



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DİYARBAKIR GAZİ YAŞARGİL SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

RA VE AS TANILI YENİ ANTİ TNF-ALFA TEDAVİ BAŞLANAN
HASTALARIN 1. AY VE 3. AY HASTALIK AKTİVİTE SKORLARI İLE
BECK ANKSİYETE SKALASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şükran AKİN

DİYARBAKIR-2023



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DİYARBAKIR GAZİ YAŞARGİL SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

RA VE AS TANILI YENİ ANTİ TNF-ALFA BAŞLANAN HASTALARIN
1. AY VE 3. AY HASTALIK AKTİVİTE SKORLARI İLE BECK
ANKSİYETE SKALASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şükran AKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Lutfi AKYOL

DİYARBAKIR-2023

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimi aldığım süre boyunca mesleki gelişimimde emeği olan saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Cengiz DEMİR, Doç. Dr. Eşref ARAÇ, Doç. Dr. İhsan SOLMAZ, Doç. Dr. Ramazan DANIŞ, Doç. Dr. Nazım EKİN, Doç. Dr. Halit DİRİ , Doç. Dr. Enver YÜKSEL ,Prof. Dr. Şafak KAYA , Doç. Dr. Berat EBİK ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Lütfi AKYOL hocama;

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım değerli asistan arkadaşlarım özellikle eşkıdemlerimden Dr. Rengin ESEN, Dr. Emrah KAÇAR ve Dr Zeynep KUTLU' ya, başta Uz. Dr. Süleyman ÖZÇAYLAK ve Uz. Dr. Serdar YILDIRIM olmak üzere tüm uzman hekimler ve çok değerli hemşire arkadaşlarım ile diğer klinik çalışanlarına, tüm tez süreci boyunca desteğini esirgemeyen meslektaşım değerli arkadaşım Dr. Necla GÜNGÖRLER 'e;

Her zaman destekçim olan ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan değerli annem Hava AKİN ile babam Musa AKİN ve tüm kardeşlerime, derin özlemi ile hayatıma devam ettiğim güzel kadın babaannem Mevlüde AKİN 'e;

Tüm zorlu süreçlerİ kolaylaştırmak için desteğini eksik etmeyen ve iyi zamanları daha güzel hale getiren çok kıymetli dostum Berivan MATYAR'a ;

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi en içten dileklerle sunarım.

Dr. Şükran AKİN

Diyarbakır, 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET.....	viii
İNGİLİZCE ÖZET	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR.....	53

TABLÖLAR

sayfa

Tablo 1: 2010 Amerikan Romatoloji Birliği Romatoid

Artrit Sınıflama Kriterleri..... 23

Tablo 2: ASAS SpA Tanı Kriterleri..... 31

Tablo 3: DSM-5 Anksiyete Tanı Kriterleri..... 34

Tablo 4: Beck Anksiyete Ölçeği 36

Tablo 5: Hastaların Beck Anksiyete Ölçeği Skorlarının Gruplar Arası

Karşılaştırılması ve Zaman Göre Değişimine Yönelik Bulgular..... 39

Tablo 6: AS Hastalarının BASDAİ Skorlarının Gruplar Arası

Karşılaştırılması ve Zaman Göre Değişimine Yönelik Bulgular..... 41

Tablo 7: RA Hastalarının DAS28 Skorlarının Gruplar

Arası Karşılaştırılması ve Zaman Göre Değişimine Yönelik Bulgular..... 42

Tablo 8: Kontrol ve Hasta Grubunda Yer Alan Hastaların 1.Ay ve 3.Ay Beck Anksiyete Ölçeği Skorları..... 43

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil-1: Anti TNF-alfa İlaçların Etki Mekanizması.....	5
Şekil 2: Hastaların TNF Kullanımı ile 1.Ay ve 3.Ay Beck Anksiyete Ölçeği Skoru Üzerindeki Ortak Etki Grafiği.....	40
Şekil 3: AS Hastalarının TNF Kullanımı ile 1. Ay ve 3.Ay BASDAİ Skoru Üzerindeki Ortak Etki Grafiği.....	42
Şekil 4:RA Hastalarının TNF Kullanımı ile 1.Ay ve 3.Ay DAS-28 Skoru Üzerindeki Ortak Etki Grafiği	43
Şekil 5.: AS Tanılı Hastalarının TNF Kullanımı İle 1.Ay Ve 3.Ay Beck Anksiyete Ölçeği Üzerindeki Ortak Etki Grafiği.....	45
Şekil 6: Romatoid Artrit Tanılı Hastalarının TNF Kullanımı İle 1.Ay Ve 3.Ay Beck Anksiyete Ölçeği Üzerindeki Ortak Etki Grafiği.....	45
Şekil 7:Hasta ve Kontrol Grubunun Tanılarına Göre Beck Anksiyete Ölçeği Skorları.....	46

KISALTMALAR

ASAS : Assessment of Spondyloarthritis International Society (Uluslararası Spondiloartropati Değerlendirme Topluluğu)

AS: Ankilozan Spondilit

BASDAİ: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

BAÖ: Beck Anksiyete Ölçeği

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

DAS28: Disease Activity Score 28

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

csDMARD: Conventional Synthetic Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs

HLA :Human Leucocyte Antigen

IFG: İnterferon Gama

IG: İmüminoglobulin

IL: interlökin

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

MAB: Monoklonol Antikor

RA: RA

RANKL :Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör-b Ligand

RF : Romatoid Faktör

PIF : Proksimal İnterfalangeal Eklem

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SpA :Spondiloartropati

SİE :Sakroiliak Eklem

TGF: Transforming Growth Factor

TNF: Tümör Nekroz Faktör

ÖZET

Giriş ve Amaç: AS ve RA etyolojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal hastalıklardır. AS ve RA hastalarında hastalık aktivitesine göre hastaların anksiyete seviyeleri değişebilmektedir. Bu da tedavi kararlarını etkilemektedir. Bu çalışmada RA ve AS tanılı ilk kez Anti TNF-alfa tedavisi alacak hastalar ile Anti TNF-alfa tedavi almayan hastalar arasında hastalık aktivitesiyle anksiyete seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2022-2023 yılları arasında SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları -Romatoloji polikliniğine başvuran, 2010 ACR kriterlerine göre RA tanısı konulan 10 erkek, 33 kadın hasta, ASAS kriterlerine göre AS tanısı konulan 40 erkek, 21 kadın hasta alındı. Hastalar Anti TNF-alfa tedavitedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Anti TNF-alfa tedavitedavi almayan grup kontrol grubu olarak kabul edildi.

Hasta grubu; AS kolu için, NSAİİ (non-steroid anti-inflamatuvar ilaç) dirençli ilk kez anti-TNF-alfa tedavi alacak olan hastalar, RA kolu için ise daha önce en az üç ay csDMARD (conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs) almış dirençli hastalar olarak kabul edildi. Kontrol grubuna ise Anti TNF-alfa tedavive/veya biyolojik tedavi almayan 20 AS (erkek/kadın:11/9) hastası ve 30 RA (erkek/kadın:4/26) hastası alındı. Anti TNF-alfa tedavi alan hastaların 1. ve 3. ay hastalık aktivite skorları ile Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) skorları karşılaştırıldı. Hastalık aktivitesini değerlendirmede AS için BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) skoru, RA için DAS28 (Disease Activity Score 28) skoru kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubunun BAÖ skor ortalamaları 1.ayda ($21,74 \pm 10,78$) ve 3.ayda ($6,70 \pm 5,42$) ($p<0,05$), kontrol grubunun BAÖ skor ortalamaları ise 1.ayda ($12,22 \pm 5,61$) ve 3.ayda ($4,72 \pm 3,23$)($p <0.05$) idi . Hasta ve kontrol gurubu arasında BAÖ skor ortalamaları 1. ve 3. ay için karşılaştırıldığında, Anti TNF-alfa alan hasta grubunda anlamlı bir düşüş vardı($p<0.05$).

Hasta grubuna kendi içinde baktığımızda, AS hastalarının BAÖ skorlarının ortalaması 1. ayda $22,98 \pm 11,15$, 3. ayda $6,78 \pm 5,49$ ($p < 0.05$), iken RA hastalarının BAÖ skorlarının ortalaması 1. ayda $17,85 \pm 8,78$, 3. ayda $6,46 \pm 5,38$ idi ($p < 0.05$).

Kontrol grubunda AS hastalarının BAÖ skoru ortalaması 1. ayda $12,25 \pm 4,87$, 3. ayda $4,45 \pm 2,28$ idi ($p < 0.05$), RA hastalarının ise 1 ay BAÖ ortalama skoru $12,20 \pm 6,14$, 3. ayda $4,90 \pm 3,75$ idi ($p < 0.05$).

Anti TNF-alfa alan ve almayan, RA ve AS hastalarının kendi arasında 1. ve 3. ay BAÖ skor ortalamaları karşılaştırıldığında, 1. Ayda anlamlı bir düşüş varken ($p < 0.05$) 3. ay da bu düşüş anlamlılığını yitirmiştir ($p > 0.05$). Hastalık aktivite skorlarına bakıldığında, beklenildiği üzere Anti TNF-alfa alan RA hastalarında DAS-28 skoru, AS hastalarında BASDAİ skoru kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda, anti-inflamatuvar tedavilerle anksiyete şikayetlerinin gerilediği ve bu gerilemenin anti TNF-alfa tedavi alanlarda NSAİİ ve/veya csDMARD tedavi alanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. RA ve AS'nin hastalık aktivite skorlarının düşmesiyle paralel olarak , hastaların psikolojik şikayetlerinin de azaldığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Anti TNF-alfa, Beck Anksiyete Ölçeği, Romatoid Artrit, Ankilozan Spondilit, BASDAİ, DAS-28

ABSTRACT

Introduction and aim: Ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA) are systemic, chronic and inflammatory rheumatic diseases of unknown etiology. Anxiety levels of patients with AS and RA may vary depending on disease activity. This affects treatment decisions. In this study, we aimed to compare disease activity and anxiety levels between patients diagnosed with RA and AS who would receive Anti-TNF-alpha treatment for the first time and patients who did not receive Anti-TNF-alpha treatment.

Materials and methods: Our study included 10 male and 33 female patients who were diagnosed with RA according to the 2010 ACR criteria, and 40 male and 21 female patients who were diagnosed with AS according to the ASAS criteria, who applied to the Internal Medicine - Rheumatology outpatient clinic of SBU Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital between 2022 and 2023. Patients were divided into two groups: those receiving anti-TNF-alpha treatment and those not receiving anti-TNF-alpha treatment. The group that did not receive anti-TNF-alpha treatment was considered as the control group.

Patient group; For the AS arm, patients who are NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) resistant and who will receive anti-TNF-alpha treatment for the first time, and for the RA arm, patients who are resistant to csDMARD (conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs) for at least three months before. were accepted as patients. The control group included 20 AS (male/female: 11/9) patients and 30 RA (male/female: 4/26) patients who did not receive anti-TNF-alpha treatment and/or biological treatment. The 1st and 3rd month disease activity scores and Beck Anxiety Scale (BAI) scores of patients receiving TNF-alpha blocker treatment were compared. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) score was used for AS and DAS28 (Disease Activity Score 28) score was used for RA to evaluate disease activity.

Results: The BAI score averages of the patient group were (21.74 ± 10.78) at the 1st month and (6.70 ± 5.42) at the 3rd month ($p < 0.05$), while the BAI score averages of the control group were (12, 12) at the 1st month. 22 ± 5.61) and (4.72 ± 3.23) at 3 months ($p < 0.05$). When the BAI score averages were compared between the patient and control groups for the 1st and 3rd months, there was a significant decrease in the patient group receiving TNF-alpha blockers ($p < 0.05$).

