için puan atanır (1 ya da 2 puan) ve ortaya çıkan puanlar toplanır. Hastanın eğer kriterlere göre aldığı puan 6 ve üzeriyse, spondiloartrit olarak kabul edilir. Amor kriteleri klinik öğeleri, geçmiş anamnezi, radyografik bulguları, genetik faktörleri ve NSAİİ yanıtını içerir. Amor kriterleri 45 yaş altı, tanı konmamış bel ağrısı ve periferik artrit öyküsü olan ASAS hasta çalışma populasyonuna uygulandığında %56 hassasiyet ve %87 özgüllük sergilemiştir (10).

Şüphesiz anlatılan kriterlerden en son yayınlanan ASAS kriterlerinin yaygın şekilde kullanılması ile preradyografik dönemde sakroiliiti tanımlama ve ileride klasik AS geliştirebilecek birçok hastanın erkenden fark edilmesi sağlanacaktır. Ayrıca ASAS sınıflama kriterleri, özellikle biyolojik ajanların erken dönemdeki etkinliğinin gösterilebilmesi için çalışmalara zemin hazırlayacaktır. Yukarıda anlatılan her üç sınıflandırma kriterleri setleri sınıflama amaçlıdır. Klinisyenlerin günlük klinik pratikte bu kriterlerin kısıtlılıklarını bilerek sadece sınıflama amaçlı kullanması ve sadece bu kriterlere dayanarak tanı koymamaları önerilmektedir.

Tablo 2.6. Amor Spondiloartrit Kriterleri

A. Klinik Semptomlar/Öykü	Skor
1. Gece ağrısı (omurga) veya sabah serliği	1
2. Asimetrik oligoartrit	2
3. Gluteal ağrı (herhangi bir taraf)	1
veya	
taraf değiştiren/gezici gluteal ağrı	2
4 Sosis parmak (el veya ayak) (daktilit)	2
5. Entezit (topuk)	2
6. Üveit	2
7. Artritin başlangıcından önceki bir ay içinde Üretrit/Servisit	1
8. Artritin başlangıcından önceki bir ay içinde diyare	1
9. Psöriyazis, balanit veya inflamatuar bağırsak hastalığı	2
B. X-ray	
10. Sakroiliit (evre 2 çift taraflı veya evre 3 tek taraflı)	3
C. Genetik Zemin	
11. HLA-B27 pozitif veya AS, ReA, üveit, psöriyazis veya inflamatuar bağırsak hastalığı için pozitif aile öyküsü	2
D. NSAİİ'a iyi yanıt	
12. NSAİİ'a 48 saat içerisinde iyi yanıt, veya NSAİİ kesildiğinde 48 saat içerisinde relaps	2
En az 6 puan gereklidir	

Tablo 2.7. ASAS, ESSG ve AMOR Kriterleri Karşılaştırlması

	AMOR	ESSG	ASAS
İnflamatuar ağrı	+	+	+
Sabah tutukluğu	+	+	-
Yer değiştiren gluteal ağrı	+	+	-
Artrit	+	+	+
Entezit	+	+	+
Göz bulguları	+	-	+
Daktilit	+	-	+
Psöriyazis	+	+	+
İBH	+	+	+
Aile öyküsü	+	+	+
NSAİİ yanıt	+	-	+
HLA-B27	+	-	+
Üretrit, servisit, akut diyare	+	+	-
CRP yüksekliği	-	-	+
Sakroiliit	X-Ray	X-Ray	X-Ray ve MRG

2.1.8. Spondiloartrit Ayırıcı Tanısı

SpA ile ayırıcı tanıya giren önemli romatizmal hastalıklar arasında romatoid artrit, gonokok artrit ve psöriatik artrit sayılabilir. Bunların her biri, diğerlerinden farklı olarak ayırıcı tanıya yardımcı karakteristik özelliklere sahiptir. Bazı önemli ayırt edici özellikleri şunlardır;

- Romatoid artrit karakteristik olarak küçük eklemlerin simetrik poliartriti şeklindedir, ancak bu SpA da görülmez.

- Daktilit (sosis parmak) varlığı SpA ya da psöriyatik artriti düşündürebilir ancak tofüslü gutta ve sarkoidozda da daktilit (sosis parmak) görülebileceği akılda tutulmalıdır. Karakteristik deri döküntüsü ve tırnak lezyonları genellikle psöriyatik artrit tanısını koydurur. Belirtildiği gibi SpA hastaları tüm bel ağrısı olan hastaların küçük bir grubunu oluşturmaktadır. Bel ağrısının tüm nedenlerini listelemek burada

mümkün olmayacaktır ancak bel ağrısının ayırıcı tanısında ilk etapta inflamatuar ve mekanik bel ağrısı ayırımını yapmak büyük kolaylık sağlayacaktır.

2.1.9. Spondiloartrit/Aksiyel USpA ve AS Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi ve İzlem Ölçekleri

Aksiyel USpA hastalarında ve AS hastalarında kullanılan hastalık aktivite skorları klinik çalışmalarda kullanılmıştır (49, 50). Bunlar;

1) Ankilozan spondilit için kullanılan, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)
2) Şiş eklemlerin sayısı
3) Hassas ve şiş entezit bölgeleri sayısı
4) Sosis parmak sayısı
5) Akut faz reaktanları
6) Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (ASDAS) (51)

2.1.9.1. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

BASDAİ, AS'li hastalarda ve klinik çalışmalarda aksiyel USpA'lı hastalarda hastalık aktivasyonunu değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Altı adet sorudan oluşur. Verilen altı yanıt sonrası ilk dördü kendi aralarında toplanır, son iki sorunun ortalamaları alınır. Bu ortalama ilk dört sorudan elde edilen sayıya eklenir ve beşe bölünür. Bu testin Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği test edilmiştir. Garrett ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu skalada yorgunluk, spinal ve periferik eklem tutulumlarına bağlı ağrı, entezit bölgelerindeki lokalize hassasiyet ile sabah tutukluğunun süre ve şiddeti değerlendirilir. BASDAI hali hazırda en yaygın kullanılan hastalık aktivite indeksidir.

Yukarıda belirtildiği gibi uygulanan test sonrası elde edilen skor 0-3 arasında ise hafif, 3.1-5 arasında ise orta, 5.1-7 arasında ise şiddetli ve 7.1-10 arasında ise hastalık çok şiddetli olarak belirlenir. Genel pratik uygulamada 4 ve üzeri skora sahip hastalar aktif, altındakiler ise inaktif olarak değerlendirilir.

Tablo 2.8. BASDAI

1. Halsizlik/yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
2. Ankilozan Spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı/şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini nasıl tanımlarsınız? 0----------10 Yok Çok Şiddetli
6. Uyandıktan sonra sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor? 0----------5----------10 Yok 1 saat 2 saat veya daha fazla

$$\text{BASDAİ} = \frac{1 + 2 + 3 + 4 + \frac{5+6}{2}}{5}$$

2.1.9.2. Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru (ASDAS)

Uluslararası ASAS çalışma grubu tarafından yayınlanan ASDAS ve hesaplanmasında kullanılan parametreler;

1. Total bel ağrısı (BASDAI soru 2)
2. Hasta global
3. Periferik ağrı/şişlik (BASDAI soru 3)
4. Sabah tutukluluğunun süresi (BASDAI soru 6)
5. CRP mg/L olarak (veya ESR)

ASDAS/CRP önerilen ASDAS olup CRP düzeyi olmadığı zamanlarda ASDAS/ESR kullanılabilinir. CRP düzeyleri mg/L olarak, diğer değerlendirmeler ise 10 cm'lik ölçek üzerinden yapılır (51).

Tablo 2.9. ASDAS Formülü

$ASDAS_{CRP}$

$0.121 \times$ Total bel ağrısı $+ 0.110 \times$ Hasta global $+ 0.073 \times$ Periferik ağrı/şişlik $+ 0.058 \times$ Sabah sertliğinin süresi $+ 0.579 \times Ln(CRP + 1)$

$ASDAS_{ESH}$

$0.113 \times$ Hasta global $+ 0.293 \times \sqrt{ESH} + 0.086 \times$ Periferik ağrı/şişlik $+ 0.069 \times$ Sabah sertliğinin süresi $+ 0.079 \times$ Total bel ağrısı

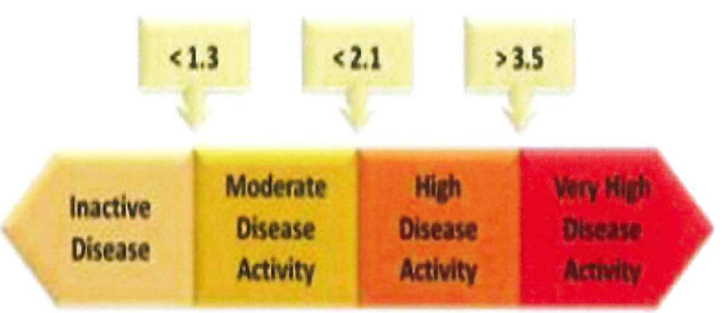
Tablo 2.10. ASDAS-CRP/ESR hesaplama şekli; (51)

Back Pain [0-10]	
Duration Morning Stiffness [0-10]	
Patient Global [0-10]	
Peripheral Pain/Swelling [0-10]	
C-Reaktif Protein (mg/L)	
Erythrocyte Sedimentation Rate (mm/hr)	
ASDAS-CRP	
ASDAS-ESR	

Clear

ASDAS

http://www.asas-group.org



Şekil 2.10. Sonuca göre hastalık aktivite değerlendirilmesi (51)

Şekil 2.11. İyileşmenin tespiti için: (51)

2.1.10. Spondiloartritlerde Tedavi Yaklaşımı

2.1.10.1. İlaç Dışı Tedavi

SpA'ler daha ziyade spinal omurgayı tutabilen ve ciddi fonksiyonel bozukluğa neden olabilen kronik inflamatuar hastalıklardır. Tedavide temel hedefler ağrıyı ve sabah tutukluluğunu azaltmak, yapısal hasarı ve deformiteyi önlemek, doğru postür, fiziksel kondüsyon ve psikososyal sağlığı korumak olmalıdır. Son yıllarda TNF antagonistleri tedavide çığır açmış olsa da hastalığın semptom ve bulgularını baskılamasına rağmen radyolojik ilerlemeye etkileri henüz gösterilememiştir (52). Bunun için fizik tedavi ve egzersiz tedavisi olmadan tek başına medikal tedavi yeterli olarak kabul edilmemektedir. Hastaya tanı konar konmaz rehabilitasyona başlanmalıdır. Rehabilitasyondan amaçlanan hedefler;

- Ağrı ve tutukluğu azaltmak
- Deformiteleri önlemek
- Doğru postürü korumak
- Fiziksel kondisyonu devam ettirmek
- Psikososyal sağlığı korumak
- Hastanın fonksiyonel aktivitelerde bağımsız olmasını sağlamaktır (53).

SpA Hastalarda Temel Rehabilitasyon Önerileri;

- Ekstansiyonu arttıran fiziksel aktiviteleri teşvik edilmeli (örneğin yüzükoyun yatarak gazete okumak)

- Bel, kalça ve omuzlar için germe egzersizleri uygulanmalı
- Ultrason, sıcak paket, elektroterapi gibi fizik tedavi yöntemlerini takiben yapılan egzersiz, egzersizin faydalarını arttırabilir
- Fleksiyon deformitelerini önlemek için ekstansiyon, genel kondisyonu arttırmak için aerobik egzersizler uygulanmalı
- Ağır kardiyovasküler problemi olanlarda vital bulguların sık izlenmesi ve uzun süreli tek egzersiz yerine kısa süreli birden fazla egzersiz (örneğin 1x30 dakika yerine 3x10 dakika) uygulanmalı
- Yüzme hareketleri hem ekstansörleri çalıştırır, hem gücü arttırır
- Aşil tendiniti ve plantar fasit başlamasını ya da alevlenmesini önlemek için uygun ve ortopedik ayakkabı kullanımı önerilir
- Gögüs hareketlerini arttırmak için solunum egzersizleri önerilir
- Uygun postür kullanımı teşvik edilmeli
- Sigara fonksiyonel durumu daha da kötüleştirdiği için uzak durulmalıdır (54).

2.1.10.2. İlaç Tedavisi

2.1.10.2.1. Semptom Modifiye Eden Antiromatizmal İlaçlar

SpA'lerin tedavisinde amaç, ağrıyı ve tutukluğu azaltmak, postürü ve hareketi korumaktır. Geleneksel tedavi içinde egzersiz, NSAİİ'ler ve temel etkili tedavi (hastalığın gidisatını değistirebilen ilaçlar- DMARD) bulunmaktadır (55).

Anti-TNF-α tedavisinin ortaya çıkmasıyla hem periferik eklemlerdeki hem de aksiyel iskeletteki enflamasyonun etkin tedavisi mümkün olmaktadır, ancak yine de tüm hastalar için semptomatik tedavide 1. basamak kontrendike olmadıkça NSAİİ'ler olmalıdır.

Birçok hastada NSAİİ'ler tek başına yeterli olabilmektedir. NSAİİ ile AS'li hastalarda bel ağrısı ve sertlik gibi belirtilerin yaklaşık %70-80 oranında rahatladığı rapor edilmiştir. Yapılan pek çok çalışmada NSAİİ'lerin etkinlik ve tolerabilitesi

karşılaştırılmıştır (56). Pek çok çalışmada farklı NSAİİ'ler arasında etkinlik ve güvenlik açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. NSAİİ'lere iyi cevap SpA'larda tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir. NSAİİ'ler ağrı ve tutukluluk gibi semptomlara 48-72 saat gibi kısa sürede etki gösterirler. Bir NSAİİ ile optimal bir etki elde edebilmek için tolere edilebilecek en yüksek dozlara çıkmak gerekebilir (57). NSAİİ'lerin hastalığın uzun dönemdeki sonuçları üzerine modifiye edici etkisi olup olmadığı tartışmalıdır. Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda radyolojik ilerlemenin önlenmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle NSAİİ'lerin sürekli mi yoksa potansiyel yan etkiler nedeniyle sadece alevlenmeler sırasında mı verilmesi konusu gündeme gelmiştir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda bu ilaçları sürekli kullanan gruplarda radyolojik progresyonun anlamlı şekilde daha az olduğu gösterilmiştir. Bu da bu ilaçların hastalığı modifiye edici etkisi olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu konuda ek verilere ihtiyaç olduğu bildirilmektedir(58, 59).

2.1.10.2.2. Hastalığı Kontrol Altına Alan Antiromatizmal Tedaviler (DMARD)

Glukokortikoidler; Lokal enflamasyon alanları için, lokal kortikosteroid enjeksiyonları yararlıdır. Şiş eklemler aspirasyon ve enjeksiyona iyi yanıt verirler. Topuk ağrısı plantar fasya içine enjeksiyonlarla geçirilebilir. Eğer bir NSAİİ tedavisi başarısız olursa sistemik kortikosteroidden çok, bir DMARD kullanılmalıdır çünkü sistemik kortikosteroidler 20-40 mg/gün gibi orta dozlarda bile nadiren yararlıdır. Düşük doz oral kullanımının AS'de yararlı olmadığı ve yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir.