When we look at the patient group within itself, the average BAI scores of AS patients were 22.98 ± 11.15 in the 1st month and 6.78 ± 5.49 ($p < 0.05$) in the 3rd month, while the average BAI scores of RA patients were 17.85 ± 17.85 in the 1st month. 8.78 was 6.46 ± 5.38 in the 3rd month ($p < 0.05$).

In the control group, the mean BAI score of AS patients was 12.25 ± 4.87 in the 1st month and 4.45 ± 2.28 in the 3rd month ($p < 0.05$), while the mean BAI score of RA patients was 12.20 ± 6.14 in the 1st month. was 4.90 ± 3.75 in the 3rd month ($p < 0.05$).

When the 1st and 3rd month BAI score averages were compared between RA and AS patients who received and did not receive TNF-alpha blockers, there was a significant decrease in the 1st month ($p < 0.05$) and this decrease was not significant in the 3rd month ($p > 0.05$). . Considering the disease activity scores, as expected, the DAS-28 score in RA patients receiving TNF-alpha blockers and the BASDAI score in AS patients were lower than the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, it was observed that anxiety complaints regressed with anti-inflammatory treatments, and this regression was greater in those receiving TNF-alpha-blocker treatment than in those receiving NSAID and/or csDMARD treatment. In parallel with the decrease in the disease activity scores of RA and AS, the psychological complaints of the patients also decreased.

Key words: Anti TNF-alpha, beck anxiety scale, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, BASDAI, DAS-28

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa), temel olarak monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen, ancak belirli koşullarda T-lenfosit, nötrofil, mast hücresi, fibroblast ve endotel hücrelerinin de üretimine katkı sağlayabilen bir glikoproteindir. Doku hasarı veya fiziksel stres sonrasında kanda ilk tespit edilebilen sitokin olan TNF-alfa, birçok otoimmün hastalıkta inflamasyonun başlangıcında ve devamında önemli rol oynayan özelliklere sahiptir(1).sentez ve salınımını başlatan çeşitli uyanlar vardır ve en başlıcası lipopolisakkaritlerdir. Gram-pozitif bakteri, virüs, parazit, tümör hücreleri, immün kompleks oluşumu, kompleman sistem aktivasyonu, interlökin-2, interlökin-1 ve interferon-gama ve kendi salınımı ile sentez ve salınımın da artış sağlanmaktadır. Salınımı baskılayan ise prostaglandin ve interlökin-10 dur.(2)

TNF- alfa blokörleri infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumabtır. TNF-alfa inhibitörleri, RA, seronegatif spondiloartropatiler, sedef hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli inflamatuvar durumların tedavisinde önemli ilerlemeler sağlayan bir grup tedavi yöntemidir. TNF-alfa inhibitörleri, çeşitli türdeki sistemik inflamasyonu tedavi etmek için geleneksel olarak kullanılan spesifik olmayan immünosüpresif ajanlarla tamamen farklı bir hedefe odaklanan bir strateji sunar.

Romatoit artrit (RA), tam olarak nedeni bilinmeyen ve öncelikle sinovyal eklemi etkileyen kronik, sistemik bir inflamatuvar hastalıktır. Bu hastalık genellikle simetrik poliartrit şeklinde ortaya çıkar. RA kontrol altına alınamazsa, eklem deformasyonlarına ve kemik erozyonlarına neden olabilir. Bu deformasyonlar, eklem fonksiyonlarının kaybına ve fiziksel engelliliklere yol açabilir. Bu durumun hasta üzerinde psikolojik etkileri de olabilir. Fiziksel ve psikolojik etkiler sonucunda hastanın yaşam kalitesi ciddi şekilde bozulabilir. Tedavinin temel amacı, inflamasyonu mümkün olduğunca erken kontrol altına almak ve erozyon gelişimini engelleyerek fonksiyon kaybını önlemektir. Fonksiyon kaybının önlenmesi veya en aza indirilmesi için hastalara erken teşhis konulmalı, uygun şekilde tedavi edilmeli ve belirli aralıklarla tedaviye yanıt ve hastalık seyri takip edilmelidir.

Teşhis anında ve takipte hastanın semptomları, fonksiyonel durumu, etkilenen eklem sayısı, ekstaartiküler tutulumun varlığı, laboratuvar bulguları gözden geçirilmelidir. Hastalık aktivitesini değerlendiren reaktanlar olarak CRP ve ESR tek başına yeterli değildir ve hastalığın fonksiyonel ve psikolojik durumunu doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Bu nedenle, birçok farklı ölçek kullanılmaktadır. Bu ölçeklerin hastalık aktivitesini doğru bir şekilde yansıtmaması, kolay uygulanabilir olması, aktivitedeki değişimi tespit edebilmesi ve düşük, orta, yüksek ve

remisyon gibi farklı düzeylerde ayırım yapabilmesi önemlidir. En yaygın olarak kullanılan hastalık aktivite ölçekleri şunlardır: Disease activity score (DAS), DAS28-CRP, DAS28-ESR, Clinical disease activity index (CDAI), Simplified disease activity index (SDAI), Rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI), Multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ), Short form 36 (SF-36), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), Routine Assessment of Patient Index Data3 (RAPID3), Patient Activity Score (PAS), ve Patient Activity Score 2 (PAS2).

Aksiyal spondiloartrit omurgada potansiyel olarak sakatlayıcı bir iltihabi artrit türüdür. Genellikle kronik sırt ağrısı olarak kendini gösterir ve 45 yaşından önce ortaya çıkar. SpA genellikle çeşitli eklem ve çevresindeki yapıların iltihabi belirtileriyle ilişkilidir, bunlar sinovit ve entezit gibi özelliklerdir. Ayrıca, hastalık çeşitli eklem dışı belirtilerle de ilişkili olabilir; bunlar arasında üveit, sedef hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) yer alır. Hastalar genellikle insan lökosit antijeni (HLA) B27 genini taşır ve aktif inflamatuvar hastalığı olan hastalarda akut faz yanıtının arttığına dair kanıtlar bulunabilir.

SpA, belirli karakteristik biyobelirteçleri içermeyen gelişen bir tanıma sahip bir sendromdur. Bu sendrom, RA ve diyabet gibi diğer durumlarda bulunan özellikleri kapsayan bir dizi belirtiyi içerir. AS hastalarının düzenli olarak takip edilmesi, en iyi tedavi yaklaşımının belirlenmesi için önemlidir. Bunun için kliniklerde ölçüm araçları kullanılmaktadır. AS'deki hastalık aktivitesini değerlendirmek için en yaygın kullanılan araçlardan biri, kendi kendine uygulanan Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) anketidir.

Endişe ve evham genellikle uzun süreli olarak devam eden durumlarda ortaya çıkan bir rahatsızlıktır. Kişi, kontrol etmekte güçlük çeker ve sürekli olarak kötü şeyler olacağından endişe eder. Bu durum, okul, iş, aile, çevre, maddi durum gibi birçok farklı konuda ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, kişi huzursuzluk, sıkıntı, sinirlilik, dikkat dağınıklığı, uykusuzluk ve kalp çarpıntısı gibi belirtiler yaşar. Baş ağrıları, hazımsızlık sorunları ve irritabl bağırsak sendromu gibi fiziksel belirtiler de ortaya çıkabilir. Bu belirtiler en az 6 ay sürer. Anksiyeteyi ölçmede yaygın olarak kullanılan birçok ölçme aracı vardır. Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Depresyon Anksiyete ve Stres Ölçeği (DASS-42) bu ölçeklerin başında gelir.

Bu çalışmada amaç olarak RA ve AS tanılı hastalara Anti TNF-alfa başlanması ve takip eden 3. aydaki hastalık aktivite skorları ile beraber beç anksiyete skalasındaki değışiklerin ölçülmesi ve karşılaştırılması planlandı .

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ANTİ TNF-ALFA

2.1.1.T Hücre Alt Serileri ve Sitokinler

T yardımcı (Th) hücre alt grupları, sistemik inflamasyonun gelişimini ve devamını etkileyen belirli sitokinleri salgılar. Th hücreleri ve sitokinleri, bağışıklık sistemini farklı şekillerde etkileyen Th1 ve Th2 olarak adlandırılan iki genel alt gruba ayrılır. Th1 veya Th2 hücreleri tarafından üretilen sitokinler, sırasıyla diğer fenotipin fonksiyonunu inhibe eder. Bu nedenle, Th1 hücreleri üzerinde Th2 sitokinleri baskın hale gelirse, Th1 fonksiyonları inhibe edilir ve tersi durumda da geçerlidir. Bu dinamik denge, bağışıklık sisteminin düzgün çalışması için önemlidir(3). Th17 hücreleri ve düzenleyici T hücreleri (T reg) olarak adlandırılan ek hücre tipleri bulunmaktadır. Th17 hücreleri, bağışıklık sisteminin bir parçası olarak enfeksiyonlarla ve iltihaplanma durumlarıyla ilişkilendirilen bir hücre tipidir. Düzenleyici T hücreleri (T reg) ise vücudun bağışıklık sistemini dengelemek ve aşırı tahrip edici bağışıklık yanıtlarını kontrol altında tutmakla görevli olan hücrelerdir. Bu hücreler, immun homeostazın korunmasında önemli bir rol oynarlar.

Th1 lenfositleri, RA, sedef hastalığı, psoriatik artrit, akut allograft reddi, graft-versus-host hastalığı gibi çeşitli inflamatuvar yanıtlara katılımı olan bir hücre alt tipidir. Th1 hücreleri, interferon gama (IFNg), tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlekin (IL) 2 gibi proinflamatuvar araçları üretir. IFNg ve IL-2, ayrıca Th2 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe edebilir. Bu proinflamatuvar faktörler bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar.

Th2 hücrelerinin aktivasyonu, kronik graft-versus-host hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve sistemik skleroz gibi durumların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Th2 hücreleri tarafından üretilen bazı aracı maddeler arasında IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 bulunmaktadır. Aynı zamanda IL-4 ve IL-10, Th1 sitokin üretimini engelleyebilir. T hücrelerinin saf hallerinden farklılaşan Th17 hücreleri, antijene ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) beta, IL-6 ve IL-23 sinyallerine yanıt olarak farklılaşırlar(4). Th17 hücreleri, IL-17 adı verilen bir sitokin salgılar. Bu sitokin ise inflamasyonu, kıkırdak ve kemik metabolizmasını etkileyebilen diğer sitokinlerle birlikte çalışır(5). T regülatör hücreleri, diğer

T hücrelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu hücreler birçok romatizmal hastalığın yanı sıra dev hücreli arterit, polianjiitlis granülomatoz, RA, sistemik lupus eritematozus, spondiloartrit, Sjögren hastalığı gibi durumlarda kritik fonksiyonlara sahip olabilirler. T regülatör hücreleri, antijen ve TGF beta'nın etkisi altında farklılaşarak, IL-10 ve TGF beta yoluyla koruyucu bir işlevi gerçekleştirebilirler. Bu özellikleri sayesinde önemli bir rol oynamaktadırlar(6). Tüm bu eldeki gözlemlere dayanarak, anti-sitokin tedavisi olarak adlandırılan bir dizi terapötik ajan geliştirilmiştir.

2.1.2. Antiksitokin Yaklaşımları

Sitokinlerin efektör fonksiyonlarını in vivo düzeyde baskılamak veya inhibe etmek için üç genel yaklaşım kullanılmaktadır.