Sülfasalazin; Sülfasalazin çift kör çalışmalarda test edilmiş tek biyolojik olmayan DMARD'dır (60). Hastalık modifiye edici ilaçlar içerisinde en çok kullanılanlardan birisi sülfasalazindir (SSZ). Yaklaşık 12 haftalık tedavi sonrası immün modulatör etki ortaya çıkar (60, 61, 56). Plasebo kontrollü çalışmalarda, SpA'lı hastalarda periferik tutulumda etkili olduğu, aksiyel tutulumda belirgin bir etkisinin olmadığı, etkisinin plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir. AS tedavisinde sulfasalazinle yapılan çalışmalar Cochrane tarafından analiz edilmiştir. 11

çalışmadaki bu metaanaliz sonucu sulfasalazinin sadece ESR ve sabah tutukluğu parametrelerinde plaseboya göre anlamlı üstünlüğü tespit edilmiştir (60, 61, 56). Normalde kullanılan 2 g/gün doz gerektiğinde 3 g/gün'e çıkarılabilir. 3 g/gün üstünde bir faydası yoktur. Sülfasalazin 500 mg/gün ile başlanır. Haftalık kademeli artışlarla günde 2 kez 1 gr'a çıkılır. İlacın etkin olup olmadığına karar vermek için 4 aylık bir süre gereklidir. İyileşme ortaya çıkarsa ilaç 6 aydan sonra kademeli olarak azaltılıp kesilir. İlaç 4 aydan sonra etkisizse kesilmelidir. Tolerabilite iyi olup en sık yan etki GIS ve SSS yan etkileridir. Yan etkiler daha çok ilk 6 ayda görülür. En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma, abdominal ağrı, sersemlik, irritabilite ve baş ağrısıdır. Ciddi hematolojik, hepatik ve mukokutanöz lezyonlar nadirdir. Lökopeni ve nötropeni insidansı %1-5 arasında değişen oranlarda görülebilir ve aniden gelişebilir bunun için tedavinin erken dönemlerinde daha sık olmak üzere en az 3 ayda bir kan sayımı önerilmektedir. Yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranı %5-16 arasında değişmektedir. Bununla birlikte hamile hastalarda güvenle kullanılabilir. Teratojenite gösterilememiştir (60, 61).

Metotreksat; Bazı çalışmalar metotreksat tedavisinin hastalarda etkili olabileceğini düşündürmektedir (62,63). Ancak, 2006 yılında yayınlanan bir meta-analizde, AS hastalarında metotreksatın yararlı olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır (64).

SpA tedavisinde literatürler metotreksat kullanımını desteklememektedir. Bununla birlikte, bazı romatologlar periferik artritli AS hastalarında metotreksatı reçete etmektedirler.

Leflunomid; Sınırlı veriler leflunomidin SpA hastalarında ya çok az yararı olduğunu ya da hiçbir yararının olmadığını göstermiştir (65, 66).

2.1.10.2.3. Biyolojik Ajanlar

SpA patogenezinde immünmodülatör sitokinlerin rolü ve bunları hedef alan tedavi yaklaşımları tartışmalı olmuştur. AS'de proinflamatuar sitokinlerin rolü ile ilgili belirsizliklere rağmen TNF-alfa ya karşı monoklonal antikorlar (infliksimab ve adalimumab) veya çözünür TNF reseptörü (etanersept) gibi bazı yeni biyolojik ajanlar SpA tedavisinde kullanılmıştır (67). Şu an için en etkin tedavi etanersept,

adalimumab veya infliksimab gibi TNF-α inhibitörleridir. USpA'da bu ajanların ne zaman kullanılacağını gösteren yayınlanmış kılavuzlar yoktur. Karar her hasta için bireysel olarak veya 1 ile 2 aylık bir deneme ile verilen yanıta dayanılarak verilmelidir. USpA tanılı 40 hastanın 12 haftalık çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında, hastalara 5 mg/kg infliksimab, 0, 2. ve 6. haftalarda intravenöz infüzyonlar olarak verilmiştir. On sekiz hastadan çalışmayı tamamlayan 17'si, 2 hafta kadar erken ortaya çıkan anlamlı düzelme ile birlikte hastalık aktivitesinde dramatik düzelme göstermiştir. Aynı araştırmacılar açık etiketli pilot bir çalışma yürütmüşlerdir (68). Açık çalışma 1 yıla uzatıldığında etkinlik kaybı olmamıştır (61). İnfliksimab tedavisi sırasında sintigrafide kalkaneal entezitin ve aksiyel entezitin çözülmesine dair vaka bildirimlerinden yola çıkarak hastalık ilerleyişinin durdurulabileceğine dair umut vardır (69). Etanersept çalışmasında MRG pozitif entezal lezyonların %80'den fazlası tedavi ile ya düzelmiş veya gerilemiştir (70). Biyolojik ajanlar iyi tolere edilmiş ve ciddi yan etkiler ortaya çıkmamıştır.

2.2. UNDİFERANSİYE (FARKLILAŞMAMIŞ) SPONDİLOARTRİT (USpA)

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

USpA terimi daha öncede bahsedildiği gibi, AS, ReA, psöriatik artrit ya da inflamatuar barsak hastalıkları ile ilişkili spondiloartrit için belirlenmiş sınıflandırma kriterlerini karşılamayan spondiloartrit grubu için kullanılmaktadır (71). Bu tip hastalar ağırlıklı olarak, bel ağrısı ya da periferik artrit ve entezit olup olmadığına dayalı olarak baskın aksiyel USpA veya baskın periferik USpA olarak ikiye ayrılabilir (3).

Bir dizi epidemiyolojik, ailevi ve klinik çalışmalar USpA 'ları toplumda, AS'li hastaların akrabalarında, romatologların klinik uygulamalarında, SpA ailesinin en sık veya AS'den sonra ikinci en sık ailesi olarak tanımlamıştır (72).

Avrupa ve Amerika yapılan çalışmalarda; USpA'nın kadınlar arasında yaygın olduğunu ve erkek/kadın oranının 1/1,8 olduğu rapor edilmiştir (73).

USpA'nın insidansı ve prevelansını belirlemek üzere çok az sayıda çalışma vardır. Bunun nedeni 1990'lara kadar USpA için uluslararası kabul edilen bir

tanımlamanın yokluğundan dolayı bu hastalığın SpA'nın bir alt grubu olarak tanınmamış olmasıdır. Daha sonra genel olarak SpA grubunu sınıflayan iki sınıflandırma kriterinin (Amor ve ESSG) oluşturulması USpA hastalarının değerlendirilmesini sağlamıştır.

Berlin'de yapılan bir çalışmada, SpA'nın önde gelen iki semptomu (inflamatuar bel ağrısı ve alt ekstremitede periferik asimetrik artrit) ile polikliniğine başvuran 170 hasta incelenmiş. Hastalara klinik muayene yapılıp inflamatuvar bel ağrısına sahip olanlara pelvik direkt grafi çekilmiş ve sakroiliyak direkt grafide, kesin olmayan sonuçlu inflamatuvar bel ağrısı olan hastalara sakroiliyak MRG görüntülemesi uygulanmış. AS için modifiye New York kriterleri ve SpA için ESSG kriterleri kullanılarak sınıflama yapılmış. İnflamatuvar bel ağrısı ve alt ekstremitede periferik asimetrik artriti olan hastaların 2/3'ünde SpA tanısı konulmuş. Bu çalışmada USpA, SpA alt grupları arasında en sık olarak saptanmış (74).

USpA ile HLA-B27 ilişkisi incelendiğinde, HLA-B27'nin batı Avrupa toplumlarında, sağlıklı populasyonda prevalansı %8 civarında iken AS'de bu oran %90 civarındadır. USpA için ise HLA-B27 sıklığının yaklasık %70'ler seviyesinde olduğu bildirilmektedir (75).

2.2.2. Klinik ve Doğal Seyir

USpA klinik bulguları içinde, inflamatuar bel ağrısı, sakroiliit, periferik artrit, daktilit, göğüs duvarı ağrısı, konjonktivit, akut anterior üveit ve aort yetmezliği-ileti bozuklukları tablolarının değişik kombinasyonları sayılabilir (76, 77).

Aksiyel USpA'lı hastaların çoğu bel ağrısı olan genç erkeklerdir ve bazılarında periferik artrit de mevcuttur. Bu hastalar aksiyel SpA kriterlerine göre sınıflandırılır. Daha az oranda hastalar baskın olarak, artrit, entezit ya da daktilit gibi periferik bulgularla başvurabilirler ve bu hastalarda herhangi bir sırt rahatsızlığı yoktur. USpA hastalarının çoğunda HLA-B27 pozitiftir (4). Eğer bir hasta artrit, entezit ya da daktilit ile başvurursa, periferik SpA kritelerini karşılarsa ve geçerli bir psöriyatik artrit, inflamatuar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ya da reaktif artrit tanısı yoksa, periferik USpA olarak sınıflandırılır.

USpA kadınlarda AS'den daha sık görülür. Entezit, (plantar fasiyit veya Aşil tendiniti) USpA'da (%54); AS'den (%11) daha sık görülür.

Aksiyel USpA ve AS arasındaki en önemli fark, düz radyografide USpA'da sakroiliit bulgusunun yokluğu ya da hafif olmasıdır. USpA ve AS'nin her ikisinde de en önemli klinik özellik bel ağrısıdır ve bu yüzden aksiyel SpA olarak ifade edilebilirler.

İlk tanısı USpA olan bir hasta daha spesifik bir SpA tipine dönüşebilir (özellikle AS), diğer artrit formlarına dönüşebilir, değişmeden devam edebilir ya da remisyona girebilir. Başlangıç tanısı USpA olan 111 hastanın 10 yıllık takibinde, 10 yıl sonunda hastaların yalnız %17'si aynı tanıda kalmış. Hastaların %23'ü remisyona girerken, %24'ü AS formuna ilerlemiştir (78). Radyografik sakroiliiti olmayan erken aksiyel SpA hastalarının sonunda hangilerinin radyografik sakroiliite gelişeceği belirsizdir. Radyografik sakroiliiti olmayan 95 aksiyel SpA hastasının uzun süren takibinde, hastaların 2 yıl sonunda %11,6'sında radyografik sakroiliit gelişmiş ve AS olarak sınıflandırılmıştır (79).

USpA farklı paternlerinin doğal seyrini daha iyi anlayabilmek için ilave izlemlere ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmalar uzun dönemde hastalığın genellikle iyi fonksiyonel durum ile yavaş progresyon gösterdiğini, benign ve aktif olmayan karakter sergilediğini ortaya koymuştur.

2.2.3. Görüntüleme Yöntemleri

USpA tanısında, daha öncede bahsedildiği gibi, geleneksel radyografi erken tespit için sakroiliak eklemlerdeki değişiklikleri tam olarak gösteremez (80). Bu yüzden USpA klinik şüphesi yüksek ise MRG tercih edilmelidir. USpA görüntüleme yöntemlerinde MRG görüntülemenin öneminden dolayı tekrar gözden geçirilecektir.

Sakroiliyak MRG, sakroiliit tanısında direkt grafiden daha hassastır. MRG geleneksel radyografide herhangi bir değişiklik gözlenmeyen hastalardaki sakroiliit ile ilgili objektif kanıtların elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Geleneksel radyografi ile kıyaslandığında MRG tekniği, sadece kemiksi değişiklikleri değil, spondilodiskit ve spondilit veya sakroiliak eklemdeki enflamasyonları da

görüntülemede kullanılabilir.

Aktif lezyonların görüntülenmesinde T-2 ağırlıklı gradient eko ve yağ baskılı sekanslar, STIR teknik (short tau inversion recovery) ve T1 ağırlıklı kontrastlı turbo spin eko sekanslar (T1/Gd-DTPA)(Gadolinium diethylenetri- amine- pentaacetic acid) uygun MRG teknikleridir (81). T1/Gd-DTPA tekniği inflamasyon bölgesindeki hipervaskülarizasyon sonucu kontrastın tutulması nedeni ile inflamasyonu iyi gösterir. STIR tekniğinde yağ sinyali tamamiyle baskılandığından ve daha üstün yağ-su kontrastı sağladığından daha çok kullanılmaktadır (82).

2.2.4. Tedavi Yaklaşımı

USpA tedavi yaklaşımı açısından çok az sayıda çalışma vardır. Aksiyel ya da periferik USpA tedavisinde AS'de kullanılan tedavi stratejisinin aynısı takip edilmektedir. Daha öncede bahsedildiği gibi NSAİİ'lar USpA'da ilk basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Özellikle periferik eklem tutulumu olan USpA hastalarında metotreksat ve sülfasalazin tercih edilmektedir. Ancak bu durumu destekleyen çalışmalar bulunmamaktadır (83). DMARD'ların spinal tutuluma etkisi tartışmalıdır, etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

TNF-alfa inhibitörleri ile ilgili veriler sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada USpA hastaları infliksimab tedavisine AS hastalarına benzer şekilde iyi yanıt vermiştir (84). Altı dirençli USpA hastasında infliksimab tedavisinin iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir (85). Berlin'den bir diğer açık çalışmada 10 USpA hastasında etanerseptin 25 mg dozunda haftada iki kez uygulanması ile iyi sonuçlar elde edilmiştir (86). Non radyografik aksiyel SpA hastalarında yapılan bir diğer kontrollü çalışmada (ABILITY-1) adalimumab tedavisi ile hastalık aktivitesinin etkin kontrolünün sağlandığı, inflamasyonun azaldığı ve plaseboya kıyasla yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir. NSAID' lerin yetersiz kaldığı aktif non radyografik aksiyel SpA hastalarında adalimumab olumlu bir tedavi olarak gözükmektedir (87).

2.3. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

AS bel ağrısı ve omurganın ilerleyici sertliği ile kendini gösteren aksiyel iskeletin kronik, inflamatuar bir hastalığıdır. AS, SpA olarak adlandırılan hastalık grubunun prototip hastalığıdır. Yaşamın 2. ya da 3. dekatında ortaya çıkmakta ve genç erişkinleri etkilemektedir (88, 89). AS popülasyonunun %65-80'ini erkekler oluşturmakta ve bu oran araştırmaların gerçekleştirildiği coğrafi bölgeye göre değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalık erkeklerde sadece daha yüksek oranda görülmekle kalmayıp, aynı zamanda daha ciddi bir klinik seyir izlemektedir (90).

AS adı Yunancadan gelmektedir. Yunanca ankylos (eğilmiş veya birleşmiş, kaynamış anlamında) ve spondylos (vertebra diski) kelimelerinden köken alır (91, 92). Klasik olarak omurga hastalığı gibi düşünülmesine rağmen kalça, omuz, periferik eklemler ve temporomandibular eklem tutulabilir ve buna ek olarak göz, böbrek, akciğerler ve kalp gibi ekstraartiküler organlar etkilenebilir.

AS, SpA grubunun en yaygın görülen üyesidir. İspanya'da yapılan yeni bir araştırmada 1379 spondiloartrit hastasının 842'sinde ankilozan spondilit saptanmıştır (93).

Hastalık bütün dünyada görülmekle birlikte prevalans, etnik gruplara göre değişiklik göstermektedir. Bu ırklara göre HLA-B27 dağılımı farkının bir yansıması da olabilir (94).

AS gelişiminde genetik faktörlerin rolünün %90'dan fazla olduğu bilinmektedir (95). Hastalığın majör doku uyumluluk (histokompatibilite) kompleks (MHC) antijenlerinden HLA-B27 ile olan yakın ilişkisi net bir şekilde tanımlanmıştır (88, 89, 96). HLA-B27 ile AS arasındaki genetik ilişki patolojik olarak bilinen güçlü ilişki olarak kabul edilmektedir. Genel toplumun %7-8'inde HLA-B27 pozitiftir. Bu oran AS hastaları arasında %90-95; SpA grubuna ait diğer hastalıklar arasında ise %50-75 arasında değişmektedir. Herhangi bir toplum için HLA-B27 prevelansı ile AS insidansı arasında kabaca bir korelasyon olduğu gözlenmiştir (96, 97). Hastalığın sıklığının yanısıra, hastalık başlangıç yaşı, klinik aktivasyon düzeyi ve radyolojik hastalık ciddiyetininde genetik faktörlerden etkilendiği gözlemlenmiştir (95, 96). Bu sonuçlara ulaşılan araştırmaların çoğunun HLA-B27 pozitif hasta grubunda gerçekleştirilmiş olduğu, buna rağmen özellikle hastalığın klinik özelliklerini

belirleyen genetik faktörlerin belirleyici rolünün %40-62 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu durumda hastalığın genetik özelliklerinin sadece HLA-B27 tarafından belirlenmediği düşünülmüştür (95). Aile ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler HLA-B27 dışında önemli sayıda genetik faktörün hastalık sürecinde etkin olduğunu destekler niteliktedir (95,97).

Toplum taramalarına dayanan çalışmalarda Avrupa'da bildirilen en yüksek AS prevalansı Norveçlilerde (%1.1, 1.8) (98), en düşük ise Fransızlarda (%0.08) bulunmuştur (99). İzmir'de yapılan bir çalışmada Türk toplumuna göre standardize edilmiş AS prevelansı %0.49, aynı çalışmada SpA prevalansı %1.05 olarak bulunmuştur (6).