2.1.2.1. Çözünür reseptör antagonistleri

Çözünür reseptör antagonistleri, hücre yüzeyi reseptörünün kesik formlarıdır, yani transmembran ve intrasitoplazmik bölgeleri eksiktir. Bununla birlikte, bu moleküller, membrana bağlı tam uzunluktaki reseptörlerle benzer bir şekilde bağlanma afinitelerini korurlar. Örnek olarak, etanersept adında bir füzyon proteini kullanılabilir, bu protein insan IgG1'in Fc kısmına bağlı p75 TNF reseptöründen oluşur. Etanersept gibi çözünür reseptör molekülleri, serumdaki sitokinleri bağlar ve bu sayede sitokin hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşimini engeller. Çözünür füzyon proteinlerinin terapötik etkilerinden yararlanabilmek için, dolaşımda en az birkaç gün süreyle kalabilmeleri gerekmektedir. Etanersept, doğal çözünebilir reseptöre göre daha uzun bir yarı ömre sahiptir çünkü etanersept, IgG-Fc'ye sıkı bir şekilde bağlanır(7).

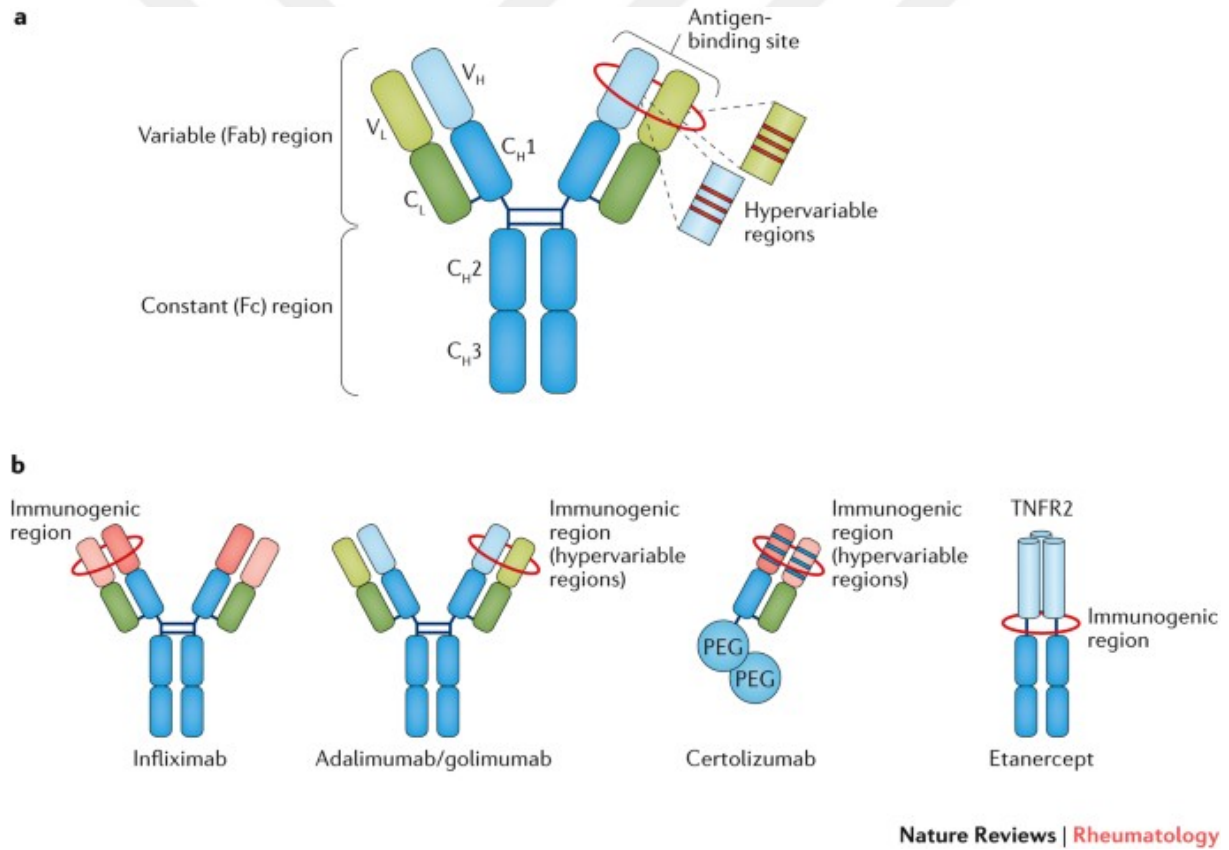
2.1.2.2 Sitokine veya bunların reseptörlerine karşı monoklonal antikorlar

Sitokin fonksiyonunun aşağı regülasyonuna yönelik ikinci yaklaşım, monoklonal antikorların (mAb'ler) kullanılmasıdır(8). mAb'ler çözünür reseptörlerle (örn. etanersept) karşılaştırıldığında, belirli bir sitokin için daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Bu sayede, mAb'ler aynı molekülü hedeflediğinde daha etkili olabilirler. Romatolojik hastalıkları tedavi etmek için kullanılan terapötik mAb'ler genellikle insan IgG1'in (bazen IgG4) Fc bölümünden ve kimerik, hümanize veya tamamen insan Fab parçalarından meydana gelir. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan mAb örnekleri şunlardır: infliksimab, adalimumab, ustekinumab, ve

secukinumabtır.. Ayrıca Fc bölümünü içermeyen, polietilen glikollenmiş (PEGlenmiş) bir Fab fragmanı olan sertolizumab gibi diğer terapötik antikorlar da geliştirilmiştir.

2.1.2.3 Hücre yüzeyi reseptör antagonist proteinleri

Rekombinant hücre yüzeyi reseptör antagonistleri, biyolojik olarak aktif olmayan proteinlerdir ve sitokine bağlanma yeteneği olan sitokinin membran reseptörü ile rekabet ederler(9). Romatizmal hastalıklarda hücre yüzeyi reseptör antagonistlerinin örnekleri, anakinra ve rilonasept gibi IL-1 reseptörünün rekombinant antagonistleridir. Ayrıca, brodalumab olarak bilinen bir anti-IL-17 reseptör antikoruna da bir reseptöre karşı kullanılan bir diğer mAb'dir. Reseptör antagonistlerinin etkili olabilmesi için hücre yüzeyindeki reseptörlerin yoğunluğunu bağlaması önemlidir. Bu etki için yüksek dozlarda antagonist kullanılabilir.



Şekil-1: TNF-alfa Blokörlerinin Etki Mekanizması

2.1.3 TNF-alfa İnhibisyonu

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünya çapında RA ve çeşitli romatizmal ve immün aracılı hastalıkların tedavisinde beş tane TNF inhibitörü bulunur. Bu inhibitörler şunlardır: Etanersept, Infliximab, Adalimumab, Sertolizumab ve Golimumab. Bu ilaçlar, birçok araştırma ve deneme dahil olmak üzere pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Bu ilaçlar RA, psoriatik artrit ve sedef hastalığı, spondiloartrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok farklı hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

2.1.3.1.Etanercept

Etanersept, çözünür bir p75 TNF reseptör füzyon proteinidir ve immünoglobulin G'nin Fc kısmına bağlı iki p75 TNF reseptöründen oluşur. Bu nedenle, bu ilaç iki değerlidir, yani bir etanersept molekülü iki TNF molekülünü bağlayabilir. Etanersept, deri altı enjeksiyon yoluyla haftada bir veya iki kez uygulanır. Etanersept, juvenil idiyopatik artrit, RA, psoriatik artrit, AS gibi çeşitli inflamatuvar artrit formlarıyla beraber diğer durumların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ancak etanersept, ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi durumların tedavisinde etkili değildir.

2.1.3.2.İnfliksımab

İnfliksımab, TNF'ye karşı etkili olan bir kimerik monoklonal antikor olarak bilinir. 'Kimerik' terimi, ilacın fare ve insan bileşenlerini içerdiğini ifade eder. İnfliksımab, molekülün antijene bağlanma kısmının farelere ait olan kappa zinciri değişken bölgesi ve ağır zincir değişken bölgesi ile insana ait olan sabit Fc alanını bir araya getirir. Bu ilaç, genellikle altı haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır ve etkili bir şekilde kullanıldığında stabilize bir duruma ulaşır. İnfliksımab, RA, AS, psoriatik artrit, crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi rahatsızlıkların tedavisinde başarılı sonuçlar sağlayan bir ilaçtır.

2.1.3.3.Adalilumab

Adalimumab, rekombinant tamamen insan mAb'si olup deri altından uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi genellikle iki haftada bir önerilmektedir ve infliximab ile karşılaştırıldığında daha az ilaç karşıtı antikor oluşum riskiyle ilişkilendirilebilir. Bu durum, adalimumab'ın tamamen insan yapısı nedeniyle gerçekleşmektedir. Adalimumab tedavisi sırasında, vücutta anti-ilac antikorları ortaya çıkar. Ancak bu antikorlar, aynı anda uygulanan metotreksat tedavisiyle azaltılabilir(10). Adalimumab, RA, sedef hastalığı, crohn hastalığı, pediatrik crohn hastalığı, ülseratif kolit, psoriatik artrit, hidradenitis suppurativa, AS,

poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve bulaşıcı olmayan orta, arka ve panüveite yönelik olarak kullanılabilir. Bu tedavi seçeneği, çeşitli hastalıkların tedavisinde onaylanmıştır.

2.1.3.4.Sertolizumab

Sertolizumab pegol, kimyasal olarak polietilen glikole bağlanmış bir hümanize anti TNF-alfa antikorü Fab' fragmanıdır. Bu ilaç, zarla ilişkili ve çözünebilen TNF-alfa'yı etkisiz hale getirir. Sertolizumab pegol, iki haftada bir deri altına enjeksiyon yaparak uygulanır ve bazı durumlarda idame tedavisi için dört haftalık dozlama aralıkları etkili olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Sertolizumab pegol resmi olarak crohn hastalığı ve RA yanı sıra psoriatik artrit ve AS tedavisi için onaylanmıştır. Ayrıca üveit ve ülseratif kolit tedavisinde de kullanılmıştır. Bu ilaç, diğer TNF-alfa inhibitörleri gibi dünya genelinde mevcuttur.

2.1.3.5.Golimumab

Golimumab, insan TNF-alfa proteininin etkilerini nötralize eden bir tür antikor olan insan IgG1 kappa mAb'dir. Bu ilaç, hem çözünür hem de zar üzerinde bulunan biyoaktif formlardaki TNF-alfa'ya bağlanır. Golimumab, deri altına aylık bir enjeksiyonla verilen bir tedavi seçeneğidir. Golimumab, RA, psoriatik artrit, AS ve ülseratif kolit hastalarında birçok ülkede mevcut olan bir tedavi seçeneğidir.

2.2.ROMATOİT ARTRİT

2.2.1.Tanım

RA, etiyojisi bilinmeyen bir hastalıktır ve simetrik, inflamatuvar, periferik bir poliartrit şeklinde kendini gösterir. Genellikle eklem tahribatına yol açarak kıkırdak ve kemik erozyonuna neden olur. Eğer tedavi edilmezse, fiziksel fonksiyon kaybı, günlük yaşam görevlerini yerine getirememe ve istihdamda zorluk gibi sorunlara yol açabilir. Ayrıca kontrolsüz iltihaplanma, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz ve bazı kanser türlerinin (örneğin lenfoma) daha yüksek riskiyle ilişkilendirilebilir. Bu nedenle tedavi önemlidir. Antiromatizmal ilaçlar (csDMARD'ler), erken tanı ve tedaviyle hastalıkta eklem hasarını ve sakatlığı önlemek için önemlidir. Ancak, hastalığı erken dönemde olan hastalarda, RA'dan başka inflamatuvar poliartrit türlerinden gelen eklem belirtilerini ayırt etmek genellikle zordur. Romatoid nodüller, eklem erozyonları ve diğer eklem dışı belirtiler gibi RA'nın daha belirgin belirtileri, genellikle hastalık uzun süredir devam eden ve kötü kontrol edilen durumlarda görülür ve ilk başvuruda sıklıkla bulunmazlar.