2.3.2. Etyopatogenez

AS gelişimi ile ilgili geniş aile ve genom çalışmalarında %80-90 oranında genetik faktörlerin rolü belirlenmiştir (100). Genetik temelde farklı bakteri enfeksiyonu gibi birçok çevresel faktörler de bu gelişime katkıda bulunabilir. Bu zamana kadar en net ilişki MHC antijenlerinden HLA-B27 ile saptanmıştır. HLA-B27 pozitif kişilerin yaklaşık %5'inde AS gelişmektedir. AS hastalarının birinci derece akrabalarında hastalık gelişme riski yaklaşık %8 iken, ikinci derece akrabalarında %1 civarındadır. Bu risk HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarda %12'ye çıkarken, HLA-B27 negatif birinci derece akrabalarda %1'in altındadır (101). En son iki yeni genetik lokusun HLA-B27 yanı sıra AS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar Th(elper) hücrelerinin immun yanıtıyla ilgili interlökin-23 reseptör(IL-23R) ve stoplazmada peptidlerin işlenmesi için uygun olan bir enzim ARTS-1 ya da ERAP-1(endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1) gen lokuslarıdır. Bu üç gen AS gelişiminde major genetik riski faktörleri iken HLA-B60, IL-1A ve sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) gibi diğer genlerin AS gelişiminde daha küçük etkileri mevcuttur (102, 103). Bununla birlikte SpA patogenezi hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Ortaya atılan değişik hipotezlerden daha önce bahsedilmiştir.

2.3.3. Sınıflama Kriterleri

Ankilozan spondilit ile ilgili çalışmalar ve yayınlar önceden 1984 yılında

yayınlanan modifiye New York sınıflama kriterlerine göre yapılmıştır (104). 2009 ve 2010 yılında ASAS iki ayrı set halinde SpA sınıflama kriterlerini yayınlamıştır (ASAS periferik SpA sınıflama kriterleri, ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterleri). AS, ASAS kriterlerine göre aksiyel SpA kategorisine girmektedir.

ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterleri özellikle sakroiliak eklem düz grafileri normal olan hastalığın erken dönemindeki hastalar için yararlıdır (105). Düz grafide sakroiliit bulgularının ortaya çıkışı 2 yıl veya daha fazla hastalık süresi sonrası olabilir. Düz radyografide sakroiliit bulguları olmayan aksiyel SpA hastaları, non radyografik aksiyel SpA olarak ifade edilebilir. Bu hastaların yaklaşık %12'si 2 yıllık takiplerinde sakroiliak eklemlerinde radyografik değişiklikler göstermişlerdir ve AS olarak ifade edilmişlerdir (106).

1980' lerin ortalarından bu yana yapılan hemen hemen tüm araştırmalar da, AS için hastalar 1984 Modifiye New York Kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Bu ölçütler klinik ve radyolojik kriterler başlığı altındaki parametrelerden oluşmaktadır.

Tablo 2.11. ASAS Aksiyel SpA Sınıflama Kriterleri

(Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay olan ve başlangıç yaşı <45 yaş olan hastalarda)

Görüntülemede sakroiliit* artı ≥1 SpA bulgusu#	VEYA	HLA-B27 artı ≥2 SpA Bulgusu#

* Görüntülemede Sakroiliit
- MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

\# SpA bulguları
- İnflamatuar bel ağrısı
- Artrit
- Entezit (topuk)
- Üveit
- Daktilit
- Psöriyazis
- Crohn/Kolit
- NSAİİ iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- Artmış CRP

n= 649 bel ağrılı hasta;
Duyarlılık: 82.9%, Özgünlük: 84.4% LR(+) 5.3, LR(-) 0.2
Sadece görüntüleme: Duyarlılık: 66.2%, Özgünlük: 97.3%
Post test olasılık %60 düşünüldüğünde
Kriter + ise SpA olma olasılığı %89
Kriter - olsa dahi SpA olma olasılığı %23.5

Tablo 2.12. AS için tanımlanmış sınıflama kriterleri

Roma AS sınıflama kriterleri (1963)
1. Üç aydan fazla sebat eden ve istirahatla düzelmeyen bel ağrısı ve sertlik varlığı
2. Torakal bölgede ağrı ve sertlik
3. Lomber omurga hareketlerinde kısıtlılık
4. Göğüs ekspansiyonunda azalma
5. İritis öyküsü veya sekel varlığı
Radyolojik Kriterleri
6-Röntgenografik olarak bilateral AS'e has SİE değişikliklerinin olması ve bilateral osteoartritin dışlanması
Kesin AS için
1. Grade 3-4 bilateral sakroiliit ve bir klinik kriter
2. En az dört klinik kriter
New York AS sınıflama 1966
1. Lomber omurganın 3 planda hareket kısıtlılığı: öne fleksiyon, lateral fleksiyon, extansiyon
2. Dorsolomber bileşke veya lomber omurgada ağrı
3 Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs expansiyonunun 2,5 cm ve altında olması
Radyografilerin Gradelenmesi
Normal, 0; Şüpheli,1: minimal sakroiliit, 2; orta derecede sakroiliit,3; ankiloz,4
Kesin AS için,
1. Grade 3-4 bilateral sakroiliit ve en az bir klinik kriter
2. Grade 3-4 unilateral veya grade 2 bilateral sakroiliit ve ilk klinik kriter veya ikinci ve üçüncü klinik kriterler
Olası AS
Grade 3-4 sakroiliit ve klinik kriterlerin yokluğu
Modifiye New York kriterleri 1984
1. Klinik Kriterler:
1. Üç aydan daha fazla süredir egzersizle düzelen ancak istirahatle dinmeyen bel ağrısı ve sertlik.
2. Lomber omurga hareketlerinin hem sagittal hem de frontal planlarda kısıtlanması
3. Yaş ve cinsiyete uygun normal değerlere göre göğüs ekspansiyonununda daralma
2.. Radyolojik kriterler:
Sakroiliit evre > 2 çift taraflı veya evre 3-4 tek taraflı
Kesin AS için,
1. Unilateral grade 3-4 veya bilateral grade 2-4 sakroileit ve herhangi bir klinik kriter
Olası AS
Üç klinik kriter varlığı veya radyolojik kriterlerin klinik kriterler olmaksızın varlığı

2.3.4. Tedavi Yaklaşımı

AS tedavi yaklaşımı, son yıllarda TNF-alfa inhibisyonu ile yeni bir boyut kazanmıştır. TNF-alfa inhibitörlerinin hastalık aktivitesini azalttığı ve fiziksel

fonksiyonlarda iyileşmeler sağlayarak yaşam kalitesini arttırdığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi ekstra artiküler semptomlarda da etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak bu ajanların AS'de radyolojik ilerlemeyi durdurduklarına ilişkin yeterli kanıt yoktur.

NSAİİ'ler, semptomatik tedavide ilk basamaktaki yerini korumaktadır ancak semptomları düzeltmede etkin olmakla birlikte, hastalığın progresyonu üzerinde etkisizdirler. AS'de hastaların yaklaşık %20'sinde periferik artrit bulunur. Bu hastalar, sülfasalazin ve metotreksat gibi DMARD'lar ile de tedavi edilebilirler. Daha öncede belirtildiği gibi bu ilaçların aksiyel SpA'de etkisi yapılan çalışmalarda plasebodan farksız olarak bulunmuştur ve AS hastalarında periferik artrit tedavisinde etkileri sınırlıdır.

ASAS ve Avrupa Antiromatizma Cemiyeti (EULAR), NSAII'lar ve diğer uygulamalara cevapsız hastalarda anti-TNF-α tedavilerinin uygulanmasını tavsiye etmişlerdir. Tedavi maliyeti yüksek olmakla birlikte hızlı sonuç alınması ve uzun etki süresi önemli derecede fayda sağlamaktadır (62). ASAS, AS'li hastaların tedavisinde, TNF alfa inhibitörlerinin, AS tanısı almış, aktif hastalığı olan, en az iki değişik NSAII kullanımına rağmen düzelme göstermeyen ve periferik artrit varlığında sülfasalazine cevap vermeyen hastalarda kullanılabileceğini belirtmiştir (63).

ASAS, AS'de hastalık aktivitesi ve iyileşme cevaplarına ilişkin bir grup parametre yayınlamış ve bu cevapları iyileşme düzeyine göre derecelendirmiştir. Bu ölçümlerden ASAS 20 cevapları, TNF-α inhibitörlerinin kullanıldığı geniş kapsamlı çalışmalarda tedaviye cevapların değerlendirilmesinde onaylanmıştır (64). ASAS 5/6 cevapları ise kısa süreli çalışmalarda TNF-α inhibitörlerinin tedavi etkinliğini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir ve akut faz reaktanları ve spinal mobiliteyi de değerlendirmektedir (107).

TNF-α inhibitörü tedavisi verilen hastalar 6-12. haftalar arasında bu tedavinin hastalık aktivitesi üzerine etkinlikleri açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sonucunda BASDAI skorunda başlangıca göre %50'den fazla düzelme veya 100 mm'lik skalada 20 mm'den fazla azalma tespit edilemeyecek olursa 12. haftada yeniden bir değerlendirme yapılmalıdır (64). Tedavi etkisizlik nedeniyle 12 haftadan önce sonlandırılmamalıdır. Eğer bu süreden önce ciddi yan

etkiler ortaya çıkacak olursa tedavi sonlandırılabilir. Tedaviye cevap kriterleri her 3 ayda bir yeniden değerlendirilmelidir (64).

Tablo 2.13. Anti TNF tedavisine alınacak AS'li hastalara ilişkin ASAS önerileri

*Tanı
Modifiye NewYork kriterlerine göre AS tanısı almış hastalar
Modifiye NewYork kriterleri
1. En az 3 aydır devam eden hareketle düzelen, istirahatle artan bel ağrısı
2. Sagital ve frontal düzlemde bel hareketlerinin kısıtlanması
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerinin altına inmesi
4a. Tek taraflı grade 3-4 sakroileit
4b. Bilateral grade 2-4 sakroileit
1 klinik, 1 radyolojik bulgu AS teşhisi koydurur
*Aktif hastalık
a. 4 haftadan uzun süren aktif hastalık
b. BASDAI ≥ 4 (0-10 cm skala) ve uzman değerlendirmesi*
*Tedaviye yanıtsızlık
a. Hastaların tümü uygun şekilde en az iki farklı NSAI ajan kullanmış olmalıdırlar. Uygun tedaviden kasıt;
i. Tavsiye edilen veya tolere edilebilen maksimum dozda en az 3 aylık tedavi
ii. İntolerans veya kontrendikasyon nedeniyle tedavinin 3 aydan önce kesilmesi
b. Aksiyal tutulumlu hastaların anti TNF alfa tedavisinden önce hastalık modifiye edici antiromatizmal ajan (DMARD) kullanma zorunluluğu bulunmamaktadır.
c. Periferal artritli hastalar en az bir kortikosteroid enjeksiyonuna cevapsız olmalıdırlar.
d. İnatçı periferik artriti olan hastalar hedeflenen veya tolere edilen dozda en az 4 ay boyunca sulfasalazin tedavisi almış olmalı, 4 aydan önce tedavinin durdurulması intolerans, toksisite veya kotrendikasyon nedeniyle olmalıdır.
*Kontrendikasyonlar
a. Gebe veya hamile bayanlar
b. Aktif enfeksiyon
c. Enfeksiyon riski yüksek olan hastalar
i Kronik bacak ülserleri
ii. Geçirilmiş tüberküloz
iii. Son 1 yıl içinde geçirilmiş septik artrit
iv. Son 1 yıl içinde eklem protezinin inflamasyonu (eğer protez yerindeyse tedavi başlanmaz)
v. Üriner kateter kullanımı
d. Lupus veya Multipl Skleroz öyküsü
e. Malign veya premalign durumlar (aşağıda sözü edilen durumlar hariç)
i. Bazal cell Ca
ii. 10 yıldan daha önce tespit edilmiş ve tedavi edilmiş tam şifa olasılığı yüksek hastalıklar.

*Romatizmal hastalıklarla uğraşan bir hekimin klinik, muayene, laboratuar ve radyolojik bulguları değerlendirmesidir.

Tablo 2.14. AS'de Hastalık Aktivitesi Ölçümleri ve Cevap Kriterleri (62)

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index	BASDAI	Aşağıdaki parametrelerin şiddetinin hasta tarafından görsel analog skala (0-10 cm/0-100 mm VAS) yardımıyla skorlanması ■ Yorgunluk ■ Boyun, sırt veya kalça ağrısı ■ Boyun, sırt ve kalça dışındaki eklemlerde ağrı/şişlik düzeyi ■ Dokunma veya basınca karşı hassasiyet ■ Sabah tutukluğu şiddeti ■ Sabah tutukluğu süresi
ASAS 20 Cevap Kriterleri	ASAS 20	Aşağıdaki 4 parametreden en az 3'ünde % 20'den fazla iyileşme veya 0-100 arası skalada 10 mm'den fazla düzelme saptanmasıyla beraber kalan bir parametrede % 20'den fazla veya 10 mm'den fazla kötüleşme olmaması ■ Spinal ağrı ■ Hastanın geçen haftaya işlişkin global değerlendirmesi ■ Fiziksel fonksiyon (BASFI) ■ İnflamasyon (BASDAI sabah tutukluğuna ilişkin cevapların ortalaması)
ASAS 40 Cevap Kriterleri	ASAS 40	Aşağıdaki 4 parametreden 3'ünde % 40'den fazla iyileşme veya 0-100 arası skalada 20 mm'den daha fazla düzelme saptanmasıyla beraber kalan bir parametrede % 40'dan fazla veya 20 mm'den fazla kötüleşme olmaması ■ Spinal ağrı ■ Hastanın geçen haftaya işlişkin global değerlendirmesi ■ Fiziksel fonksiyon (BASFI) ■ İnflamasyon (BASDAI sabah tutukluğuna ilişkin cevapların ortalaması)
ASAS Parsiyel Remisyon Kriterleri	-	Aşağıdaki 4 parametrenin tümünde değerlerin 0-100 cm skalaya göre <20 olması ■ Spinal ağrı ■ Hastanın geçen haftaya işlişkin global değerlendirmesi ■ Fiziksel fonksiyon (BASFI) ■ İnflamasyon (BASDAI sabah tutukluğuna ilişkin cevapların ortalaması
ASAS 5/6 Cevap Kriterleri	ASAS 5/6	Aşağıdaki 6 parametreden 5'inde % 20'den fazla düzelme olması ve kalan bir parametrede % 20'den fazla kötüleşme olmamasıdır ■ Ağrı ■ Hastanın global değerlendirmesi ■ Fonksiyon ■ İnflamasyon ■ Spinal mobilite ■ C-reaktif protein
Cevabın Değerlendirilmesi Cevap Kriterleri	BASDAI'de tedavi öncesi değere göre % 50'den fazla düzelme saptanması veya 0-100 arası skalada 20 mm'den fazladüzelme olması ve uzmangörüşü	
Değerlendirme Zamanı	6. ve 12. haftalar arası	

2.3.4.1. Tümör Nekroz Faktör Alfa Antagonistleri (anti TNF-α)

AS'de kullanılmak üzere infliksimab, etanersept, adalimumab ve golimumab Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da onaylanan anti TNF- α ajanlardır. Yapılan çalışmalarda, bu ajanlar ile 12 haftalık tedavi plasebo tedavisi ile karşılaştırıldığında

plaseboya göre %50 iyileşme (ASAS cevap kriterlerine göre) 3.6 kat daha fazla olarak saptanmıştır. Anti TNF- α tedavi ile birlikte metotreksat gibi immunmodulatör ilaçların kullanımı gerekli değildir, ek bir fayda sağlamadığı gibi, maliyeti ve yan etki riskini arttırabilir (108).

2007 yılında yayınlanan bir meta-analizde, mevcut olan anti TNF-α ajanlarının (adalimumab, etanersept ve infliksimab) AS hastalarında etkinliğinin benzer olduğu gösterilmiştir (65). Ancak bazı çalışmalar ışığında bazı araştırıcılar, yan etki veya etkisizlik nedeniyle bir TNF-α inhibitöründen diğerine geçişin, bazı AS'li hastalarda faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir (66). Bu yüzden klinik kullanımda anti-TNF ajan tedavisine yanıt vermeyen ya da tolere edemeyen hastalarda alternatif bir anti-TNF ajan verilebilir.

AS hasta grupları ile yapılan birçok çalışma anti TNF-α tedavisine hastalık süresi kısa (en önemli belirleyici), yaşı genç ve CRP değeri yüksek olan hastaların iyi bir yanıt verdiğini göstermiştir (109, 110). %50'den fazla iyileşme (ASAS cevap kriterlerine göre) bu hastaların %80'inde görülebilir (111).

TNF-α inhibitör kullanımında, özellikle adalimumab da olmak üzere, bu ajanlara bağlı olarak immun supresyon nedeniyle bakteriyel enfeksiyon riski artmıştır. Tüberküloz enfeksiyonlarında artış nedeniyle hastalar Montoux testi veya göğüs radyografileriyle değerlendirilmelidir (112). Bu testlerin sonucunda quantiferon testi yapılmalıdır (59). Latent tüberkülozdan şüpheleniliyorsa 300 mg izoniyazid ve pridoksin TNF-α inhibitör tedavisinden en az 1 ay önce başlanmalı ve mümkünse tedaviye 6-9 ay devam edilmelidir (113). En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır. Ayrıca Guillian Barre sendromu, multifokal motor nöropati gibi otoimmun nörolojik bazı hastalıkların tetiklenme olasılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu açıdan demyelinizan hastalık öyküsü bulunan hastalarda kullanılmamalıdırlar (114). İleri derecede kalp yetmezliği bulunan hastalarda (New york Kalp Cemiyeti Class III-IV) kullanılmaları önerilmemektedir.

2.4. ANTİ-SİTRÜLİN PEPTİD/PROTEİN ANTİKORLARI (ACPA)

2.4.1. Tanım, Tarihçe ve Patogenez

RA, sinoviyal eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterize, yaygın otoimmün bir hastalıktır. Çoğu durumda bu kronik inflamasyon, pannus dokusu oluşumuna ve eklemde yıkıma yol açacaktır. Bu nedenle hastalığın erken dönemde tanısı ve tedavisi çok önemlidir ve bu açıdan araştırıcılar RF testinin tanı değerinin sınırlı olması nedeniyle, alternatif test olarak birçok yeni potansiyel belirleyici tanımlamışlardır. RA'da tanımlanmış antikorlar;

RA ile İlişkili Non-spesifik Otoantikorlar

- Romatoid faktör (RF)
- Anti – RA33 (anti- hn RNP-A2)
- Anti – calpastatin
- Anti nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA)
- Anti – nükleer antikorlar (ANA)
- Anti – kollagen tip II
- Anti – fibronektin
- Anti – GPI (glukoz – 6 fosfat izomeraz)

Bu antikorların çoğu sistemik lupus eritematozus (SLE) ve mikst konektif doku hastalığı (MKDH) gibi diğer otoimmün hastalıklar ve bir dereceye kadar sağlıklı bireylerde de saptanabilir.

RA ile İlişkili Spesifik Otoantikorlar

- Heavy Chain Binding Protein; Anti BİP (p68)
- Anti – Sa
- Anti – sitruline protein antikorları
- Anti – perinükleer faktör
- Anti – keratin antikor
- Anti – filagrin
- Anti – CCP (Cyclic citrullinated peptide)

ACPA, "Sitrülin" içeren peptid/proteinlere karşı gelişen otoantikorlara verilen genel bir isimdir. Sitrülin "non-standard" bir amino asittir. Sitrülin standard amino

asid olan arjinin'in modifikasyonu ile oluşur ve birçok proteinin (fibrinojen, filagrin, vimentin vb) sitrülin içerdiği bilinmektedir (115). RF testinin tanı değerinin sınırlı olması nedeniyle, araştırıcılar bu potansiyel alternatif testlerin üzerine yoğunlaşmışlardır.

Anti- sitruline protein antikorları

- Antiperinükleer faktör (APF)

- Antikeratin antikorları (AKA)

- Antifilagrin

- Anti- CCP (Cyclic citrullinated peptide)

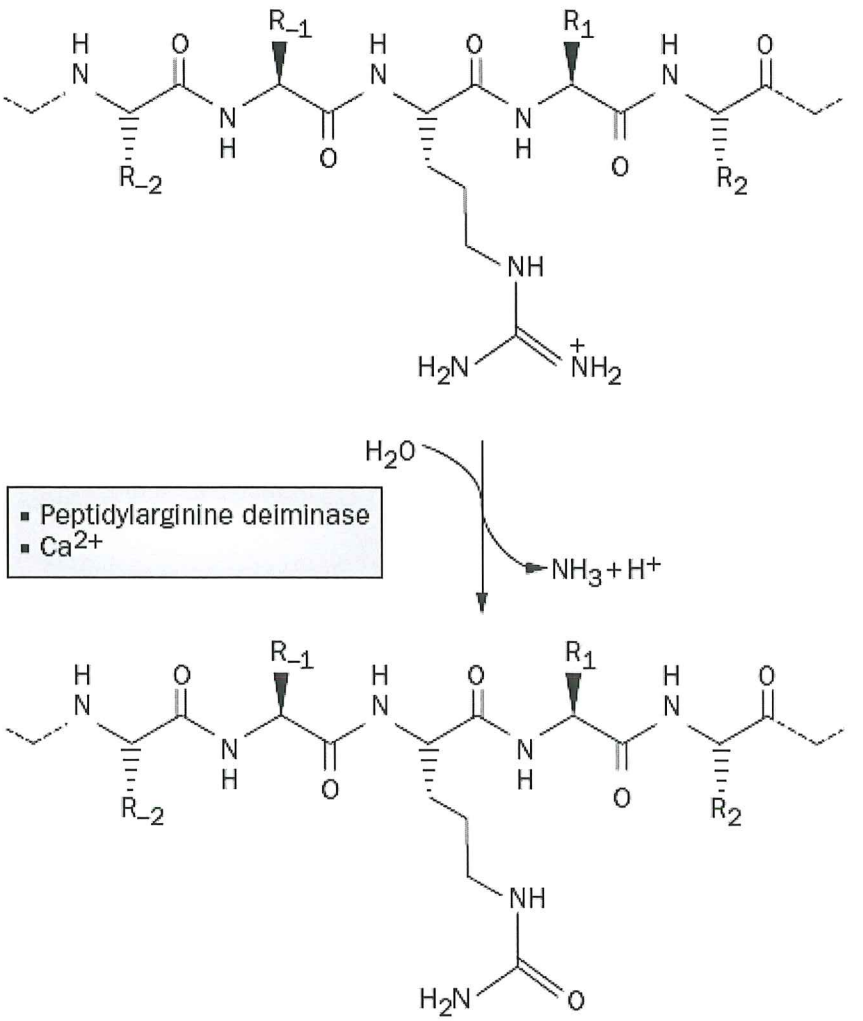
RA hastalarının çok yüksek bir oranında sitruline peptidlere karşı gelişmiş IgG antikorlarının bulunduğu gözlemine son zamanlarda büyük ilgi gösterilmektedir. Bu anti-sitrulin antikorları RA'da nispeten daha erken ortaya çıkarlar (116) ve hastalık için yüksek oranda özgüldürler (%98). Birçok farklı laboratuar tarafından yapılan bir seri çalışmada bu antikorların hedefinin, memeli deri ve özefagus epitel hücrelerinin terminal diferansiyasyonunun ileri safhalarında eksprese edilen bir protein olan filagrin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu antikorların posttranslasyonel olarak değiştirilmiş veya sitruline edilmiş filagrini hedef aldıkları da bulunmuştur (117, 118).

1964 yılında diferansiye olan bukkal mukoza hücrelerinin sitoplazmasındaki keratohiyalin granüllerde bulunan bir protein bileşenine karşı gelişen yüksek derecede spesifik bir RA antikor sistemi tanımlanmıştır. Antijen, perinükleer faktör antikorun aktivitesi de antiperinükleer faktör (APF) olarak isimlendirilmiştir (119). APF antikorları nispeten yüksek bir sensitivite (çalışılan hasta grubunda RA hastalarının %49-91'inde bulunuyorlardı) ile güçlü bir spesifiteyi (%73-99) göstermekteydi (120). APF testi çeşitli uygulama elverişsizlikleri nedeniyle popüler hale gelememiştir. Perinükleer faktör içerecek kadar diferansiye olabilmiş bukkal mukoza hücresi elde edilebilmesi güçlüğü ve antikor aktivitesinin yalnızca indirekt immunfloresan tekniği ile ölçülebilmesi zorlukları oluşturmuştur (120).

1979 yılında stratum korneumun keratinize epiteline yönelen RA'ya spesifik antikorlar tanımlanmıştır (121). Bu antikorlar, antijenik substrat olarak sıçan ve insan

özefagusunu kullanan indirekt immunfloresan yöntemi ile RA serumlarının %36-59'unda %88-99 spesifite ile tespit edilebilir (120,121). Birçok çalışma APF ve AKA antikorlarının aynı antijeni hedeflediğini göstermiştir (122). AKA'nın sensitivitesi APF'den düşük olmakla birlikte, her iki antikorun varlığı ve titreleri birbiri ile, RF'nin varlığı ile ve hastalığın şiddeti ile koreledir (123).

APF ve AKA yapısındaki filagrinde sonunda, arginin rezidülerinin %20 kadarı enzimatik olarak sitrulin rezidülerine deimine edilir (124). Temel aminoasit argininin nötral rezidü sitruline dönüşümü peptidilarginin deiminaz tarafından katalize edilir (Şekil 12). Filagrinin otoantijenitesinde son derece önemli olduğu gösterilen modifikasyonu budur (117, 118).



Şekil 2.12. PAD (peptidilarjinin deaminaz)enzimi ile peptidilarginin'in sitrülasyonu (deimination) (115)

Arjinin'in PAD enzimi ile sitrüline posttranslasyonal modifikasyonu doğal olarak görülen bir proçesdir. Sitrülinizasyon hücre diferansiasyonu, apoptozisde rol oynar ve hücre ölümünden sonra, sitrüline olmuş proteinler kana salınır. RA'da tetikleyici bir olay inflamatuar hücrelerin eklem içine migrasyonuna yol açar ve PAD enzimini aktive ederek eklem hücrelerinin apoptozunu uyarır. Normalde sitrüline proteinler vücuttan temizlenir, ancak genetik eğilimi olan hastalarda sitrüline proteinler yeteri kadar temizlenemez ve otoantikor yapımını artırır, bunun sonucu olarak da inflamatuar cevabın başlamasına yol açar (125). Burada belirtmek gerekir ki bu ilişkiler anti-CCP negatif RA'da daha sınırlıdır.

2.4.2. Anti-CCP Antikorları (Anti-CCP-1 ve Anti-CCP-2)

Sitrulin içeren peptid ELİSA'nın sensitivitesini arttırmak amacıyla, sitrulin grubunun antikor bağlanmasının optimal olduğu bir yapının sağlanması için peptidler modifiye edilmiştir. Sitruline edilmiş siklik bir peptid (CCP) ile antikorlar RA serumlarının %68'inde çok yüksek bir spesifite (%98) ile tespit edilmiştir (126). Bu filagrinden türetilmiş siklik peptid CCP-1 testinde antijenik substrat olarak kullanılmıştır. CCP-1 tekniğinin sensitivitesi klasik APF ve AKA tekniklerinden ve çoğu AFA tekniğinden daha yüksek olmakla birlikte, IgM-RF'ninki kadar yüksek değildir (127). Yukarda açıklandığı üzere, CCP-1 peptidi filagrin dizilerinden elde edilmiştir ve filagrin sinovyumda üretilmediğinden antisitruline protein antikorlar için doğal antijen olması olası değildir. Filagrinle ilişkisi olmayan diğer peptidler bu nedenle antikorların tespit edilmesi için daha iyi epitoplar sağlarlar. Böyle yeni peptidlerin elde edilmesi için RA serumunda sitrulin içeren peptid grupları taranmıştır (128, 129, 130). Bu gruplardan yeni sitruline peptidler elde edilmiş ve ikinci kuşak bir CCP testi içine katılmıştır (CCP-2). CCP-2 testi içerisindeki siklik peptid(ler) filagrin veya bilinen başka proteinlerle herhangi bir homolojiye sahip değildir. Bu testin IgM-RF'ye benzer bir sensitivitesi vardır (kronik RA hastalarından oluşan bir grupta %98,5 spesifite ile %82 sensitivite, RF'nin sensitivitesi %80) (131). CCP-2 ELİSA ticari olarak piyasada mevcuttur. Anti-CCP antikorları daha düşük bir sensitivite (%40- 60) ile de olsa RA'da çok erken tespit edilebilirler (132, 133). Anti-CCP iyi bir prognostik belirteç gibi görünmektedir ve erozif ve nonerozif RA

arasında güçlü bir ayırdedici özelliğe sahiptir (134). Anti-CCP antikorları pozitif olan RA hastalarında, anti-CCP negatif hastalardan anlamlı derecede daha fazla radyolojik hasar geliştiği bildirilmektedir. Anti-CCP ve RF birlikte daha iyi bir prognostik belirteç gibi görünmektedir (126, 134, 135,136).

ACPA için standart bir enzim bağlantılı immunosorbent assay (ELISA) tahlilinde, tahlilin hassasiyetini artırmak için arjinin kalıntısı siklik sitruline peptid (CCP) oluşan bir karışım içerisinde sitrülin ile değiştirilir. Bu anti-CCP testleri ACPA saptanması için ticari olarak temin edilebilen ana tahlil kitleri haline gelmiştir. İkinci nesil anti- siklik sitruline peptid antikor testleri (anti-CCP 2) de dahil olmak üzere yeni nesil testler orijinal anti-CCP testleri ile karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllükleri artmıştır (137, 138, 139, 140). RA ve ACPA testleri ile ilgili en iyi veriler 2010 yılında sistemik derlemelerden ve 151 çalışmanın meta-analizinden elde edilmiştir (138). Bu veriler 2007 yılında yapılan başka bir meta-analiz verilerini doğrulamıştır (141). Her iki meta-analiz sonucunda ACPA duyarlılığı %67, özgüllüğü sırasıyla 2010 yılı verilerinde %96, 2007 verilerinde %95 bulunmuştur. Ayrıca RA hastalarının kohort çalışmalarında, anti-CCP2 ve RF duyarlılığı (%58 karşı %56) hemen hemen aynı ama özgüllük anti-CCP2 (%96 karşı %86) için anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Diğer hastalıklar ve Anti-CCP; Her ne kadar ACPA testi RA'da RF'den daha spesifik olsa da, birçok otoimmün romatizmal hastalıkta, tüberkülozda ve bazen kronik akciğer hastalığında olmak üzere pozitif sonuç görülebilir (142, 143, 144). Örnek olarak;

- Anti CCP antikorları genellikle deforme veya eroziv artritle birlikte SLE ve primer Sjögren sendromunda bildirilmiştir (145, 146). Örneğin 335 SLE hastası ile yapılan kohort çalışmada %17 anti-CCP pozitifliği saptanmıştır (147). Diğer bir çalışmada 155 primer Sjögren sendromu hastasının %10'unda anti-CCP pozitifliği saptanmıştır (148) Ancak, bu tür durumlarda, bazı uzmanlar bu hastaların sırasıyla SLE-RA ve primer SS-RA çakışma sendromları sınıflandırılabileceğini belirtmişlerdir (146). Benzer bulgular psöriatik artrit olan hastalar arasında da rapor edilmiştir (149).

- Aktif tüberkülozu olan hastalarda anti-CCP prevelansı artış göstermektedir.

Bu oran farklı çalışmalarda %32-39 gibi yüksek ya da %7 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (150, 151, 152).

- RF ve anti-CCP nadirende olsa HCV enfeksiyonu olan hastaların serumunda da görülebilir.

- α1 - antitripsin eksikliği(AATD) olan 257 hasta ve kronik obstüriktif akciğer hastalığı olan 113 hasta ile yapılan bir çalışmada, anti-CCP antikorları sırasıyla %3 ve %5 oranında tespit edilmiştir (144). AATD olan hastalarda, sigara içen ve içmeyen olgular arasında anti-CCP antikorlarının varlığı açısından fark saptanmamıştır.