2.2.2. Epidemiyoloji

RA' nın nüfusun yaklaşık yüzde 0,24 ila 1'ini etkilediği ve kadınlarda erkeklerle karşılaştırıldığında iki kat daha yaygın olduğu tahmin edilmektedir. Bir dizi kötü uzun vadeli sonuç potansiyel olarak ortaya çıkabilir, ancak bunlar daha agresif tedavi stratejileri ve daha etkili ilaç tedavilerinin kullanılmasıyla bir dereceye kadar azaltılmıştır. Ancak RA'nın toplum üzerindeki mali yükü hala ciddidir. Küresel Hastalık Yüğü 2010 Çalışması'na göre, dünya çapında RA'nın prevalansının tahmini olarak yüzde 0,24 olduğu biliniyor(11). Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa ülkelerinde RA yaygınlığı tahminleri genellikle %0,5 ile 1 arasında ve diğer bölgelere göre daha yüksektir(12,13). RA, Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa ülkelerinde yaklaşık 100.000 kişi başına 40 görülme sıklığıyla tahmin edilen bir hastalıktır.

RA'nın yaygınlığı ve risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu da bu bölgelerde gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle, RA'nın epidemiyolojik tahminleri ve risk faktörleri hakkındaki bilgilerimizin çoğu bu popülasyonlardan elde edilmiştir. RA'nın insidansı ve prevalansı, Pima Yerli Amerikalıları gibi bazı popülasyonlarda diğer birçok grupta kıyaslandığında çok daha yüksektir. Bu popülasyonlarda, RA oranları genellikle diğer grupların 10 katı kadar yüksek seyretmektedir(14).

Kadınları daha fazla etkileyen bir hastalık olan RA'nın insidans ve prevalans oranları, erkeklere göre yaklaşık olarak iki kat daha yüksektir. Kadınlarda yaşamları boyunca RA geliştirme riski %3,6 iken, erkeklerde bu oran %1,7'dir(15).

Tanı konulduktan sonra, RA hastalarının yaklaşık %40'ı, 10 yıl içinde iş gücüne katılma engeli yaşamaktadırlar.(16). RA hastalarının yaşam kalitesi, genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha düşük fiziksel ve zihinsel sağlıkla ilişkilidir(17). RA hastalarının yaklaşık %25'ine kadarı, hastalığın başlangıcından sonraki 20 yıl içerisinde eklem replasmanı gerektirecektir(18).

RA tanılı hastada ayrıca kardiyovasküler hastalıklar(19), akciğer hastalıkları(20,21), psikiyatrik bozukluklar(22), osteoporoz kırıklar(23) ve bazı maligniteler (lenfoma, akciğer ve melanom dışı cilt kanserleri) gelişebilme oranı yüksektir. RA tanısı olan bireylerde, genel popülasyona kıyasla sağkalım oranı düşmektedir. RA, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları ve kanser gibi durumlar nedeniyle ölüm riskini arttırmaktadır. RA'nın prognozu csDMARD tedavilerinin daha erken başlatılması, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin

uygulanması ve etkili terapötik seçeneklerin çeşitlendirilmesi gibi tedavideki gelişmeler sayesinde önemli ölçüde iyileşmiştir(24,25).

2.2.3.Patogenezi

RA' nın kesin nedeni hala belirsiz olsa da, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucunda klinik semptomların başlamasından önce otoimmünite ile ilişkili adaptif yanıtlar tetiklenebilir. Bununla birlikte, RA'nın başlangıcında solunum yoluyla sigara dumanına maruz kalma gibi çeşitli çevresel tetikleyicilerin etkisi olabilir. Çevresel tetikleyiciler tarafından uyarılan peptidil arginin deiminazlar, arginini sitriline dönüştürerek peptitlerde değişiklik yapabilirler. Değiştirilmiş proteinler, antijen sunan hücreler (APC'ler) aracılığıyla işlendikten sonra dendritik hücreler (DC'ler) gibi hücrelere sunulur. Bu süreçler mukozal dokuların yanı sıra merkezi lenfoid organlarda da gerçekleşebilir ve değişiklik gösteren peptitlere karşı lokal ve sistemik antikor üretimine yol açabilir.

Anti-sitrülinlenmiş protein antikorları (ACPA'lar) ve sitokinler, RA semptomları ortaya çıkmadan önceki yıllarda yavaş yavaş dolaşımda artış gösterir. RA'ya neden olan sinovit olaylarının tam olarak nasıl meydana geldiği bilinmese de, muhtemelen bağışıklık komplekslerinin oluşumunu içeren ikinci bir darbeyi içerir. Bu darbe, sinoviyumda damar geçirgenliğini artırarak ve sinovyal hücreleri uyarak sinovite yol açabilir. Daha sonra, küçük moleküllü inflamasyon araçları, otoantikorlar, sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinler ve matriks metaloproteinazlar (MMP'ler) artrit başlatılmasına ve devam etmesine katkıda bulunur. Sinovyal inflamasyon ayrıca kıkırdak istilasına ve yok edilmesine neden olabilen agresif davranışlar sergileyebilen mezenkimal hücreleri aktive ederken, osteoklastlar da subkondral kemiğe zarar verebilir. RA'nın başlangıcından hemen sonra, eklem kıkırdağı ve kemikte geri dönüşümsüz kayıplar başlar. Erken müdahaleler, uzun vadeli sonuçları iyileştirebilir. Farklı altta yatan faktörlerin göreceli önemi, hastalığın gelişimiyle birlikte zamanla değişir ve hastalar arasında değişiklik gösterebilir.

2.2.3.1.Sinovyal patoloji

Normal durumda sinoviyum, kemik-kıkırdak arayüzünde iskelet dokularına bağlanan ve eklem kıkırdağının yüzeyine sızmayan ince bir zardır. Sinovyal membranda intima ve subintima bulunur. Sinovyal intima eklem boşluğuyla temas halindedir. Normalde bir ila üç hücre kalınlığında düzenlenmiş sinovyal astar hücrelerinden (SLC'ler) oluşur. Sinovyal eklem kapsülleri, SLC'leri içeren gevşek bir bağ dokusuyla bir araya gelir. Kılcal damarlar ve arteriyoller çoğunlukla SLC'lerin iç kısmında bulunurken, venüller eklem kapsülüne daha

yakındır. Eklem boşluğundan kapsüle doğru ilerledikçe bağ dokusu geçişi, gevşek bağ dokusundan yoğun bağ dokusuna sürekli bir şekilde değişir. Normal subintimal dokuda, hücrelerin çoğunluğu fibroblastlardan oluşur ve bazı makrofajlar bulunur. Ayrıca, zaman zaman adipositler, lenfositler ve mast hücreleri de görülebilir(26). RA, hastadan hastaya oldukça farklılık gösteren sinovitlere sahiptir. Bu sinovitler, çeşitli hücresel ve moleküler imzalar aracılığıyla hastalık fenotiplerinin potansiyel taksonomik sınıflandırıcıları olarak ortaya çıkar(27).

Sinovyal astar hücre hiperplazisi : RA, ayırt edici özelliği sinovyal astar hücre katmanının hiperplazisi olarak bilinir. Sinovyal astar hücre tabakası, normalde bir ila üç hücre kalınlığına sahipken RA'da 6 ila 10 hücre kalınlığına sahip olabilir. Ayrıca, tek tek hücrelerde hipertrofi görülebilir. Makrofaj benzeri hücrelerin sayısının artışı, hiperplazinin ana nedenidir(28).

Hücresel sızma: Sinovyal astar tabakasının derinliklerinde mononükleer hücresel sızıntılar mevcuttur. Bu sızıntılar, çoğunlukla makrofajlar ve lenfositlerden oluşan agregatlar şeklinde ortaya çıkar. CD4+ T hücreleri, düzensiz bir şekilde veya gruplar halinde dağılmış olarak ve kan damarlarına yakın bölgelerde yer alır. CD4+ ve CD45RO+ olarak belirginleşmiş hafıza T hücreleri, özellikle farklı gruplar arasında yer alan bölgelerde yaygın bir şekilde bulunurlar(29). Sinovyal dokulardaki şartlar, periferik kanda sınırlı çeşitlilikte bulunan T hücrelerinin değiştirilmiş bir havuzunun proinflamatuvar hücre olarak görev yapmasına müsaade edebilir(30). CD8+ hücreleri genellikle yaygın bir şekilde bulunur ve birçoğu, sinovyal proteinlerin aktive olmasında önemli bir enzim olan granzim K'yı üretir. Bu hücreler, sinovyal dokularda interferon-gamma ve TNF üretiminin ana kaynağıdır(31). Sinovyal dokudaki iltihaplı eklemlerde, agregatlar arasında ve içinde ve odaklarda, B lenfositleri ve immünoglobulin üreten plazma hücreleri bulunur.

Birçok plazma hücresi, sitrulinli proteinlere karşı antikorların yanı sıra romatoid faktör de üretir. Sitrülinasyon, kodlanmamış amino asit olan argininin peptidil-arginin deiminaz enzimleri tarafından sitriline dönüştürülmesiyle gerçekleşen bir translasyon sonrası protein modifikasyonudur. RA'dan etkilenen sinovyal dokudaki iltihaplı eklemlerde, protein sitrülasyonu tespit edilebilir.

RA'da hastalıktan sorumlu olduğu düşünülen diğer T hücresi fenotipleri, sinovyal mikro ortama yanıt olarak var olurlar, ancak hangilerinin etkili olduğu ve hangilerinin sadece seyirci olduğu konusunda henüz kesin bir bilgi bulunmamaktadır(32). Çok çekirdekli hücreler bazen SLC katmanında, bazen de astarın derinliklerinde yer alabilir. Bu hücreler iki farklı tipte

bulunur: makrofaj polikaryonları ve fibroblast benzeri morfolojiye sahip çok çekirdekli hücreler. Bu hücreler muhtemelen SLC'lerin birleşimi sonucu oluşurlar(33). Çok çekirdekli osteoklastlar RA'da yaygın olarak bulunurlar, ancak bu hücreler diğer artrit türlerinde de görülebilir. Bununla birlikte, bu çok çekirdekli hücrelerin biyolojik önemi ve oluşumunda rol oynayan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Öte yandan, gerçek çok çekirdekli osteoklastlar pannus-kemik arayüzünde lokalize olurlar.

RA'lı hastaların sinovyumunda başka hücre tipleri de bulunabilir. Örneğin, polimorfonükleer lökositler akut hastalık alevlenmelerinde bazen görülebilir. Ayrıca doğal öldürücü hücreler ve mast hücreleri de tanımlanmıştır. Mast hücreleri, inflamasyon ve eklem hasarı gibi durumlarda kıkırdak-pannus kavşağında etkili olabilir. Uzun süreli sabah tutukluğu nedeni ise sinovyumda biriken fibrinlerin düzgün bir şekilde parçalanmasının bozulmasına bağlı olarak nötrofillerle kaplı olmasından kaynaklanabilir. Dendritik hücreler, dinlenme halindeki T lenfositlerini aktive edebilme özelliğine sahiptir. Bu tür hücreler RA'nın sinovyal dokularda ve sıvılarında bulunabilir. CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2) yüzey molekülleri, etkili antijen sunumu için gerekli olan ortak uyarıcı moleküllerdir. RA'da T hücre kümelerindeki dendritik hücrelerde CD80/86'nın bulunması, bu hücrelerin romatoid eklem içinde antijen sunan hücreler olduğunu gösterir(33–35). Hipertrofik sinovyum, birçok kan damarı tarafından beslenir(36,37).

Anjiyonegz: Yeni kan damarlarının büyümesinin, inflamatuvar hücrelerin RA sinovyal dokusuna akışında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu durum ayrıca RA pannusunun büyümesinde de kritik bir faktördür.

Pannus: Kıkırdak ve kemik tahribatı, yerleşik RA'lı hastalarda önemli bir morbidite kaynağıdır. Bu tahribata neden olan yıkıcı süreç, sinovyal membrandan türetilen bir doku olan pannus tarafından yönetilir. Pannus dokusu, eklem kıkırdağının yüzeyine yapışır ve içinde bulunan hücreler, kıkırdağın hücre dışı matrisini bozan ve yok eden proteinazlar üretir(38). Elektron mikroskobu çalışmaları, pannusun sinovyal kaynaklı fibroblast benzeri hücrelerin kıkırdak yüzeyine doğru göç etmesiyle oluştuğunu göstermektedir. Bu fibroblast benzeri hücre tabakasının iç kısımlarında, makrofaj görünümüne sahip hücrelerin istilasıyla birlikte yıkım devam eder(39). Bu makrofaj benzeri hücreler ile kıkırdak yüzeyinde bulunan fibroblast benzeri hücreler arasındaki ilişki henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Zamanla, kan damarları ve diğer hücre tipleri pannusa doğru göç eder. Sonuç olarak, pannus adı verilen fibröz bir dokuya dönüşen pasif bir pannus oluşur.

Osteoklastlar aracılığıyla pannusun kemiklere yayılması gerçekleşir ve bu da RA hastalarında radyografik olarak karakteristik marjinal erozyonlara yol açar. Kıkırdak ve kemik hasarı, eklem dengesizliklerine, sakatlıklara ve sonunda fibröz ankilozlara yol açar. RA'da kemik rezorpsiyonuna neden olan çok çekirdekli hücreler, pannus-kemik arayüzünde bulunur ve tam osteoklast fenotipine sahiptir(40,41). Osteoklastogenezde, sinovyal T hücrelerinin rol oynadığı bilinmektedir. CD4 eksprese eden belirli bir T hücre alt kümesi, periferik kan mononükleer hücrelerinin osteoklastlara farklılaşmasına neden olan RANKL reseptör aktivatörünü içerir. Bu etki, osteoprotegerin (OPG) adı verilen bir protein tarafından inhibe edilir, çünkü OPG, RANKL'ye bağlanarak biyolojik etkisini engeller(42). Ancak, yapılan koşullu silme çalışmaları, sinovyal fibroblastların RA dokularında osteoklastogenez ve buna bağlı olarak eklem kemiği erozyonunu indüklemek için daha önemli bir RANKL kaynağı olduğunu göstermektedir.

2.2.4.Etyoloji

RA için yapılan epidemiyolojik ve ilgili çalışmalarda genetik, demografik, yaşam tarzı, çevresel ve fizyolojik risk faktörleri belirlenmiştir. Bununla birlikte, bu faktörlerin çoğu henüz kesin olarak doğrulanmamıştır ve etkileri küçük gibi görünmektedir.

2.2.4.1.Ailesel ve genetik risk faktörleri

İsveç merkezli bir vaka kontrol çalışmasına göre, RA'ın genetik kökeninin yaklaşık yüzde 40 olduğu tahmin edilmektedir(43). RA riski, ailede RA öyküsü olan bireylerde artmaktadır. Birinci derece akrabalarda (örneğin, anne, baba, kardeş gibi), RA riski üç kat daha yüksek oranlara sahiptir. İkinci derece akrabalarda (büyükanne, büyükbaba, teyze, amca gibi), ise iki kat daha yüksek oranlara sahiptir. Yani, ailesinde RA öyküsü olan bireylerde, RA riski artmaktadır.

2.2.4.1.Genetik

RA için beyaz popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda, 100'den fazla risk lokusu tespit edilmiştir. Yani, bu çalışmalarda RA ile ilişkilendirilen 100'den fazla genetik lokus bulunmuştur. Bu risk lokusları, RA'nın gelişimiyle ilişkili olabilecek genetik farklılıkları temsil etmektedir(44). İnsanlarda RA için en güçlü genetik yatkınlık geni, HLA-DRB1 bölgesinde yer alan lökosit antijenidir. Bu bölgede, 70 ila 74 pozisyonlarındaki belirli bir amino asit dizisi olan "paylaşılan epitoplar", RA için tutarlı bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Daha fazla çalışma, HLA-DRB1 bölgesindeki 11, 71 ve 74. amino asit pozisyonlarına dayanan 16 HLA-DRB1

haplotipi tanımlamıştır. Bu haplotipler, paylaşılan epitop durumundan daha iyi bir şekilde RA riskini ve hastalığın seyrini tahmin edebilir(45,46). RA gelişimini etkileyen çeşitli genetik bölgeler vardır, HLA-DRB1 bölgesi dışında. Bu bölgeler arasında PTPN22 (protein tirozin fosfataz N22), STAT4, TRAF1-C5, PADI4 ve CTLA4 bulunur(47).

2.2.4.2.Demografik risk faktörleri

RA ile ilişkili demografik faktörler arasında ileri yaş, kadın cinsiyet, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa kökenleri ile birlikte seçilmiş daha küçük etnik gruplar ve daha düşük sosyoekonomik durum bulunur. RA genellikle orta yaşlı ve yaşlı insanlarda daha sık görülür, özellikle 65 ila 80 yaş arasında insidans oranları en yüksektir(48,49).

Kadınlarda RA'nın görülme oranları, erkeklerle karşılaştırıldığında neredeyse iki kat daha yüksektir(50). Ayrıca, hastalığın ortaya çıkışı cinsiyete göre değişebilir; erkeklerde eklemler dışında deri altı nodüller ve interstisyel akciğer hastalığı gibi eklem dışı belirtiler gelişme ihtimali daha yüksektir(51). RA, dünya genelinde en yaygın olarak Avustralya, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika bölgelerinde görülürken, doğu ve güneydoğu Asya ile Kuzey Afrika ve Orta Doğu bölgelerinde ise daha az yaygındır(51). Pima gibi Yerli Amerikalı gruplar arasında ise gözlemlenen RA oranları en yüksektir(52). Sosyoekonomik durumu ve eğitim düzeyi düşük olan bireylerde, yüksek riskli RA vakalarının daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir(53,54).

2.2.4.3.Yaşam tarzı faktörleri

Sigara içmek, kötü beslenme kalitesi, obezite ve fiziksel hareketsizlik, RA riskini artırabilecek yaşam tarzı faktörleridir. Sigara içmek, RA için en güçlü bilinen yaşam tarzı veya çevresel risk faktörüdür(55). Sigara içiminin RA ile olan ilişkisi, doza bağımlıdır ve özellikle seropozitif RA ile daha yakından ilişkilidir. Ayrıca, sigara içimi, paylaşılan epitop alellerinin varlığıyla etkileşime geçebilir(56–58). Orta düzeyde alkol tüketimi, bazı kohort çalışmalarında, ancak üzerinde anlaşılmaya varılmayan diğer çalışmalarda, düşük riskli RA ile ilişkilendirilmiştir(56,59,60). Diyet ve RA riski arasında yapılan gözlemsel çalışmalarda sonuçlar belirsiz kalmıştır. Ancak, daha sağlıklı bir diyet tercih edilip, balık tüketimine ve uzun zincirli n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin alımına dikkat edilmesi, RA riskinin bir miktar daha düşük olabileceğiyle ilişkilendirilebilir(61,62). D vitamini alımı ile RA riski arasında ters ilişki vardır ancak bu konudaki veriler çelişkilidir(63,64). Daha yüksek fiziksel aktivite düzeyleri, daha düşük RA riski ile ilişkili olabilir, ancak bu durum tutarlı bir şekilde

gözlemlenmemiştir(65,66). Bazı gözlemsel çalışmalar obezitenin RA için bir risk faktörü olduğunu ileri sürmektedir. Emzirme, RA riskinin azalmasıyla ilişkilendirilirken, doğum sayısı ve oral kontraseptif kullanımı RA riskiyle anlamlı bir ilişki göstermemektedir(67,68).

2.2.4.4.Çevresel risk faktörleri

RA riskinin artmasına neden olan çevresel risk faktörleri arasında özellikle ağız mukozasında ve akciğerde sürekli inflamasyon, mikrobiyal dengesizlik ve bakteriyel ile viral enfeksiyonlar, ayrıca solunum yoluyla maruz kalma gibi faktörler bulunmaktadır. RA hastalarında, mukoza bölgelerindeki disbiyoz (diş eti, bağırsak ve uzaktaki hava yolu mikrobiyal dengesizlik) frekansı, normal bireylere göre daha sık görülmektedir(69,70). Viral enfeksiyonlar, RA'ya tetikleyici olabilme ihtimali olan birçok hastalıkla ilişkilendirilebilir. Bunlara poliartrit, parvovirüs B19, hepatit B ve C ile kızamıkçık da dahildir. RA patogenezinde suçlanan enfeksiyöz ajanlardan biri Epstein–Barr virüstür. Bu nedenle, viral enfeksiyonların RA'nın tetikleyicileri olabileceği düşünülmektedir. Mycoplasma pneumoniae, Proteus mirabilis ve Escherichia coli'ye karşı, RA'da daha yüksek serolojik yanıtların olduğu bildirilmiştir(71,72).

2.2.4.5.Mesleki maruziyet ve inhalanlar

Havadaki inhalanlara maruz kalan mesleklerde, özellikle erkeklerde RA riskini artırdığı bulunmuştur(73,74). Konutların trafik yakınlığı, daha yüksek RA riskiyle ilişkilendirilmiştir(75,76).

2.2.4.6.Psikolojik etkenler ve diğer faktörler

Travma sonrası stres bozukluğu olan bireylerin RA geliştirme riskinin arttığına dair bir görüş mevcuttur, çünkü stresin bağışıklık sistemini düzensizleştirdiği düşünülür ve bu görüşü destekleyen bulgular bulunmuştur(77,78). HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olarak bilinen statinlerin RA riskini etkileyip etkilemediği konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda daha yüksek RA riski rapor edilirken, diğer çalışmalarda ise daha düşük RA riski bildirilmiştir(79,80)

2.2.5.Klinik

RA genellikle birçok eklemi etkileyen bir hastalıktır ve genellikle yavaş bir şekilde başlar. Ancak bazı hastalar da ani başlangıçlı, aralıklı veya tek bir eklemden görülen hastalık şekilleriyle

karşılaşabilirler. RA semptomları, hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve mesleki faaliyetlerini etkileyebilir. Ayrıca, hastalığı 60 yaşından sonra başlayanlarda sistemik semptomlar da görülebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde poliartritin ani başlangıcı, yoğun kas ağrısı, yorgunluk, hafif ateş, kilo kaybı ve depresyon gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Nadiren nodüller veya episklerit gibi eklem dışı bulgular da mevcut olabilir.