RA hastalarında erken dönemde ACPA pozitifliğinin hastalık seyrine etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. ACPA pozitif erken dönem RA hastalarında progresif eklem hasarı riski daha fazla saptanmıştır (153, 154). ACPA eroziv hastalık riskini RF'den daha iyi tahmin etmiştir (155). Bu açıdan anti-CCP sonucu RA için erken tanı, tedavi stratejisinin belirlenmesi ve tedavide kullanılan agresif farmakolojik ilaçlardan uzak durulması açısından çok önemlidir. Erken tedavi ile eklem hasarı geciktirilebilir ve hastaların doğal seyri düzeltilebilir.

Sonuç olarak 2010 yılında ACPA testi romatoid artrit tanısı için 2010 ACR-EULAR sınıflandırma kriterlerinin önemli bir parçası haline gelmiştir (156).

2.4.3. Anti-MCV Antikorları (Anti-citrullinated vimentin antibodies)

Vimentin esas olarak mezankimal hücreler ve makrofajlarda bulunan bir proteindir ve apoptoza giden makrofajlarda görülen deiminasyon yoluyla sitrülin haline gelir.

Önceden Anti-Sa antikorları olarak bilinen antikorun, sitrülin vimentin ile reaksiyon gösterdiği saptanmıştır. Anti-Sa antikorları anti-CCP'ye benzer bir yüksek spesifite gösterir, ancak sensitivitesi yetersizdir (%40). Bu sorunu aşmak için "recombinant mutated citrullinated vimentin" (MCV) önerilmiş ve anti-MCV testi geliştirilmiştir.

RA'da anti-MCV antikorlarının tanısal ve prognostik değeri 14 çalışmanın meta-analizi ile değerlendirilmiştir. Ticari olarak var olan testlerin çoğu anti-CCP2 antikor testine benzer bir tanısal yakınlık göstermiştir. Anti-MCV sensitivitesi %64-

84 ve spesifite %79-96 arasında saptanmıştır. Anti-CCP'ye göre spesifitesi hafif düşük olarak saptanmıştır ancak sensitivitesi benzer bulunmuştur. Anti-CCP ile karşılaştırıldığında, radyolojik progresyonla anti-MCV antikorlarının ılımlı bir birlikteliği vardır (157).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2010 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran ve Modifiye New York kriterlerine göre tanı konulan USpA ve AS'li 200 hasta, RA tanısı olan 100 kontrol grubu hasta ve sağlıklı gönüllü 100 kontrol grubu retrospektif olarak dahil edildi. Araştırmanın dışlama kriterleri; overlap (çakışma) sendromu, gebelik, malignite ve akut enfeksiyon durumu olarak belirlendi. Çalışmaya alınan hastaların anamnezlerinde yaş, cinsiyet, hangi bölgede doğduğu, başvuru anındaki yakınması, hastalığa ait şikayetlerinin başlama yaşı, tanı alma yaşı, tanı gecikme süresi, ailede SpA öyküsü olup olmadığı, tanı almadan önce hangi şikayetle başvuru yaptığı, aldığı tedavi ve tedaviye yanıt durumu, sabah tutukluluğu ve varsa süresi, aksiyel eklem tutulumu, periferik eklem tutulumu, entesopati varlığı ve göz tutulumu sorgulandı. Hastaların sistemik ve romatolojik muayeneleri tamamlandıktan sonra ayak grafisi, sakroiliak grafisi ve sakroiliak MRG görüntülemesi değerlendirildi. Göğüs ekspansiyonu ve Modifiye Schober Testi ölçüldü. Hastalık aktivasyonunu değerlendirmede, ASDAS ve BASDAİ ile sabah tutukluğu kullanıldı. Tam kan sayımı, ESH, CRP, biyokimyasal parametreler çalışıldı. Ayrıca hastanın başvurusundaki RF, ANA, anti-CCP, CRP, ESH, ENA paneli, biyokimya, hemogram değerleri ve HLA B-27 sonuçları değerlendirmeye alındı.

RA kontrol grubu için bilinen ek romatolojik hastalığı olmayan ve anti-CCP düzeyi bakılan hastalar alındı. Anamnezlerinde hangi bölgede doğdukları, bilinen sistemik hastalık varlığı ve düzenli ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. Ek olarak başvurusundaki RF, ANA, CRP, ESH, ENA paneli, biyokimya, hemogram değerleri çalışmada kullanıldı.

Sağlıklı kontrol grubu için bilinen kronik sistemik hastalığı olmayan ve yapılan sistemik muayene ve laboratuvar tetkikleri normal olan sağlıklı gönüllüler alındı. Anti-CCP, hemogram, biyokimya, RF, ANA, CRP, ESH değerleri çalışmada kullanıldı.

Hastalar ve kontroller demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve anti-CCP düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Aynı zamanda AS ve USpA tanılı hastalar anti-CCP düzeyi

HLA B-27 varlığı, tanı gecikmesi, hastalık aktivite skorları açısından karşılaştırıldı.

Hastalar ve kontroller çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak onamları alındı. Çalışma için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim Araştıma Hastanesi Etik Komitesi ' nden onay alındı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada yer alan yaş, tanı yaşı, hastalık süresi, BASDAI, ASDAS, anti-CCP gibi değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin ve kesikli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde ortanca kullanıldı. Araştırma kapsamında elde edilen cinsiyet, anti-CCP grup, enfeksiyon varlığı gibi kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde değerleri verildi.

Yaş, anti-CCP, ESR, CRP, RF, AST, ALT gibi değişkenlerin gruplar (AS, USpA, RA kontrol, Sağlıklı kontrol) bazında farklılık gösterip göstermediği Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal-Wallis testi sonucunda, anlamlı farklılık bulunan değişkenlerde farklılığa neden olan grubu belirleyebilmek amacı ile bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar yapıldı. Benzer şekilde; Tanı yaşının üç grupta farklılığı Kruskal Wallis testi ile incelendi.

Cinsiyet, ilk geliş semptomları, enfeksiyon varlığı, HLA B-27, göz tutulumu, anti-CCP grup gibi değişkenlerin belirtilen gruplarda dağılımının farklılık gösterip göstermediği Ki-kare testi ile değerlendirildi. Gözelerdeki denek sayısının yetersiz olduğu durumda yalnızca sayı ve yüzde değerler verildi.

Hastalık süresi, üst schober, BASDAI gibi değişken değerlerinin belirtilen gruplarda (AS ve USpA), BASDAI, ASDAS ve MPV(mean platelet volume) değerlerinin anti-CCP sonucu pozitif olan hastalarda farklılığını değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Anti-CCP değişkeni ile ESR ve CRP değişkenleri arasındaki ilişki (SpA, AS ve USpA gruplarında), MPV ile anti-CCP, ESR, CRP, ASDAS ve BASDAI değişkenleri arasındaki ilişki Spearman rho katsayısı ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmada %64,2'si kadın (n=257), %35,8'i erkek (n=143) toplam 400 olgu yer aldı. AS, USpA, RA ve sağlıklı her bir grupta 100'er olgu bulunmakta idi. Cinsiyetin ve yaşın gruplara göre dağılımı Tablo 3.1 ve Tablo 3.2 de sunuldu.

Tablo 3.1. Olguların sayısı ve cinsiyete göre dağılımı

	Grup					
Cinsiyet	**Ankilozan Spondilit N (%)**	**Andiferansiye Spondiloartrit n (%)**	**RA Kontrol n (%)**	**Sağlıklı Kontrol N (%)**	χ^2	**P**
Kadın	41 (41,0)	84 (84,0)	66 (66,0)	66 (66,0)	40,783	**<0,001**
Erkek	59 (59,0)	16 (16,0)	34 (34,0)	34 (34,0)		

Tablo 3.2. Olguların yaş ortancalarının dağılımı

	Grup					
	Ankilozan Spondilit Ortanca	**Andiferansiye Spondiloartrit Ortanca**	**RA Kontrol Ortanca**	**Sağlıklı Kontrol Ortanca**	χ^2	**P**
Yaş	45.0 (19-79)	49.5 (20-68)	55.0 (20-80)	42.0 (18-64)	53,675	**<0,001**

Hastaların tanı yaşları ortancası AS grubunda 41 yıl (18-74) ve USpA grubunda 47 yıl (16-65), tanı gecikmesi AS grubunda 21,5 ay (0-240), USpA grubunda 28,5 ay (0-228) olarak belirlendi. İki grup arasında tanı yaşı ve tanı gecikmesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Yine hastalık süresi açısından karşılaştırıldığında, AS ile USpA grupları arasında hastalık süreleri bakımından anlamlı farklılık yoktu (p=0,193). AS grubunda tanı alma süresi 36,5 ay (0-240), USpA grubunda ise 33,5 ay (1-96) saptandı. Tanı alma süresi AS grubunda

anlamlı düzeyde daha yüksekti. (p=0,002).

Tanı gecikmesi, sabah tutukluluğu ve üst schober değerleri açısından AS ve USpA gruplarında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). USpA grubunda alt shober değişkenine ait ortanca değer AS grubu için elde edilen ortanca değerden anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptandı (p=0,019). İki grupta BASDAI değerleri anlamlı düzeyde farklı (p=0,017) iken ASDAS değerlerinin anlamlı düzeyde farklı olmadığı belirlendi (p=0,708). USpA grubunda BASDAI değişkenine ait ortanca AS grubuna göre daha yüksekti (Tablo 3.4).

Tablo 3.3. Olguların tanı yaşlarının dağılımı

	Grup				
	Ankilozan Spondilit Ortanca	**Andiferansiye Spondiloartrit Ortanca**	**RA Kontrol Ortanca**	χ^2	**P**
Tanı yaşı	41.0 (18-74)	47.0 (16-65)	50.0 (24-69)	20,863	**<0,001**

Tablo 3.4. AS ve USpA gruplarında klinik özellikler, fizik muayene bulguları ve hastalık aktivite skorlarının karşılaştırılması

	Grup			
	Ankilozan Spondilit Ortanca	**Andiferansiye Spondiloartrit Ortanca**	***Z***	**P**
Hastalık süresi (ay)	72.0 (12-360)	60.0 (6-360)	1,303	0,193
Tanı alma süresi (ay)	36.5 (0-240)	33.5 (1-96)	3,119	**0,002**
Tanı gecikmesi (ay)	21.5 (0-240)	28.5 (0-228)	1,689	0,091
Sabah tutukluluğu (dk)	30.0 (0-180)	27.5 (0-200)	0,514	0,608
Üst schober (cm)	5.0 (2-6)	5.0 (2-8)	0,549	0,583
Alt schober (cm)	4.0 (1-6)	5.0 (1-7)	2,338	**0,019**
BASDAI	4.8 (1,2-9,3)	5.4 (1-9,3)	2,384	**0,017**
ASDAS	2.9 (1,2-5)	2.8 (0,9-8)	0,374	0,708

İlk geliş semptomu açısından AS grubundaki hastaların %73 (n=73)'ü aksiyel eklemde ağrı, %21 (n=21)'i periferik eklemde ağrı, %3 (n=3)'ü topuk ağrısı ve %3 (n=3)'ü göz bulguları ile başvurmuşlardır. USpA grubundaki bireylerin %58 (n=58)'i aksiyel eklemde ağrı, %41 (n=41)'i periferik eklemde ağrı, %1 (n=1)'i göz bulguları ile başvurmuşlardır. SpA tanısı öncesi enfeksiyon varlığı AS grubunda %12 (n=12) ve USpA grubunda %21 (n=21) oranında saptandı. Enfeksiyon varlığı açısından belirtilen iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (p=0,086). Benzer şekilde, faber testi sonuçlarının gruplarda dağılımı benzer bulundu. (p=0,081) (Tablo 3.5). Ayrıca hastaların kullandığı ilaçların dağılımı Tablo 3.6'da sunuldu.

Tablo 3.5. AS ve USpA gruplarında klinik özellikler ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

	Grup		χ^2	P
	Ankilozan Spondilit n (%)	**Andiferansiye Spondiloartrit n (%)**		
İlk geliş semptomları				
Aksiyel eklemde ağrı	73 (73,0)	58 (58,0)		
Periferik eklemde ağrı	21 (21,0)	41 (41,0)		
Topuk ağrısı	3 (3,0)	0 (0,0)		
Göz bulguları	3 (3,0)	1 (1,0)		
Enfeksiyon varlığı				
Yok	88 (88,0)	79 (79,0)	2,940	0,086
Var	12 (12,0)	21 (21,0)		
Faber testi				
Negatif	38 (38,0)	22 (22,0)	6,723	0,081
Sağda Pozitif	6 (6,0)	7 (7,0)		
Solda pozitif	6 (6,0)	11 (11,0)		
Bilateral pozitif	50 (50,0)	60 (60,0)		
Sakroiliyak KT				
Negatif	67 (67,0)	64 (64,0)		
Sağda Pozitif	3 (3,0)	4 (4,0)		
Solda pozitif	3 (3,0)	3 (3,0)		
Bilateral pozitif	27 (27,0)	29 (29,0)		

Tablo 3.6. AS ve USpA gruplarında kullanılan ilaçların dağılımı

İlaçlar	Grup	
	Ankilozan Spondilit N (%)	**Andiferansiye Spondiloartrit** n (%)
Yok	2 (2,0)	7 (7,0)
Metotreksat	3 (3,0)	6 (6,0)
Sülfasalazin	35 (35,0)	43 (43,0)
Slz+Hidroksiklorokin	5 (5,0)	9 (9,0)
Mtx+H.Klorokin	1 (1,0)	3 (3,0)
Mtx+H.klorokin+Slz	2 (2,0)	4 (4,0)
Leflunomid+Mtx	1 (1,0)	2 (2,0)
Adalimumab	18 (18,0)	0 (0,0)
Etanercept	13 (13,0)	0 (0,0)
Lefl+H.klorokin+Mtx	1 (1,0)	1 (1,0)

4.2. AİLE ÖYKÜSÜ VE HLA B-27 SONUCU

AS ve USpA grubunda SpA aile öyküsü olan hastaların oranı %32 (n=32) olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. AS grubunda HLA-B27 %55 (n=55) oranında pozitifken, USpA grubunda %25 (n=25) oranında pozitif idi. HLA-B27 pozitifliği anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 3.7).

Tablo 3.7. AS ve USpA gruplarında aile öyküsü ve HLA-B27 test sonucunun karşılaştırılması

	Grup			
	Ankilozan Spondilit n (%)	**Andiferansiye Spondiloartrit** N (%)	χ^2	P
Aile öyküsü				
Yok	68 (68,0)	68 (68,0)	0,000	1,000
Var	32 (32,0)	32 (32,0)		
HLAB27				
Negatif	45 (45,0)	75 (75,0)	18,750	**<0,001**
Pozitif	55 (55,0)	25 (25,0)		

AS ve USpA grubu (SpA) ailesinde, hastalık öyküsü olma durumuna göre HLA-B27 test sonuçları anlamlı farklılık gösterdi. (p=0,022). Ailesinde SpA hastalık öyküsü olanların %51.6 (n=33)'sının, olmayanların ise %34.6 (n=47)'sının HLA-B27 test sonucu pozitif bulundu(Tablo 3.8). Ailesinde SpA hastalık öyküsü olanlarda HLA-B27 pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 3.8. Ailesinde SpA hastalık öyküsü olma durumuna göre HLA-B27 genetik test sonucunun dağılımı

Aile öyküsü	**HLA-B27**		χ^2	**P**
	Negatif	**Pozitif**		
	n (%)	**n (%)**		
Var	31 (48,4)	33 (51,6)	5,243	**0,022**
Yok	89 (65,4)	47 (34,6)		

4.3. RADYOLOJİK ÖZELLİKLER

Eklem tutulumları açısından gruplar direkt grafi ve MRG ile değerlendirildiğinde, AS grubunda tüm hastalarda aksiyel eklem tutulumu %100 (n=100) görülürken, USpA grubunda aksiyel eklem tutulumu %45 (n=45) oranında görüldü. Aksiyel eklem tutulumu anlamlı düzeyde farklı bulundu (p=0,008). AS grubunda periferik eklem tutulumu %77 (n=77) oranında saptanırken, USpA grubunda bu oran %89 (n=89) olarak saptandı. Periferik eklem tutulumu anlamlı düzeyde farklıydı (p=0,033). AS ve USpA gruplarında entesopati varlığı ve göz tutulumu dağılımında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0,395 ve p=0,103) (Tablo 3.9, Tablo 3.10).