Klasik RA vakalarında, hastalığın başlangıcı genellikle yavaş ve belirtiler hafif seyretmektedir. Ağrı, sertlik ve birden fazla eklemde şişlik, tipik semptomlardır(81). Artritin erken döneminde, parmakların MCP ve PIP eklemleri, başparmakların interfalangeal eklemleri, bilekler ve ayak parmaklarının MTP eklemleri gibi bölgeler genellikle etkilenir. Aynı şekilde, dirsekler, omuzlar, ayak bilekleri ve dizler gibi üst ve alt ekstremitelerin diğer sinovyal eklemleri de yaygın olarak artrit ile ilişkilendirilir(82,83). Sabah sertliği, aktif RA hastalarının paylaştığı bir özelliktir. Bu durum, yatakta uzun süre kaldıktan sonra veya bir pozisyonda çok uzun süre durduktan sonra vücudun her iki tarafını da etkileyen ve hareket ederken yavaşlama veya zorluk yaşanan eklem hareketlerini içerir(84).Epizodik olan RA başlangıcı, bazı hastalarda gözlenir. Bu durumda, bir veya daha fazla eklem bölgesi saatlerce veya günlerce etkilenebilir. Ardından semptomsuz dönemler gelir ve bu dönemler günlerce hatta aylarca sürebilir. Bu tipik epizodik desene "palindromik romatizma" denir.

Palindromik romatizması olan hastalar, RA'nın tipik kalıcı sunumu olan hastalarla benzer genetik risk faktörlerine sahiptir. Ayrıca bazı HLA alellerinin taşınmasında da benzer doz etkisi sergilerler(85). Monoartrit, genellikle el bileği, diz, omuz, kalça veya ayak bileği gibi büyük bir eklemde görülen ve tek bir eklemi etkileyen kalıcı artrit türüdür. Bu durum, RA'in tek belirtisi olabilir veya poliartritik hastalığın başlangıcının habercisi olabilir. Monoartrit bazen eklem travması gibi açık bir tetikleyici olayla ilişkilendirilir. Hastalığın ilerlemesi durumunda, monoartrit ile poliartrit arasındaki süre birkaç gün ile birkaç hafta kadar uzayabilir.

RA, çoğu hastada sonuç olarak periferik eklemleri etkiler. Aksiyel ve santral eklemlerin tutulumu ise daha az yaygındır; hastaların %20 ila %50'sinde görülebilir. Bu tür tutulumlar boynun arka kısmıyla atlantoaksiyel eklemleri, akromioklaviküler, sternoklaviküler, temporomandibular ve krikaritenoid eklemleri, omuzlar ve kalçaları içerebilir(86). Nadiren lomber omurgada faset eklem sinoviti görülebilir. Eklem tutulumunda simetriklik karakteristik bir özelliktir, ancak hastalığın erken dönemlerinde bu belirgin olmayabilir. Hastalığın şiddeti ve buna bağlı olarak ortaya çıkan deformite bazen belirgin bir şekilde asimetrik olabilir. Bu durum, baskın bir ekstremitedeki aşırı kullanıma bağlı olarak eklemlerde artan yapısal hasara veya bir ekstremitedeki eklem korumasına atfedilebilecek nörolojik bir hastalık sonucu olabilir.

MCP) ve MTP eklemlerde sıkışma hassasiyeti ve bu bölgelerdeki sinovyumun kalınlaşması, RA'nın tipik özelliklerindendir.

Karpal tünel sendromuyla başvuran hastaların yüzde 1 ila 5'inde, etkilenen hastalarda genellikle ilk üç parmakta ve dördüncü parmağın radyal tarafında disestezi (uyuşma ve karıncalanma hissi) ve kas zayıflığı ortaya çıkar. Sıklıkla pozitif bir tinel veya phalen belirtisi görülür.

RA kronik hale geldiğinde, eklem deformitelerinin karakteristik özellikleri ortaya çıkar. Bu bulgular, MCP subluksasyonu, ulnar sapma veya "ulnar kayma", kuğu boynu ve parmaklarda yaka çiçeği deformiteleri ve elin ekstansör bölmesindeki tendonların belirginliği olarak adlandırılan "yay teli" işaretini içerir. Bazı durumlarda, hastalarda ekstansör tendon kopması meydana gelebilir ve genellikle her iki elin başparmaklarını veya küçük/yüzük parmaklarını etkiler. Romatoid vaskülitli hastalarda, tırnaklar ve parmak uçları dijital enfarktüs belirtileri sergileyebilir.

Dirsek, hem erken hem de geç hastalıkta ekstansiyon kaybıyla sıklıkla etkilenir. Efüzyon veya sinovit, radius başı ile olekranon arasında bir çıkıntı olarak tespit edilebilir. Dördüncü ve beşinci parmaklarda disestezi ile birlikte ulnar sinirin kompresif nöropatisi dirsek sinovitinden kaynaklanabilir. Olekranon bursiti de yaygındır. Kıkırdak ve kemiğin aşınması nedeniyle eklemde tahribat meydana gelebilir. Dirseğin ekstansör yüzeyi deri altı romatoid nodüllerin en sık görüldüğü bölgedir. Bunlar tanısal ve prognostik önemleri açısından her zaman görsel olarak incelenmeli ve elle muayene edilmelidir.

Glenohumeral eklemdaki hastalık, kapsülite benzer şekilde ağırlı hareket kısıtlamasına yol açabilir ve "donmuş" omuz gelişimine neden olabilir. Bu durum genellikle hastanın etkilenen omzun üzerine yattığında ortaya çıkan ağrı ile birlikte hareket açıklığının belirgin bir şekilde kısıtlanmasıyla kendini gösterir. Rotator manşet yaralanmaları da yaygın olarak görülebilir. Efüzyonlar nadiren oluşur, ancak meydana geldiğinde, humerus başının önünde klavikulanın altında bir çöküntü olarak ortaya çıkabilir.

Alt ekstremit eklemlerinde sıklıkla tutulma görülen bir durumda, özellikle ön ayak ve ayak bilekleri etkilenebilir. Bunun yanı sıra dizler ve kalçalar da etkilenebilir, ancak kalça tutulumu daha şiddetli veya uzun süreli hastalıkta ortaya çıkabilir. Dizdeki sinovit, popliteal (Baker) kistlerin oluşumuna neden olabilir. Aşındırıcı hasar, ayak parmaklarının yanal kaymasına ve metatars başlarının aşağıya kaymasına yol açarak 'cock-up' deformitesine yol açar. Topuk ağrısı, retrokalkaneal bursit veya tarsal tünel sendromuyla ilişkili olabilir. Tarsal tünel

sendromu, ayak parmaklarında hissizlik veya karıncalanma gibi belirtilerle ortaya çıkabilir. Bu sendrom, ultrason muayenesi ile teşhis edilebilir ve lokal enjeksiyon veya cerrahi serbestleştirme gibi tedavilerle başarılı bir şekilde yönetilebilir.

Dizdeki RA , bir dizi değişikliğe neden olabilir. Sinoviyal kalınlaşma kolayca fark edilebilir ve suprapatellar girinti, patella etrafında yayılmasına sebep olur. Efüzyon dizin sıkça etkilendiği bir özelliktir ve patella üzerine yapılan bir dokunuşla ortaya çıkarılabilir. Hareket kısıtlılığı, özellikle fleksiyonda, sıkça gözlenen bir fiziksel bulgudur. Kontrol edilmeyen diz sinoviti, bağ gevşekliğiyle sonuçlanan deformiteler ve kuadriseps atrofisine yol açabilir. Femoral kondillerin ve tibial platonun erozyonu da genu varus veya genu valgus ile sonuçlanabilir. RA hastalarında popliteal fossa bölgesinde baker kistleri oluşabilir. Rüptüre olmuş baker kistleri, derin ven trombozu veya akut tromboflebit gibi durumlarla karışabileceği için klinik olarak önemlidir(87). Baker kisti düşünüldüğünde, artrit öyküsü, sabah sertliği, ele gelen tıkalı venöz kordun bulunmaması ve dizin arka kısmının altında görülen ödem gibi belirtiler göz önünde bulundurulabilir. Ultrasonografi genellikle sağlam veya rüptüre olmuş baker kistlerini tespit etmek için kullanılır ve bunlar manyetik rezonans görüntüleme ile kolayca görüntülenebilir. Tarihsel olarak, rüptüre olmuş baker kistlerinin gösterilmesinde genellikle artrografi kullanılmıştır. Bununla birlikte, MRI kullanımı da oldukça yaygın hale gelmiştir.

Kalça hastalığı genellikle köklü bir hastalıkla ilişkilidir ve genellikle kasık, uyluk veya bel ağrısı, ayağa kalkma veya hareket sırasında dizde ağrı gibi belirtilerle kendini gösterir. Ayrıca, kalça hareketlerinde kısıtlamalar da olabilir ve bacağın yuvarlanması veya kalçanın dönmesi hissedilebilir. Uyluğun yan tarafında ağrı olması ise trokanterik bursiti düşündürülebilir.

Servikal omurga tutulumu, RA'da uzun süredir devam eden hastalıkta nadir olan bir durumdur. Bu tutulumda, torakolomber omurga ve sakroiliak eklemlere göre daha yaygın bir tutulma meydana gelir. Boyun ağrısı ve sertlik en sık görülen belirtilerdir. Ancak, servikal omurganın eklemlerini etkileyen RA, önemli klinik sonuçlara neden olabilir. Uzun süre devam eden hastalık subluksasyona yol açabilir ve bu da boyun ağrısı, sertlik, eklem sertliği ve radiküler ağrı gibi semptomlara sebep olabilir. Eğer subluksasyon omurilik üzerinde baskı oluşturursa, uzun yol tutulumuna bağlı olarak hiperrefleksi veya Babinski refleksinde ayak parmaklarının yukarı kalkması gibi belirtiler ortaya çıkabilir.

RA'lı hastaların yaklaşık %30'unda, indirekt laringoskopi ile tespit edilebilen krikoaritenoid eklem tutulumu bulunmaktadır. İleri görüntüleme teknikleri kullanıldığında bu prevalans daha da artabilmektedir. Örneğin, 1984 yılında yapılan bir çalışmada 45 ROM hastası

incelenmiş ve laringoskopi ile %32'sinde, bilgisayarlı tomografi (BT) ile ise %54'ünde laringeal tutulum saptanmıştır(88). Semptomlar arasında ses kısıklığı ve nefes almada zorluk gibi belirtiler yer alabilir.

Bazı hastalar, poliartrit başlamadan aylar önce ortaya çıkan kalıcı eklem dışı semptomlarla ilgili şikayetlerde bulunurlar. Bu semptomlar arasında genel ağrı, sertlik, çift taraflı karpal tünel sendromu belirtileri, kilo kaybı, depresyon ve yorgunluk (miyaljik ensefalomiyelit/kronik yorgunluk sendromu) yer almaktadır.RA'lı hastaların yaklaşık %40'ında, eklemler dışındaki kas ve iskelet sistemi (örneğin, kemik ve kaslar) ile eklem dışı organların (örneğin, deri, gözler, akciğerler, kalp ve diğerleri) etkilenebilir. Ayrıca, hastalar nadiren eklem dışı hastalık belirtileriyle artrit olmadan kliniğe başvurabilirler.

2.2.6.Laboratuvar

RA'lı hastalarda, sistemik ve intraartiküler inflamasyonun varlığını ve otoimmün bozukluğun özelliklerini yansıtan bir dizi anormallik bulunur. Bu anormallikler arasında inflamatuvar eklem sıvısı, kronik inflamasyon anemisi, romatoid faktör (RF) ve anti-sitruilasyon peptit/protein antikörlerinin (ACPA) varlığı yer alır. Ayrıca, bu faktörler hastalık aktivitesinin derecesiyle ilişkilidir ve akut faz yanıtının kanıtını oluşturur.

2.2.6.1.Sinovyal sıvı

Eklemleri etkileyen sinovyal sıvı muayenesi, genellikle inflamatuvar bir efüzyonda tipik olarak 1500 ila 25.000/mm³ arasında olan lökosit sayısının polimorfonükleer hücrelerin baskınlığıyla karakterize edildiği bir testtir(89). Bir hastalık aktif olduğunda, hücre sayıları 25.000'in üzerine çıkabilir. Ancak, 25.000'in üzerindeki seviyeler, klinisyeni eşlik eden enfeksiyon riskinin arttığı konusunda uyarabilir. Bu nedenle, klinisyen bu yüksek seviyelerin eşlik eden enfeksiyon riskini göz önünde bulundurmalıdır(90,91). RA'da sinovyal sıvıdaki ek bulgular, kan seviyelerinde görülen yüksek C3 ve C4 kompleman seviyelerinin aksine düşük olabilir. Bununla birlikte, geçmişte RA'daki sinovyal sıvının glukoz düzeylerinin kan şekeri ölçümleriyle karşılaştırıldığında düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, klinik uygulamada bu tür testlerin yararlı olmadığı bulunmuştur.

2.2.6.2.Hematolojik bulgular

Kronik inflamatuvar anemi, trombositoz ve nadiren hafif bölgelerde yüksek lökosit sayısı gibi hematolojik anormallikler, aktif hastalıkla ilişkili olarak yaygın olarak görülür. Bunun yanı sıra, lenfoproliferatif hastalıklar arasında hodgkin dışı lenfoma riski de artar. Felty sendromu,

nötropeni ve splenomegali ile birlikte görülürken, büyük granüler lenfosit lösemisi ise oldukça nadir durumlardır.

2.2.6.3.Otoantikorlar

RA hastalarının yaklaşık %75 ila 80'inde RF, ACPA veya her ikisi pozitif olarak test edilir. Bu tür antikorlara ve RA'ya sahip hastalar "seropozitif RA" olarak tanımlanır ve antikorların tanısal, terapötik ve prognostik etkileri vardır. Ayrıca, hastaların yaklaşık dörtte biri ila üçte biri antinükleer antikorlara da sahiptir. RA'da translayon sonrası modifiye edilmiş proteinlere karşı diğer otoantikor yanıtları da görülebilir, ancak bu otoantikorların klinik faydası henüz belirlenmemiştir.

2.2.6.4.Akut faz yanıtı

Aktif hastalığı olan bireylerde, ESR ve CRP seviyesi gibi akut faz yanıtının ölçümleri genellikle artar. Belirli bir hastada ise bu yükselme derecesi hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Ancak bazen hafif hastalık aktivitesi olan bireylerde bu tür anormallikler olmadan da görülebilir.

2.2.7.Görüntüleme

RA'lı hastalarda, el ve ayakların düz radyografileri kullanılarak değerlendirilen eklem aralığının daralması ve kemik erozyonları gibi radyografik değişiklikler sık görülür. Bu değişiklikler genellikle hastalığın ilk birkaç ayında başlayan sinovit ile zaman içinde belirgin hale gelir. Kıkırdak ve kemik erozyonları RA'nın temel özellikleri arasındadır; ancak, bazı diğer inflamatuvar ve gut artropatisi formlarında da ortaya çıkabilirler. Bu nedenle, bu radyolojik bulgular tek başına RA tanısı koymak için yeterli değildir.

2.2.7.1.Direk eklem grafisi

Aktif hastalığı olan hastalarda, etkilenen eklemlerde ilerleyici radyografik değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler arasında periartiküler osteopeni, eklem aralığı daralması ve kemik erozyonları yer alır. Hastalığın erken döneminde, düz radyografiler genellikle normal sonuç verir ve erken değişiklikler yalnızca yumuşak doku şişmesi ve periartiküler osteopeniyle sınırlı olabilir. Erozyonların düz radyografi ile tespit edilebilmesi için, kemik korteksini aşındırmış olan erozyonların eklem kenarları etrafında görünmesi gerekir. 1980'lerin sonları ve 1990'ların başlarında yapılan çalışmalarda, metakarpofalangeal ve PIP eklemlerdeki erozyonların düz radyografi ile yüzde 15 ila 30 oranında tespit edildiği bulunmuştur. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, hastalığın ikinci yılının sonunda kümülatif erozyon insidansı yüzde

90 olarak bulunmuştur hastalar arasında(92,93). Bazı hastalarda, erozyonlar ilk olarak ulnar stiloidde veya MTP eklemlerde ortaya çıkabilir. Eklem aralığında daralma da görülebilir. Erken evre RA hastalarında radyografik kanıtlar genellikle dominant elde, dominant olmayan elden daha belirgin olabilir(94). Ayrıca, eklem hasarındaki benzer asimetri uzun süredir hemiplejik hastalarda da gözlemlenmektedir(95).

2.2.7.2.Manyetik rezonans görüntüleme

Radyografiden daha hassas bir teknik olan radyografik MRI, kemik erozyonlarını tanımlamak için kullanılır. Erken artriti olan bir gruptaki 55 hastada yapılan bir karşılaştırma, MRI'nin düz radyografiye göre MCP ve PIP eklemlerinde yedi kat daha fazla erozyon tespit ettiğini gösterdi. Bu sonuçlar oldukça dikkat çekici(96). MRI, düz filmlerle mümkün olanın ötesinde kemik erozyonlarını hastalığın seyrinde daha erken tespit edebilir(97). Örnek olarak, semptomları sadece dört aydır süren hastaların yaklaşık %45'inde MRI ile tespit edilebilen erozyonların olduğu bulunmuştur(98). T1 ağırlıklı görüntülerde kemik iliğinden gelen sinyalin azalması ve gadolinyum verilmesiyle iliğin daha belirgin hale gelmesi, kemik iliği ödemi olarak yorumlanır. MRI'da kemik iliği ödeminin varlığı, erozyonlu hastalık gelişiminin bir habercisi olarak değerlendirilir(99). Benzer şekilde, erken RA da ayak bileği MRI duyarlılığı artışının da kaydedildiği görülmüştür(100). Bu bulgular oldukça önemlidir ve ilerleyen tedavi sürecine yönlendirici olabilir. MRI kullanarak, hipertrofik sinovyal doku miktarını belirlemek ve tahmin etmek de mümkündür.

2.2.7.3.Ultranografi

Ultrasonografi, inflamasyon derecesini ve inflamasyonlu dokunun hacmini tahmin etmek için hassas bir görüntüleme yöntemidir. 29 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, renkli doppler ultrasonografi ve kontrastlı MRI'nın doğrudan karşılaştırılması, el ve bilek eklemlerinde inflamasyonun varlığı veya yokluğu konusunda %75 uyum olduğunu gösterdi(101). Her iki görüntüleme yöntemi de fiziksel muayenede inflamasyonun hassas veya şişmiş özelliklerini tespit etmede yetersiz kaldı. Bu bulguların klinik önemi henüz belirlenmemiştir. Ayrıca, ultrasonografi erken dönemde etkilenebilecek MTP eklemlerini değerlendirmek için kullanılabilir.

2.2.8.Tanı

RA eklem şikayetleri veya genel sistemik şikayetlerle başlayabilir. Sistemik belirtiler arasında halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı ve yaygın eklem ağrısı yer alır. Bu hastalığın başlangıcı genellikle sinsidir. Başlangıçta sadece bir eklemden sorun olabilir, ancak daha sonra diğer eklem tutulumlarıyla birlikte tipik poliartrit tablosu ortaya çıkabilir. Sabahları hissedilen eklem sertliğinin nedeni, eklem içinde biriken sıvının neden olduğu ödemdir. Vasküler ve lenfatik sistem, bir saat veya daha uzun sürede bu sıvıyı emerek eklemdeki ödemi giderir. RA da ağrının karakteri önemli bir belirleyicidir. Ağrı genellikle uzun istirahat sonrası ve sabahları daha yoğundur ve genellikle eklem tutukluğu gibi bir saatten uzun süren bir durumla birlikte ortaya çıkar. Mekanik ağrıda ise tutukluk nadiren veya neredeyse hiç olmaz, ağrı aktiviteyle artar ve istirahat ile azalır. RA'da ise ağrı aktiviteyle azalırken uzun süreli istirahat ardından artar. Hasta hikayesi genellikle 6 haftadan daha uzundur. Önemli eklem bulguları arasında şişlik ve hassasiyet vardır. Yerel ısı artışı da görülebilir, ancak kızarıklık nadir görülür. Eğer kızarıklık ve ısı artışı bir arada ise, septik artrit veya gut hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir ve septik artrit dışlanmalıdır.

Eklem tutulumu genellikle simetrik olup en sık olarak elin ve ayakların küçük eklemlerini, el bileğini ve orta parmağı etkileyebilir. Daha ileri aşamalarda büyük eklemler de etkilenebilir. Eklem muayenesinde şişme, pasif hareketlerle veya sıkıştırmalarla hassasiyet ve ağrı varsa aktif inflamasyon düşünülmelidir. Romatoid faktör ve siklik sitruline protein (cylic citrullinated peptide) antikoru (anti-CCP) pozitifliği, tanı koymak için yeterli olmasa da tanıyı desteklemeye yardımcı olabilir. RA şüphesi olan hastalarda RF ve anti-CCP testleri yapılmalıdır. Her iki testin de pozitif çıkması durumunda, tanının doğruluk payı daha da yüksektir. RA hastalarında CRP ve ESR seviyeleri genellikle yüksek olur. Negatif anti nükleer antikor sonuçları, sistemik lupus eritematozus ve diğer sistemik romatizmal hastalıkları dışlamada faydalı olabilir, ancak RA hastalarının üçte birinde pozitif çıkabilirler, bu detayın göz ardı edilmemesi önemlidir. Hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ürik asit düzeyi, tam idrar tetkiki ve eklem sıvı analizleri, RA tanısı için rutin olarak kullanılmaz. Ancak, teşhisin belirsiz olduğu durumlarda, klinik kararları desteklemek için bu testlerden yararlanılabilir. Görüntüleme yöntemleri de RA tanısında rutin olarak kullanılmaz, ancak karakteristik eklem erozyonlarının görülmesi, tanıyı desteklemektedir.

Sonuç olarak, RA tanısı için şu özellikler dikkate alınır: 3 veya daha fazla inflamatuvar eklem tutulumu, pozitif RF ve/veya anti-CCP test sonuçları, yüksek CRP ve/veya ESR seviyeleri, semptomların en az 6 hafta boyunca devam etmesi ve diğer alternatif tanıların dışlanması. Amerikan Romatoloji Birliği ve Romatizma Karşıtı Avrupa Ligi (European League

Against Rheumatism / EULAR), klinik çalışmalarda ve epidemiyolojik çalışmalarda yol gösterici olması amacıyla, RA sınıflandırma kriterlerindeki parametreleri açıklamıştır(102). Özellikle 1987 yılı öncesinde, RA ile ilgili yapılan klinik, epidemiyolojik ve ilaç çalışmalarında, kriterlerin açıklanmadan önce 1987 ARB (American Rheumatism Association) kriterleri kullanılmaktaydı. Bu kriterler, RA tanısı için yedi kriterden oluşuyordu ve dördünün pozitif olması gerekiyordu. Bu kriterler inflamatuvar artrit, inflamatuvar olmayan artrit ile ayırmak için belirli bir etkinlik gösterse de, erken evre RA'yı tanımlamada duyarlı değildi. Ayrıca, romatoid nodül ve radyolojik değişikliklere dayanan kriterler, erken evre hastalıkta genellikle görülmediği için hastalar arasında ayırım yapmada daha az kullanılıydı.