Tablo 3.9. AS ve USpA gruplarının ayak grafisi ve sakroiliak MRG sonucu ile karşılaştırılması

	Grup			
	Ankilozan Spondilit n (%)	**Andiferansiye Spondiloartrit** N (%)	χ^2	**P**
Ayak grafi				
Normal	47 (47,5)	43 (43,0)	0,402	0,526
Entezit	52 (52,5)	57 (57,0)		
Sakroiliak MRG				
Normal	0 (0,0)	55 (55,0)		
Sağda sakroileit	11 (11,0)	7 (7,0)		
Solda sakroileit	8 (8,0)	17 (17,0)		
Bilateral sakroileit	81 (81,0)	21 (21,0)		

Tablo 3.10. AS ve USpA gruplarının eklem tutulumu, entesopati varlığı ve göz tutulumu açısından karşılaştırılması

	Grup		χ^2	**P**
	Ankilozan Spondilit n (%)	**Andiferansiye Spondiloartrit** n (%)		
Aksiyal eklem tutulumu				
Yok	0 (0,0)	55 (45,0)	7,060	**0,008**
Var	100 (100,0)	45 (55,0)		
Periferik eklem tutulumu				
Yok	22 (23,0)	11 (11,0)	4,529	**0,033**
Var	77 (77,0)	89 (89,0)		
Entesopati varlığı				
Yok	49 (49,0)	43 (43,0)	0,725	0,395
Var	51 (51,0)	57 (57,0)		
Göz tutulumu				
Yok	85 (85,0)	89 (89,0)	4,553	0,103
Üveit	10 (10,0)	3 (3,0)		
Kuru göz	5 (5,0)	8 (8,0)		

4.4. ANTİ-CCP POZİTİFLİĞİ VE HASTALIK AKTİVİTE İLİŞKİSİ

Anti-CCP sonucu açısından değerlendirildiğinde AS grubunda %9 (n=9), USpA grubunda %6 (n=6), RA kontrol grubunda %56 (n=56) pozitif anti-CCP sonucu saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda anti-CCP pozitif hasta saptanmadı (Tablo 3.11). RA kontrol grubundaki anti-CCP pozitifliği tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. AS ve USpA gruplarında anti-CCP dağılımı istatistiksel olarak benzerdi (p=0,421) ve diğer ikili karşılaştırma sonuçları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı idi. (Tablo 3.11a). AS ve USpA gruplarında anti-CCP pozitifliği sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0,001, p=0,004). Ayrıca anti-CCP sonucu SpA grubunda (AS ve USpA) %7,5 (n=15) oranında pozitif idi.

Tablo 3.11. Anti-CCP sonucu açısından grupların karşılaştırılması

	Grup					
CCP grup	Ankilozan Spondilit n (%)	Andiferansiye Spondiloartrit n (%)	RA Kontrol n (%)	Sağlıklı Kontrol n (%)	χ^2	P
Negatif	91 (91,0)	94 (94,0)	44 (44,0)	100 (100,0)	136,496	**<0,001**
Pozitif	9 (9,0)	6 (6,0)	56 (56,0)	0 (0,0)		

Tablo 3.11a. Anti-CCP sonucunun gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları

	Test istatistiği	
	χ^2	P
Ankilozan Spondilit - Andiferansiye Spondiloartrit	0,649	0,421
Ankilozan Spondilit – RA Kontrol	50,348	**<0,001**
Ankilozan Spondilit – Sağlıklı Kontrol	12,901	**<0,001**
Andiferansiye Spondiloartrit – RA Kontrol	58,439	**<0,001**
Andiferansiye Spondiloartrit – Sağlıklı Kontrol	8,503	**0,004**
RA Kontrol – Sağlıklı Kontrol	77,778	**<0,001**

Tablo 3.12. Anti-CCP sonucunun gruplarda karşılaştırılması

CCP grup	Grup 2			χ^2	P
	SPA (AS ve USpA) n (%)	RA Kontrol n (%)	Sağlıklı Kontrol n (%)		
Negatif	185 (92,5)	44 (44,0)	100 (100,0)	136,187	**<0,001**
Pozitif	15 (7,5)	56 (56,0)	0 (0,0)		

Tablo 3.12a. Anti-CCP sonucunun gruplarda ikili karşılaştırma sonuçları

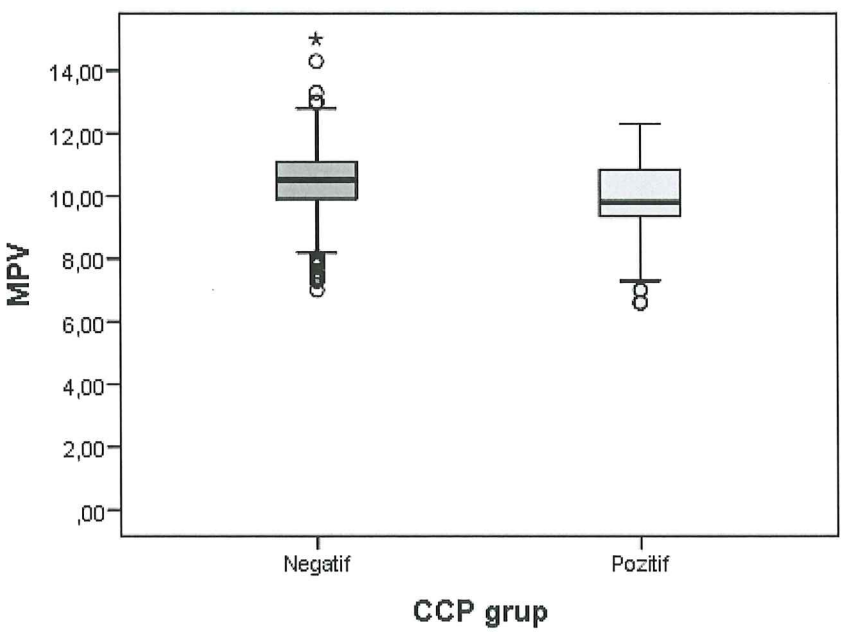
	Test istatistiği	
	χ^2	P
SPA – RA Kontrol	86,804	**<0,001**
SPA – Sağlıklı Kontrol	7,895	**0,005**
RA Kontrol – Sağlıklı Kontrol	77,778	**<0,001**

SpA grubunda anti-CCP sonucu ile hastalık aktivite skorları karşılaştırıldığında, SpA grubunda anti-CCP pozitif olanların BASDAI ortancası 4,8 (2-7), ASDAS ortancası 3 (1,6-4,4), anti-CCP negatif olanların BASDAI ortancası 5,1 (1-9,3), ASDAS ortancası 2,8 (1,2-8)'di. Hastaların anti-CCP sonucu ile BASDAI ve ASDAS değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3.13) (sırasıyla, p=0,418 ve p=0,915).

SpA ve RA hastalarında MPV değeri sağlıklı grupla karşılaştırıldığında, sağlıklı bireylerde MPV değerinin diğer gruplara göre yüksek olduğu, en düşük MPV değerinin RA hastalarında olduğu görüldü (Tablo 3.14). SpA grubunda anti-CCP sonucu ile MPV sonucu karşılaştırıldığında, MPV ortancası anti-CCP gruplarında anlamlı düzeyde farklı idi (p<0,001). Anti-CCP sonucu negatif olanların MPV ortancası, pozitif olanlara göre daha yüksek bulundu (Şekil 3.1).

Tablo 3.13. SpA grubunda anti-CCP sonucu ile BASDAI ve ASDAS değerlerinin karşılaştırılması

	SpA		Z	P
	CCP Negatif	CCP Pozitif		
BASDAI	5,1 (1-9,3)	4,8 (2-7)	0,810	0,418
ASDAS	2,8 (1,2-8)	3,0 (1,6-4,4)	0,107	0,915
MPV	10,5 (7,3-14,3)	9,8 (7-12,3)	3,729	**<0,001**



Şekil 3.1. Hastaların anti-CCP sonucuna göre MPV değerlerine ait kutu-çizgi grafiği (box-plot grafiği)

Tablo 3.14. MPV değerinin gruplarda karşılaştırılması

	Grup				χ^2	P
	Ankilozan Spondilit Ortanca	**Andiferansiye Spondiloartrit Ortanca**	**RA Kontrol Ortanca (ÇAG)**	**Sağlıklı Kontrol Ortanca (ÇAG)**		
MPV	10,6 (7-12,8)	10,5 (7,5-14,3)	9,6 (6,6-12,7)	10,8 (7-15)	56,271	**<0,001**

SpA hastalarında MPV değerleri ile ASDAS ve BASDAI değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu (p>0,05) (Tablo 3.15). Anti-CCP değerleri arttıkça MPV değerleri azalmakta idi ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (rho=-0,176; p<0,001). MPV ile ESR ve CRP değişkenleri arasında negatif yönde düşük düzeyde ilişki olduğu tespit edildi (sırasıyla, rho=-0,222; p<0,001 ve rho=-0,305; p<0,001).

Tablo 3.15. MPV sonucu ile hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişki

Değişkenler	**MPV**	
	Rho	**P**
CCP (n=400)	-0,176	**<0,001**
ESR (n=400)	-0,222	**<0,001**
CRP (n=400)	-0,305	**<0,001**
ASDAS (n=200)	-	0,155
BASDAI (n=200)	-	0,459

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, AS ve USpA hastalarında, RA için tanı kriterleri arasına giren ve eklem erozyonuyla giden diğer bazı romatolojik hastalıklarda da saptanabilen CCP antikorunun pozitifliğini ve klinik önemini araştırmaktır. Literatürde bu hastalıklarda anti-CCP pozitifliği ve klinik önemi ile ilgili şu ana kadar yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamız, vaka kontrol çalışması olup hastalar tüm yönleriyle ele alınmış ve uygun olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

SpA grubu hastalıklarda, hastalıktan etkilenen cinsiyetin dağılımı farklılık arz etmektedir. Çalışmamızda AS hastalarında, gerek ülkemizden Günal ve arkadaşlarının yapmış olduğu geniş çaplı çalışmada, gerekse yurt dışı çalışmalarında bildirildiği gibi erkek cinsiyet baskın saptandı (90, 158). USpA hasta grubunda ise yine literatüre paralel olarak kadın cinsiyet baskın idi (73, 159).

Çalışmamızda AS grubunun yaş ortancası 45 yıl (19-79), USpA grubunun yaş ortancası 49,5 yıl (20-68) idi. Ülkemizde yapılan TRASD çalışmasında AS hastalarının yaş ortalaması 39 ± 10,7 yıl olarak bulunmuştur (160). Çalışmamızda USpA grubunda yaş ortancası istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir miktar yüksekti. Bunun sebebi, kadınlarda hastalığın hafif seyretmesi ve hastane başvurularının daha geç olması olabilir.

SpA grubu hastalıklarda, hastalığın en önemli özelliklerinden birisi aksiyel tutulum olup, ilerleyen hastalıkla birlikte hastaların yaklaşık %90'ında radyografik sakroiliit görülebilmesidir (161). Radyografik olarak sakroiliitin saptanması bazı hastalarda yıllar almakta ve böylelikle hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına ve hatta ilerlemesine rağmen tanı gecikmektedir. Bunun yanında hastalar şikayetlerini ilk etapta mekanik sebeplere bağladıkları için de tanı gecikmeleri yaşanabilmektedir. Çalışmamızda AS grubunda tanı gecikmesi 21,5 ay (0-240), USpA grubunda 28,5 ay (0-228) idi. Tanı gecikmesinin USpA hastalarında fazla olması daha öncede belirtildiği gibi kadınlarda hastalığın hafif seyirli olması ve hastaneye geç başvurulmasına bağlı olabilir. Yine lomber diskopati veya fibromyalji gibi tanılar hastalara tanı konmasını geciktiriyor olabilir. Ülkemizden Dinçer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AS'de tanı gecikmesi 6,3 yıl, Bodur ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4,3 yıl olarak bulunmuştur (162, 163).

Hastaların ilk geliş şikayeti olan inflamatuar bel ağrısı ve artrit (sinovit) SpA ayırıcı tanısı açısından önemlidir. SpA sınıflandırma kriterlerinde yer almaktadır. Çalışmamızda, ilk geliş semptomu açısından AS ve USpA grubundaki hastaların TRASD verilerinde ve İspanya'daki hasta kayıt verilerinde olduğu gibi, ilk geliş semptomunun baskın olarak inflamatuar bel ağrısı olduğu saptandı (160, 34). Ayrıca literatüre paralel olarak çalışmamızda USpA hastalarında periferik artrit AS'ye göre daha ön planda idi (164, 165).

SpA'ların etyopatogenezinde genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin üzerinde durulmuştur. Özellikle HLA-B27 genleri ile güçlü ilişki artık kesin olarak bilinmektedir. HLA-B27 oranı batı toplumlarında AS hastaları arasında %90-95; SpA grubuna ait diğer hastalıklar arasında ise %50-75 arasında değişmektedir (96, 97). İlginç olarak çalışmamızda HLA-B27 pozitifliğinin iki grupta da düşük çıkması, hastalığın genetik özelliklerinin özellikle bizim toplumumuz için sadece HLA-B27 tarafından belirlenmediğini düşündürdü. Bu bulgumuzu destekler nitelikte Günal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HLA-B27 sıklığı AS hastalarında %70 oranında pozitif saptanmış, ayrıca sağlıklı Türk popülasyonunda HLA-B27 sıklığı %6,8 olarak belirtilmiştir (158). TRASD Türkiye verilerinde AS hastalarında HLA-B27 sıklığı %73,7 olarak verilmiştir (160). Yine Fas ve İran'dan bildirilen iki ayrı çalışmada AS hastalarının HLA-B27 pozitiflik oranları sırasıyla %67 ve %73,4 düzeyinde saptanmıştır (166, 167). Avrupa'da yapılan çalışmalarda USpA için HLA-B27 pozitifliği %70'ler düzeyinde bildirilmiştir (75). Brezilya'dan bildirilen başka bir çalışmada ise bu oran %54 olarak saptanmıştır (168). Bu veriler bize SpA hastalarında toplumlara göre HLA-B27 pozitifliğinin değişebileceğini, diğer genetik ve çevresel faktörlerin de hastalığa katkısının belirgin olabileceğini düşündürmüştür. Bu yüzden HLA-B27 pozitifliği saptanmayan hastalarda tanı gecikmeleri olabilmektedir. Bunun yanında USpA hastalarının reaktif artrit, psöriatik artrit gibi HLA-B27 düzeyinin daha düşük olduğu hastalık kategorisine girme olasılığı da bu düşük oranı destekler niteliktedir. HLA-B27 pozitifliğinin düşük saptandığı toplumlarda, hastalığın oluşumunda etkili diğer genetik faktörlerin varlığını araştıran geniş çaplı çalışmalar bu soruya ışık tutacaktır.

SpA etyopatogenezinde genetik yatkınlık yanında suçlanan çevresel faktörlerin başında mikroorganizmalar gelmektedir. Hipotezlerde HLA-B27'nin mikrobiyal kontrolü değiştirebileceği ve immüniteyi kusurlu immün yanıtlara yol açacak şekilde bozabileceği öne sürülmektedir. Özellikle SpA hastalık grubunda yer alan ReA'da birçok patojen bu konuda suçlanmıştır. Bizim çalışmamızda AS ve USpA hastalarında şikayetlerinin başlangıcından önce son 2-3 hafta içinde geçirdiği enfeksiyon varlığı (diyare, servisit/üretrit, sistit, tonsillt) sorgulandı. SpA tanısı öncesi enfeksiyon varlığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Literatürde bu tür enfeksiyonlardan sonra ReA sıklığı %0-15 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (169, 170). Ayrıca USpA olgularının bir kısmının ReA olabileceği ve hastaların asemptomatik olarak enfeksiyonu geçirmis olabilecekleri öne sürülmüştür (171). Çalışmamızda mikroorganizma izolasyonu için girişim yapılmayan hastaların enfeksiyon açısından sorgulanmasına dayanan ve subjektif olarak değerlendirilen bu veri doğrulanmaya muhtaçtır.

SpA genetik yapısıyla ilgili yapılan ikiz çalışmalarında AS gelişiminin (monozigot ikizlerde konkordans %67, dizigot ikizlerde %12,3) genetik temeli üzerinde durulmuştur (90). Baron M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, birinci derece AS 'li akraba olması riski 5-16 kat artırmaktadır (172). Çalışmamızda AS ve USpA grubunda SpA aile öyküsü oranının, TRASD Türkiye verilerinden ve Günal ve arkadaşlarının verdikleri orandan yüksek çıkmasının sebebi; çalışmamıza alınan hastaların aile öykülerindeki diğer romatolojik hastalıkları SpA aile öyküsü gibi aktarmalarından kaynaklanmış olabilir (158, 160)

SpA grubu hastalıklar için farklı sınıflandırma kriterleri tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma kriterlerinde farklılıklar olmasına rağmen inflamatuar bel ağrısı, sakroiliit varlığı ve sinovit/artrit bulgusu temel özellikler arasındadır. Bizim çalışmamızda eklem tutulumları, entesopati ve göz tutulumu incelendiğinde, AS hastalarında yüksek oranda aksiyel eklem tutulumu görüldü. USpA hastalarında periferik eklem tutulumu ve artritin AS hastalarına göre daha yüksek düzeyde olması, önceki çalışmalara paralel olarak bulundu. Çalışmamızda görüntüleme yöntemlerinde yüksek oranda sakroiliit saptanması hastaların ilerleyen hastalıkla birlikte hekimin karşısına gelmesi ve erken evrelerde diğer sebeplere bağlanan semptomlarla birlikte hastaların 3.basamak romatoloji bölümüne

yönlendirilmemesine bağlı olabilir. Ülkemizden yapılan 48 AS ve 113 USpA hastasını içeren bir çalışmada entesopati varlığı bizim çalışmamızdaki bulgulara paralel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (165).

Yakın geçmişte romatoloji alanında yapılan çalışmalar sonucu özellikle RA hastalarında anti-sitrülline protein antikorlar (ACPA) saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada bu antikorların RA hastalarında yüksek özgünlük gösterdiği belirtilmiştir ve ACR/EULAR birlikte 2010 yılında RA sınıflama kriterlerine ACPA antikorlarını da ikinci bir serolojik faktör olarak eklemiştir. Burada amaç, RA tanısının erken konması, erken agresif tedavi protokollerinin hastalığın şiddetinin yüksek olacağı hastalarda, remisyon gibi iddialı bir hedefin yakalanabilmesin sağlanması olmuştur. Bununla birlikte diğer birçok hastalıkta da ACPA testleri araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda AS, USpA hastaları, sağlıklı kontrol ve RA kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Beklenildiği gibi RA grubunda diğer tüm gruplara göre anti-CCP pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Geniş bir meta-analizde anti-CCP nin yerleşmiş Romatoid artrit'teki hassasiyeti %75,2 ve erken RA'daki hassasiyeti de %61 olarak saptanmıştır (173).

Çalışmamızda AS ve USpA gruplarında anti-CCP dağılımı istatistiksel olarak benzerdi. AS ve USpA grupları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anti-CCP pozitifliği sağlıklı grubu göre anlamlı düzeyde yüksek idi. Literatürde bizim çalışmamıza benzer çalışma daha önce yapılmadığı için diğer hastalıklarla anti-CCP pozitifliği karşılaştırılmıştır. Literatürde SLE hastalarında yapılan bir çalışmada %17 anti-CCP pozitifliği saptanmıştır (147). Bu hastalarda özellikle eroziv artritle birlikteliğin olması klinik gidişin RA hastalarında olduğu gibi anti-CCP birlikteliğinde ağır seyredebileceğini düşündürmüştür. Ancak bu hastalarda bir overlap sendromu olabileceğinin (SLE/RA) mutlaka akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır. Yine bazı anti-CCP pozitif vakaların ayrımlaşmamış (undiferansiye) artrit (UA) olduğu takibinde bu hastaların RA'ya diferansiye olabileceği Orozco C. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtilmiştir (174). Benzer bulgular psöriatik artrit ve primer SS (%10 anti-CCP pozitif) olan hastalar arasında da rapor edilmiştir (148, 149).

Romatolojik hastalıklar dışında literatürde aktif tüberkülozu olan hastalarda da anti-CCP prevelansının arttığı belirtilmiştir. Farklı çalışmalarda %32-39 gibi yüksek ya da %7 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (150, 151, 152). Yine yapılan çalışmalarda anti-CCP nadiren de olsa HCV enfeksiyonu olan hastaların serumunda da görülmüştür. α1 - antitripsin eksikliği olan 257 hasta ve kronik obstüriktif akciğer hastalığı olan 113 hasta ile yapılan bir çalışmada, anti-CCP antikorları sırasıyla %3 ve %5 oranında tespit edilmiştir (144). Bu veriler bize anti-CCP varlığının bir takım granülomatöz enfeksiyonlarda, kronik hastalıklarda ya da çapraz reaksiyonla pozitiflik verebileceğini düşündürmektedir. Buna rağmen bu hastalıkların hiçbirinin ayırıcı tanı aşamasında anti-CCP'nin kullanım yeri yoktur. Ioan-Facsinay A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA hastalarında %91, birinci derece sağlıklı akrabalarında %19 ve sağlıklı kontrollerde %9 oranında anti-CCP antikorlarının varlığı gösterilmiştir (175). Bizim çalışmamızda kronik hastalığı olmayan sağlıklı grupta tüm hastalarda anti-CCP'nin negatif saptanması toplumlar arasında sağlıklı popülasyonda anti-CCP pozitifliğinin farklı olabileceğini düşündürdü. Bunun için geniş prevelans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

RA hastalarında erken dönemde ACPA pozitifliğinin hastalık seyrine etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. ACPA pozitif erken dönem RA hastalarında progresif eklem hasarı riski daha fazla saptanmıştır. Yine daha öncede belirtildiği gibi SLE ve primer SS hastalarında anti-CCP pozitifliğinin eroziv eklem hasarı ile ilgili olabileceği değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda SpA grubunda (AS ve USpA), anti-CCP sonucu ile BASDAI ve ASDAS skorları anlamlı farklılık göstermedi. Çalışmamızda anlamlı bir korelasyon olmamasına rağmen yine de bu açıdan hastaların takibine devam edilmesinin önemli olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda anti-CCP pozitifliğinin sağlıklı kontrollere göre SpA hastalarında yüksek düzeyde saptanması önemlidir fakat hastalık aktivitesi ile ilişkisiz olması bu konuda sağlıklı grupları da içerecek geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulacağının göstergesidir. Özellikle hastaların aktivasyon dönemlerinde, tanı aşamasında ve tedavi almadan anti-CCP parametresinin irdelenmesi bu konuda fayda sağlayacaktır.

MPV (mean platelet volume), otomatik kan sayım cihazlarında ortalama trombosit hacmini gösteren bir parametredir. MPV değeri özellikle birçok hematolojik hastalıkta değişebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda

inflamatuar birçok olayda MPV düzeyinin değişebileceği belirtilmiştir. Özellikle prospektif çalışmalardan elde edilen kanıtlar MPV artışı ile tromboz riski arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Kardiyovasküler ve serebrovasküler bozukluklar, arteriyel ve venöz tromboz eğilimli düşük dereceli inflamatuvar hastalıklar, yüksek MPV ile ilişkilendirilmiştir. Aktif RA ve FMF atağı gibi yüksek dereceli inflamatuar hastalıklarda, ters olarak MPV düşük olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda SpA ve RA hastalarında MPV değeri sağlıklı populasyonla karşılaştırıldığında ve hastalık aktivite parametreleri ile birlikte değerlendirildiğinde, sağlıklı bireylerde MPV değerinin diğer gruplara göre yüksek olduğu, en düşük MPV değerinin RA hastalarında olduğu görüldü. AS, USpA ve RA grubunda sağlıklı populasyona göre MPV değerinin düşük çıkması inflamatuar olaylarda MPV'nin negatif korelasyon gösterdiğini doğrular nitelikteydi. SpA grubunda anti-CCP sonucu ile MPV sonucu karşılaştırıldığında, anti-CCP sonucu negatif olanların MPV ortancası, pozitif olanlara göre daha yüksek bulundu. SpA hastalarında MPV değerleri ile ASDAS ve BASDAI değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu. MPV ile ESR ve CRP değişkenleri arasında negatif yönde düşük düzeyde ilişki mevcuttu. Bu sonuçta inflamasyonda artan parametrelere karşılık MPV nin azaldığını teyit etmesi açısından daha önceki bulgularımızı destekledi. Ülkemizden Kısacık ve arkadaşlarının yaptığı AS ve RA hastalarını kapsayan çalışmada, aktif hastalıkla MPV değerinin ters korelasyon gösterdiği, tedavi sonrası MPV değerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışmada AS hastalarında BASDAI skorunun MPV ile korelasyon göstermediği belirtilmiştir (176).

Çalışmamızda SpA grubunun iki büyük üyesi AS ve USpA hastalarının klinik, demografik özellikleri ve anti-CCP pozitifliği değerlendirildi. Sağlıklı gruba göre pozitiflik saptanmasına rağmen hastalık aktivite parametreleri ile anlamlı ilişki saptanamadı. Toplumda giderek farkındalığı artan bu hastalıklarda anti-CCP pozitifliğinin saptanması ileride yapılacak daha geniş çaplı prospektif çalışmalarda tanı ve progresyona etkisinin araştırılmasına katkı sağlayacaktır. Yine basit, ucuz bir test olan MPV değerinin inflamatuar olaylarda daha yaygın olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ayrıca eklem ağrısı ve özellikle bel ağrısı ile başvuran hastalarda, çoğu zaman unutulsa da SpA ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmeli, hasta ve hasta yakınlarının, SpA semptomları, bulguları ve komplikasyonları açısından

bilgilendirilmesi ihmal edilmemelidir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında retrospektif, hasta ifadesine dayanan, bunun sonucunda yanlış ve eksik bilgi ihtimalinin olması yer almaktadır. Hastaların aktif hastalık veya remisyon döneminde olup olmadıklarının değerlendirilmemesi de kısıtlılık olarak değerlendirilebilecektir.

6. KAYNAKLAR

1) Healy PJ, Helliwell PS. Classification of the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2005; 17: 395.

2) Wollheim FA. Spondyloarthropathies. In: Ruddy S, Haris ED, Sledge CB, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology, Sixth edition, W.B. Saunders Company, USA, Philadelphia, 2001. p. 1039-53.

3) Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64: 1415.

4) Zeidler H, Brandt J, Schnarr S. Undifferentiated spondyloarthritis. In: Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies: A Companion to Rheumatology, 3rd, Weisman MH, Reveille JD, van der Heijde D (Eds), Elsevier, Philadelpha 2006. p.75.

5) Fan PT, Yu DT. Reiter's syndrome. In: Textbook of Rheumatology, 4th, Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB (Eds), Saunders, Philadelphia 1993. p.961.

6) Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, Ergor A, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. J Rheumatol. 2008; 35: 305-309

7) Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? Arthritis Rheum 2005; 52: 1000.

8) Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In Arthritis And Allied Conditions (Ed. Kopman WJ) 14th ed, Vol.1, pp. 1311-1323, Philadelphia, PA, 2001

9) Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991; 34: 1218.

10) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011; 70: 25.

11) D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20: 473.

12) Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 127.

13) Healy PJ, Helliwell PS. Dactylitis: pathogenesis and clinical considerations. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 338

14) Al-Amayreh IA, Zaidat BO. Ankylosing spondylitis in Northern Jordan. Saudi Med J 2000; 21: 950.

15) Rosenbaum JT. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. J Rheumatol 1989; 16: 792.

16) Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. Ophthalmology 2004; 111: 802.

17) De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. Curr Rheumatol Rep 2002; 4: 525.

18) Van Praet L, Jacques P, Van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. Nat Rev Rheumatol 2012; 8: 288.

19) Lai KN, Li PKT, Hawkins B, et al. Ig A nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurence in women as well as in men. Ann Rheum Dis. 1989; 48: 435.

20) Lipsky PE. Reactive arthritis and Reiter's syndrome: Etiology and pathogenesis. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. Second edition, Ipswich; UK, Harcourt PublisherLimited, 2000: 6.12.1-6.12.8.

21) Breathnach SM. Psoriatic arthritis: Etiology and pathogenesis. In: Klippel JH,

Dieppe PA, eds. Rheumatology. Secondedition, Ipswich; UK, Harcourt Publisher Limited, 2000; 6.22.1-6.22.4.

22) Kabasakal Y. Spondiloartritler. In: Gümüsdis G,Doğanavsargil E.(eds) Klinik Romatoloji. Deniz Matbaası,istanbul1999: 441-65.

23) Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds.): Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003: 1161-81

24) Arasıl T. Ankilozan spondilit. In: Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, edt. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000: 1577-91

25) Maksymowych WP, Landewe R. Imaging in ankylosingspondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20(3): 507-19.

26) Moll JMH, Wright V. An objective clinical study of chest expansion. Ann Rheum Dis 1972; 31:1-8.

27) Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol 2004;4(1): 13-17

28) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (partII): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009; 68: 777.

29) Khan MA. Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. Clin Exp Rheumatol 2002, 20 (Suppl. 28): S6-S10.

30) Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med. 2002, 136: 896-907.

31) Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68 Suppl 2:ii1.

32) Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, et al. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 2004; 63: 535.

33) Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1984; 27: 361-8

34) Rojas-Vargas M, Muñoz-Gomariz E, Escudero A, et al. First signs and symptoms of spondyloarthritis--data from an inception cohort with a disease course of two years or less (REGISPONSER-Early). Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 404.

35) Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1520

36) Weber U, Lambert RG, Østergaard M, et al. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. Arthritis Rheum 2010; 62: 3048.

37) http://www.arthritisdoctor.ca/mri.php (Accessed on July 26, 2012).

38) Aydin SZ, Maksymowych WP, Bennett AN, et al. Validation of the ASAS criteria and definition of a positive MRI of the sacroiliac joint in an inception cohort of axial spondyloarthritis followed up for 8 years. Ann Rheum Dis 2012; 71: 56.

39) Remedios D, Natali C, Saifuddin A. MRI ofvertebral osteitis in early ankylosing spondylitis. Clin Radiol 1998; 53(7): 534-6.

40) Devauchelle-Pensec V, D'Agostino MA, Marion J, et al. Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: results of a prospective multicenter French cohort study. Arthritis Rheum 2012; 64: 1412.

41) Puhakka KB, Jurik AG, Egund N, et al. Imaging of sacroiliitis in early seronegative spondylarthropathy. Assessment of abnormalities by MR in comparison with radiography and CT. Acta Radiol 2003; 44: 218.

42) Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1535.

43) Burgos-Vargas R, Casasola-Vargas JC. From retrospective analysis of patients with undifferentiated spondyloarthritis (SpA) to analysis of prospective

cohorts and detection of axial and peripheral SpA. J Rheumatol 2010; 37: 1091.

44) Collantes E, Veroz R, Escudero A, et al. Can some cases of 'possible' spondyloarthropathy be classified as 'definite' or 'undifferentiated' spondyloarthropathy? Value of criteria for spondyloarthropathies. Spanish Spondyloarthropathy Study Group. Joint Bone Spine 2000; 67: 516.

45) Rudwaleit M, van der Heijde D., Landewé R.,Akkoc N., Brandt J, Braun J. et al. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl.3): 127.

46) Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009; 68: 784.

47) Zeidler H, Calin A, Amor B. A historical perspective of the spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2011; 23: 327.

48) Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990; 57: 85.

49) Barkham N, Keen HI, Coates LC, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. Arthritis Rheum 2009; 60: 946.

50) Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1147.

51) ASAS Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score http://www.asasgroup.org/research.php?id=01 (Accessed on May 11, 2013).

52) Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J,Braun J The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis ResTher 2008; 10(5): R104.

53) Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B, et al. Assessment in AS' international working group; European League Against Rheumatism. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis Ann Rheum Dis 2006; 65(4): 442-52.

54) Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2011;4(1): 70-77

55) Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 205-12.

56) Toussirot E, Wending D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. Drugs 1998;56(2):225-40.

57) Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum 2008; 58: 929.

58) Maksymowych WP. Tedavi. Özgöçmen S, editör. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler. 1. Baskı. İstanbul; Veri Medikal Yayıncılık; 2008. s.154-86.

59) Wanders A, Van Der Heijde D, Landewe R,Behier JM, Calin A, Olever I. Nonsteroidal antiinflammatory drug reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005;52(6): 1756-65.

60) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloartropathy: a randomized double blind, placebo controlled study. Arthritis Rheum. 1995; 38: 618.

61) Kruithof E, Van den Bosch F, Baeten D, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti- TNF alpha monoclonal antibody in patients with active spondyloartropathy: one year follow up. Ann Rheum Dis. 2002; 61: 207.

62) Zochlin J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R,Collantes E, Davis JC, Dijkmans B et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006; 65(4): 442-52.

63) Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003; 62(9):817-24.

64) Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Ortega-Marzo H, Paul S, Rogers F, Somerville M et al. BSR guidelines for prescribing TNF-α blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. Oxford Rheumatooogy 2005; 44(7): 939-47.

65) McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2007; 11: 1.

66) Coates LC, Cawkwell LS, Ng NWF, Bennet AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Real life experience confirms sustained response to long term biologics and switching in ankylosing spondylitis. Rheumatology 2008; 47(6): 897-900.

67) Braun J, Brandt J, Listing J, et al: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliksimab: A randomized controlled multicenter trial. Lancet 2002: 359: 1187-1193.

68) Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of tree infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloartropathy: an open pilot study. Ann Rheum Dis. 2000; 59; 428.

69) D'Agostino M, Breban M, Said- Nahal R. Refractory inflammatory heel pain in spondyloarthropathy. A significant response to infliximab documented by ultrasound. Arthritis Rheum Dis. 2002; 46: 840

70) Marzo-Ortega H Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment enthesal pathology in resistant spondyloarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. Arthritis Rheum Dis. 2001; 44; 2112.

71) Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford) 2005; 44: 1483.

72) Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropaties. Rheum Dis Clin North Am. 1992;18: 187-202.

73) Olivieri. Undifferentiated seronegative spondyloarthropathy in females. Br J Rheumatol.1996; 35: 395-398.

74) Brandt J, Bollow M, Haberle J, et al. Studying patients with inflammatory back pain and arthritis of the lower limbs clinically and by magnetic resonance imaging: many but not all patients with sakroiliitis have spondyloarthropathy. Rheumatology(Oxford).1999;38: 832 836.

75) Khan MA Thoughts concerning the early diagnosis of ankylosing spondylitis and related diseases. Clin Exp Rheumatol 2002; 20 (Suppl.28): 6-10.

76) Pacheco-Tena C, Zhang X, Stone M, Burgos-Vargas R, Inman RD. Innate immunity in host-microbial interactions: Beyond B27 in the spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2002; 14: 373–82.

77) Olivieri I, Padula A, Pierro A, Favaro L, Oranges GS, Ferri S. Late onset undifferentiated seronegative spondyloarthropathy. J Rheumatol 1995; 22: 899–903.

78) Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, et al. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. J Rheumatol 2010; 37: 1195.

79) Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. Arthritis Rheum 2012; 64: 1388.

80) Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropaties. Rheum Dis Clin North Am. 1998; 24: 697-735.

81) Braun J, Bollow M, Eggens U, Konig H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and

advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. Arthritis Rheum. 1994; 37: 1039-1045.

82) Braun J, van der Heijde D. Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. Best Pract res clin Rheumatol. 2002; 16: 573-604.

83) Dougados M, vam der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al.: Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 1995; 38: 618–27.

84) Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al.: Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthropathy: an open pilot study. Ann Rheum Dis 2000; 59: 428–33.

85) Brandt J, Haibel H, Reddig J, Sieper J, Braun J. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. J Rheumatol 2002; 29: 118-22.

86) Braun J, Brandt J, Listing J, Rudwaleit M, and Sieper J. Biologic therapies in the spondyloarthritis: new opportunities, new challenges. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 394 407.

87) Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis. 2013 Jun;72(6):815-22. doi: 10. 1136/annrheumdis- 2012- 201766.

88) Belachew DA, Sandu N, Schaller B, Guta Z.Ankylosing spondylitis in sub-SaharanAfrica. Postgrad Med J. 2009; 85(1005): 353-357.

89) Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A,Mielants H, de Vlam K, Lenaerts J, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in Daily rheumatology practice. Ann Rheum Dis 2007; 66(8): 1072-7.

90) Sieper J, Braun J, Rudwailet M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis 2002; 61 Suppl 3:iii8-18.

91) Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA, ed. Rheumatology. St Louis: Mosby; 1994.Section 6; 16. 1–10.

92) Spencer DG, Sturrock RD, Buchanan WW. Ankylosing spondylitis: yesterday and today. Med Hist 1980; 24: 60-9.

93) Collantes E, Zarco P, Muñoz E, et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 1309.

94) Oliveri I, Tubergen A, Salvarani C, Linden S. Seronegative spondyloarthritdes. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(5): 723-39.

95) Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. Rheumatology 2008; 47(2): 132-7.

96) Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Rheumatology, Hochberg MC et al (eds), Mosby, 2003. p. 1153-9.

97) Hajjaj-Hassouni N, Burgos-Vargas R. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22 (4): 709-23.

98) Johnsen K, Gran JT, Dale K, Husby G. The prevalence of ankylosing spondylitis among Norwegian Samis (Lapps). J Rheumatol. 1992; 19: 1591-4.

99) Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 1431-5.

100) Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, et al. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. American Journal of Human Genetics 2001; 68(4): 918–26.

101) Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. Annals of the Rheumatic Diseases 2000; 59(11):883-6.

102) Reveille JD, Sims AM, Danoy P, Evans DM, Leo P, Pointon JJ, et al. Genomewi de as sociation study of ankylosing spondylitis identifies non-MHC susceptibility loci. Nat Genet 2010; 42(2): 123-7.

103) Wellcome Trust Case Control C, Australo-Anglo-American Spondylitis C, Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. Nature Genetics 2007; 39(11): 1329-37.

104) Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984; 27: 361.

105) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, 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: 777.

106) Poddubnyy D, Sieper J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis: how fast and how clinically meaningful? Curr Opin Rheumatol 2012; 24: 363.

107) Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, Van der Heijde, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004; 63(11): 1438-44.

108) Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. Arthritis Res Ther 2009; 11: 208

109) Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004; 63: 665.

110) Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2009; 36: 801.

111) Haibel H, Sieper J. Editorial review: how early should ankylosing spondylitis be treated with a tumor necrosis factor-blocker? Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 388.

112) Woodward LJ, Kam PCA. Ankylosing Spondylitis. Recent developments and anesthetic implications. Anesthesia 2009; 64(5): 540-8.

113) Bachman F, Nast A, Sterry W, Philipp S. Safety and efficacy of the tumor necrosis factor antagonists. Seminars in Cutaneus Medicine and Surgery. 2010; 29(1): 35-47.

114) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF targeted therapies: analysis of 233 cases. Medicine 2007; 86(4): 242-51.

115) Vossenaar, E. R. Zendman, A. J. van Venrooij, W. J. & Pruijn, G. J. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. Bioessays 25, 1106–1118 (2003).

116) Kroot EJJA, de jong BAW, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FHJ, van't Hof M, van de Putte LBA, van Rijswijk MH, van Venrooij WJ, van Riel PLCM. The prognostik value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43: 1831-1835.

117) Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-spesific autoantibodies. J Clin İnvest 1998; 101: 273-281.

118) Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M, Dalbon P, Sebbag M, Vincent C, Simon M, Senshu T, Mason-Bessiere C, Jolivet-Reynaud C, Jolivet M, Serre G. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis-assosiated antiflaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. J İmmunol 1999; 162: 585-594.

119) Nienhuis RLF, Mandena EA. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. Ann Rheum Dis 1964; 23: 302–305.

120) Hoet, RM., Van Venrooij, WJ. The antiperinuclear factor and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. In Rheumatoid Arthritis Edited by Smolen J, Kalden J & Maini RN Berlin: Springer Verlag; 1992.pp. 299–318.

121) Young BJ,. Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ and Hamblin TJ, Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. BMJ 2(1979), pp. 97-99.

122) Sebbag M, Simon M, Vincent C, Mason BC, Girbal E, Durieux JJ et al.,The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin İnvest 1995; 95: 2672-2679.

123) Hoet RM and van Venrooij WJ, The antiperinuclear factor (APF) and antikeratin antibodies (AKA) in rheumatoid arthritis. In: Smolen J, Kalden JR and Maini RN, Editors, Rheumatoid arthritis, Springer-Verlag, Berlin (1992),pp. 299-318.

124) Gan SQ, McBride OW, Idler WW, Nedialka M, Steinert PM. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. Biochemistry 1990; 29: 9423-9440.

125) Van Beers, J. J. B. C., Zendman, A. J. W., van Venrooij, W. J. & Pruijn, G. J. M. in From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmune Diseases: Relevance of Autoantibodies: Report on the 8th Dresden Symposium on Autoantibodies held in Dresden on September 12–15, 2007.Ch. 7 (eds Conrad, K. et al.) 378–388 (Pabst Science Publishers, Lengerich, 2007).

126) Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedeveld FC, van Venrooij WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrulinated peptide. Arthritis Rheum 2000; 43: 155-163.

127) Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res. 2002; 4: 87-93.

128) Hiemstra HS, Benckhuijsen WE, Amons R, Rapp W and Drijfhout JW, A new hybrid resin for stepwise screening of peptide libraries combined with single bead Wdman sequencing. J Pept Sci 1998; 4: 282-288.

129) de Koster HS, Amons R, Benckhuijsen WE, Feijlbrief M, Schellekens GA and Drijfhout JW, The use of dedicated peptide libraries permits the discovery of high affinity binding peptides. J İmmunol Methods 1995; 187: 179-188.

130) van Boekel MA, de Jong BA, Drijfhout JW, de Koning PE, van Delft J and van Venrooij WJ, Selection of diagnostic marker peptides for autoimmune diseases using syntetic peptide libraries. İn: K.Conrad, R.L.Humbel, M.Muerer, Y.Shoenfeld and E.M.Tan, Editors, Autoantigens and autoantibodies: diagnostic tools and clues to understanding autoimmunity. Report on the 5th Dresden symposium on autoantibodies, Pabst Science Publishers, Lengerich (2000), pp. 140-145.

131) Van Venrooij WJ, Hazesand JM, Visser H, Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. Neth J Med 2002; 60: 383-388.

132) Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Haxworth J, Yarboro C, Smolen JS, Steiner G, Rosen A, Zhang C, Menard HA, Zhou ZJ, Palosuo T, van Venrooij WJ, Wilder RL, Klippel JH, Schumacher Jr HR, El-Gabalawy HS: Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. Arthritis Res 2000; 2: 236-243.

133) Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. Clin Chem 2001; 47: 1089–1093.

134) Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes, JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early? A prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum. 2002; 46: 357-65.

135) Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, Kafkova J, Gatterova J, Pesakova V, Ruzickova S. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003 May; 62(5): 427-30.

136) van Jaarsveld CHM, ter Borg EJ, Jacobs JWG, Schellekens GA, Gmelig-Meyling FHJ, van Booma-Frankfort C, de Jong BAW, van Venrooij WJ, Bijlsma JWJ. The prognostic value of the antiperi-nuclear factor, anticitrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999;17: 689–697.

137) Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2006; 65: 845.

138) Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2010; 152: 456.

139) Nijenhuis S, Zendman AJ, Vossenaar ER, et al. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. Clin Chim Acta 2004; 350:17.

140) Pruijn GJ, Wiik A, van Venrooij WJ. The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2010; 12: 203.

141) Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2007; 146:797.

142) Fabien N, Olsson NO, Goetz J, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34: 40.

143) Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1110.

144) Wood AM, de Pablo P, Buckley CD, et al. Smoke exposure as a determinant of autoantibody titre in α_1-antitrypsin deficiency and COPD. Eur Respir J 2011; 37: 32.

145) Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, et al. The detecting and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2009; 18: 713.

146) Chan MT, Owen P, Dunphy J, et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2008; 35: 77.

147) Kakumanu P, Sobel ES, Narain S, et al. Citrulline dependence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus as a marker of deforming/erosive arthritis. J Rheumatol 2009; 36: 2682.

148) Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. Arthritis Res Ther 2008; 10:R51.

149) Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, et al. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2005; 32: 511.

150) Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1110.

151) Kakumanu P, Yamagata H, Sobel ES, et al. Patients with pulmonary tuberculosis are frequently positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, but their sera also react with unmodified arginine-containing peptide. Arthritis Rheum 2008; 58: 1576.

152) Mori S, Naito H, Ohtani S, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for rheumatoid arthritis in patients with active lung tuberculosis. Clin Rheumatol 2009; 28: 277.

153) Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis 2003; 62: 120.

154) Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater

radiological progression. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1744.

155) Finckh A, Liang MH. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis: bayes clears the haze. Ann Intern Med 2007; 146:816.

156) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. (September 2010). "2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative". Ann. Rheum. Dis. 69 (9): 1580–8. doi:10. 1136/ard.2010. 138461. PMID 20699241.

157) Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. Ann Rheum Dis 2010; 69: 337.

158) Esen Kasapoglu Gunal, Fatma Oguz Sarvan, Sevil Kamali, Ahmet Gul, Murat Inanc, Mahmut Carin, Meral Konice, Orhan Aral, Lale Ocal. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. Joint Bone Spine 75 (2008) 299- 302

159) Roussou E, Sultana S. Early spondyloarthritis in multiracial society: differences between gender, race, and disease subgroups with regard to first symptom at presentation, main problem that the disease is causing to patients, and employment status. Rheumatol Int 2011. doi: 10. 1007/s00296-010-1680-2.

160) Bodur H, Ataman S, Buğdayci DS, et al; Türkiye Romatizma Araştirma ve Savaş Derneği [TRASD] (Turkish League Against Rheumatism) Ankylosing Spondylitis [AS] Study Group. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. Rheumatol Int 32: 169-176, 2012.

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

162) Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. Clin Rheumatol 2008; 27(4): 457-62.

163) Bodur H, Ataman S, Akbulut L, Evcik D, Kavuncu V, Kaya T, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2008; 27(9): 1119-25.

164) Kim Tae-Hwan ve ark. Undifferentiated Spondyloarthropathy in Korea. J Korean Med Sci 2002; 17: 71-4.

165) Erten S, Kucuksahin O, Sahin A, Altunoglu A, Akyol M, Koca C. Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. Intern Med. 2013; 52(3): 339-44.

166) El Mansouri L, Bahiri R, Abourazzak FE, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Two distinct patterns of ankylosing spondylitis in Moroccan patients. Rheumatol Int 2009; 29(12): 1423-9.

167) Nazarinia MA, Ghaffarpasand F, Heiran HR, Habibagahi Z. Pattern of ankylosing spondylitis in an Iranian population of 98 patients. Mod Rheumatol 2009; 19(3): 309-15.

168) Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Marques- Neto JF, Samara AM. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. Clin Rheumatol. 2001; 20: 201-6.

169) Flores D, Marquez J, Garza M, Espinoza LR. Reactive arthritis: newer developments. Rheum Dis Clin N Am 2003; 29: 37-59.

170) Toivanen A. Reactive arthritis and Reiter's syndrome: history and clinical features. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. Rheumatology, 2nd ed. Mosby, 1998; 2:6.11.1-6.11.8.

171) Aggarwal A, Misra R, Chandrasekhar S, Prasad KN, Dayal R, Ayyagari A. Is undifferentiated seronegative spondyloarthropathy a forme fruste of reactive arthritis? Br J Rheumatol 1997; 36: 1001-4.

172) Baron M, Zendel I. HLA-B27 testing in ankylosing spondylitis: an analysis of the pretesting as sumptions. J Rheumatol 1989; 16(5): 631-6.

173) Van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibody, a marker for the early detection of rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Sci 2008;1143:268-85.

174) Orozco C, Olsen NJ. Identification of patients with early rheumatoid arthritis: challenges and future directions. Clin Dev Immunol 2006; 13(2-4): 295-7.

175) Ioan-Facsinay A, Willemze A, Robinson DB, Peschken CA, Markland J, vander Woude D, et al. Marked differences infine specificity and isotype usage of the anti-citrullinated protein antibody in health and disease. Arthritis Rheum 2008; 58(10): 3000-8.

176) Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Ozturk M.A, Kiraz S, Ertenli İ, Calguneri M. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 75 (2008) 291- 294.