A. Eklem Tutulumları	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya tek başına)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu ile birlikte veya tek başına)	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5

C. Akut faz reaktanları(sınıflandırma için en az bir sonuç gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Anormal CRP veya anormal ESR	1

D. Belirtilen Süresi	
< 6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

B. Seroloji (sınıflandırma için en az bir sonuç gereklidir)	
Negatif RF veya negatif ACPA	0
Düşük titrede pozitif RF veya düşük titrede pozitif ACPA	2
Yüksek titrede pozitif RF veya yüksek titrede pozitif ACPA	3

Tablo 1: 2010 Amerikan Romatoloji Birliği RA Sınıflama Kriterleri

2.2.9.Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi tedavi sürecinde oldukça önemlidir. Mevcut araştırmalar ve klinik uygulamalar için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir, bu

ölçekler hastalık aktivitesini doğru bir şekilde yansıtmalı, klinikte kolay uygulanabilir olmalı, aktivitedeki değişimlere duyarlı olmalı ve düşük, orta, yüksek ve remisyon gibi farklı aktivite seviyelerini iyi bir şekilde ayırt edebilmelidir. Bu şekilde hastaların tedavi yanıtlarının izlenmesi ve fonksiyon kaybının en aza indirilmesi amacına daha iyi ulaşılabilir. DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3, PAS, PAS-II gibi ölçekler, özellikle RA gibi hastalıkların belirtilerini değerlendirmek için ARB tarafından önerilen spesifik hastalık aktivite ölçekleridir. Klinikte sıkça kullanılan genel ölçekler arasında HAQ, HAQ-DI, SF-36 gibi jenerik ölçekler de bulunmaktadır.

Jenerik ölçekler, RA veya diğer romatizmal hastalıklara özgü olmayan, genel nüfusta ve çeşitli sağlık durumlarında kullanılabilen ölçeklerdir. DAS28, SDAI ve CDAI gibi ölçekler hem doktorun hem de hastanın birlikte değerlendirilmesini içerirken, PAS, PAS-II ve RAPID-3 gibi ölçeklerde sadece hastanın değerlendirmeleri yer alır.

DAS28 kapsamında, klinisyen hastanın şiş ve hassas eklem durumunu, laboratuvar sonuçlarından elde edilen CRP/ESR değerini ve hastanın hastalığıyla ilgili 1-100 arası bir değerlendirme skorunu kullanarak değerlendirir(103). RA hastalığının aktivite seviyesi değerlendirilirken, yüksek hastalık aktivitesi DAS28 değeri 5,1'den büyük, orta hastalık aktivitesi DAS28 değeri ise 3,2 ile 5,1 arasında kabul edilir. Düşük hastalık aktivitesi ise 2,6 ile 3,2 arasındadır. Ayrıca, hastalığın "remisyon" aşamasını belirlemek için de DAS28 değeri 2,6'nın altı önerilmektedir.

2.2.10.Tedavi

RA hastalarda, iltihap sürekli devam ettiğinde, etkilenen bölgeler geri dönüşü olmayan şekillerde hasara uğrayabilir veya tamamen zarar görebilir. Bu nedenle, hızlı bir teşhis, aktif hastalığın erken tanınması ve inflamasyonun ve temel hastalık sürecinin hızla kontrol altına alınması ve sürdürülmesi amacıyla önlemler alınması, hastalık sonuçlarını değiştirmek açısından son derece kritik öneme sahiptir. RA'lı hastaların tedavisine bu prensiplerin uygulanması, daha yeni ve daha etkili ilaçların geliştirilmesi ve kullanılmasıyla birlikte tedavi sonuçlarında önemli iyileşmelere yol açmıştır. Romatizmal hastalıkların bakımında uzman bir romatolog, RA şüphesi taşıyan hastaların değerlendirilmesi ve bu teşhisi almış hastaların sürekli bakımına katılmalıdır. RA'lı hastaların romatolog tarafından yönetilmesi, diğer sağlık profesyonelleri tarafından sağlanan bakımla karşılaştırıldığında daha olumlu hastalık sonuçlarıyla ilişkilendirilir. İlaç tedavisinin yanı sıra, hastaların eğitimi, psikososyal müdahaleler ve fiziksel ile mesleki terapi gibi farmakolojik olmayan önlemler, RA'nın kapsamlı

tedavisinde hayati bir rol oynar. RA'nın her aşamasında, kardiyovasküler riskin azaltılması ve ilaç tedavilerinin olası komplikasyonlarını en aza indirmek için aşılamlar gibi diğer tıbbi müdahaleler de büyük öneme sahiptir. RA teşhisi konulan tüm hastalar için, tek başına antiinflamatuvar ilaçlar kullanmak yerine, mümkün olan en kısa sürede csDMARD tedavisine başlanması önerilir. Glukokortikoidler dahil edilebilir. Erken müdahale, csDMARD'ların gecikmiş müdahaleye göre daha iyi sonuçlar sağladığı bir yaklaşımı içerir.

2.2.10.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, araşidonik asidin endoperoksitlere, prostaglandinlere ve tromboksan-A₂'ye dönüşümünü siklooksijenaz yolunu inhibe ederek engeller. Tedavi istenilen sonuçları verinceye kadar farklı ilaçlar denenebilir. CRP ve ESR gibi inflamasyon belirteçlerini baskılamazlar ve etkileri sadece alındıkları süre boyunca devam eder, hastalığın seyrini değiştirmezler. Bu ilaçlar karaciğerde metabolize edilir ve böbrekler aracılığıyla atılırlar; en yaygın yan etkileri gastrointestinal sistemde görülür. Ayrıca, nefrotoksik etkileri önemlidir(104). Son yıllarda, kardiyovasküler yan etkilerin bilinmesi, NSAİİ kullanımının dikkate alınması gereken önemli bir konu haline gelmiştir.

2.2.10.2. Klasik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (csDMARD)

Hastalığın başlangıcında, sinovit ve diğer aktif RA belirtilerini bastırmak, eklem kemik erozyonunu ve eklem alanı daralmasını önlemek için daha etkili bir csDMARD'lerden biri, genellikle metotreksat (MTX) , kullanılmakta. csDMARD tedavisini RA tedavisinde mümkün olduğunca erken başlatma gerekliliği vardır, çünkü bu ilaçların gecikmiş kullanımı, fiziksel fonksiyonun bozulmasına ve eklem hasarının artmasına yol açabilir(105–107).

MTX, folik asit antagonistidir ve immünmodülatör ve anti-inflamatuvar etkilere sahiptir, etkisi genelde 3-6 hafta sonra ortaya çıkar. MTX genellikle ağızdan haftada bir kez verilen bir ilaçtır. Doz artırımını için başlangıç dozu ve programı kesin olarak belirsizdir. Çoğu hasta için, tedaviye başlamak için haftada bir kez 7.5 ila 15 mg arasında bir dozun uygun olduğu, hastalık aktivitesi, hastanın büyüklüğü ve yaşına, komorbiditelerin varlığına ve böbrek fonksiyonuna bağlı olarak değişebilir. MTX dozu hızla haftada 20 mg'a yükseltildiği ve ilacın en az üç ay sürekli kullanıldığı erken RA çalışmalarında, hastaların yaklaşık %30'u Hastalık Aktivite Skoru 28'e (DAS28) eşit veya daha düşük bir değere ulaşır. Bu oran, üç ila altı ay içinde düşük hastalık aktivitesi ile tutarlıdır(108). MTX bazı hasta gruplarında kontrendikedir. Bu gruplar şunları içerir: Hamile kalmayı düşünen veya yeterli doğum kontrolü kullanmayan kadınlar, hamile

kadınlar, karaciğer hastalığı veya aşırı alkol tüketimi olan hastalar, ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] 30 mL/dakikadan az olanlar).

Sulfasalazin, sülfopiridinle birleşen bir ilaçtır ve RA'da eklem erozyonunun ilerlemesini yavaşlatır. Etkisi 4-8 hafta içinde başlar. İlaç kullanımı sırasında görülen yan etkiler arasında bulantı, karın ağrısı, deri döküntüsü, baş ağrısı, hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi bulunur.

Hidroksiklorokin, RA'da hafif seyreden, non-eroziv hastalığı olan kişilerde veya kombine tedavi durumlarında kullanılır, ancak etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Bu ilaçlar klinik ve laboratuvar sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilir, ancak eklem erozyonlarını önleme konusunda etkisiz oldukları anlaşılmıştır. Klinik yanıt genellikle 3-6 ay içinde görülür. Bu ilacın en önemli yan etkisi toksik retinopati olup, göz muayenelerinin 6 aylık aralıklarla yapılması önerilir(109).

Steroidler, klinik uygulamada, MTX veya diğer hastalık modifiye edici ilaçların etkileri görünene kadar hastaların semptomlarını hafifletmek amacıyla kullanılır. Hastaların aktif hastalığı 2 yıldan az süredir ise, eklem hasar hızını azaltmak amacıyla düşük doz steroid tedavisine eklenmelidir. Düşük doz steroidlerin eklem hasarını önleme potansiyeli olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır(110). Eğer hastaların aktif hastalığı 3-5 yıldır sürüyorsa ve eklem erozyonları varsa, daha fazla erozyon oluşmasını engellemek amacıyla düşük doz steroid tedavisi önerilir. Ancak, aktif hastalığı 3-5 yıl arasında sürdüren ve eklem erozyonu olmayan hastalar ile eklem erozyonu olsun ya da olmasın 5 yıldan daha uzun süre aktif hastalığa sahip hastalara steroid verilmemelidir. İntraartiküler steroid uygulaması sadece az sayıda aktif sinovit bulgusu olan hastalarda kullanılır.

Leflunomid, bir immünmodülatör ilaçtır ve etkisini aktive lenfositler üzerinden gösterir. Araştırmalara göre, RA tedavisinde metotreksate göre daha etkili olabileceğine dair bulgular vardır. Bu ilacın kullanımı sırasında hepatotoksisite, gastrointestinal sorunlar ve dermatolojik yan etkiler ortaya çıkabilir.

Siklosporin, RA tedavisinde kullanılabilen bir immünmodülatör ve immünsüpresif ilaçtır. Genellikle 3 ay içinde klinik yanıt görülür, 6 ay sonunda iyileşme olmazsa tedaviye devam etmek tavsiye edilmez. Erken evre hastalar ve hastalığın şiddetlenme eğiliminde olduğu durumlarda kullanılması önemlidir. İlaç kullanımı sırasında karşılaşılan ciddi yan etkiler arasında nefrotoksisite, gastrointestinal toksisite, hipertansiyon, lökopeni ve trombositopeni bulunmaktadır.

2.2.10.3. Biyolojik Ajanlar

Yeni immünofarmakolojik ajanlar, RA tedavisi için geliştirilmektedir. Özellikle TNF-Alfa'ya karşı geliştirilen etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertozilumab, RA hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Son dönemde, RA hastaları için kullanılan Anti-CD20 rituksimab, T hücre ajanı abatacept, IL-6 reseptör antikoru tocilizumab gibi tedavi seçenekleri mevcuttur.

2.3. ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.3.1. Tanım

Aksiyal spondiloartrit (axSpA), genellikle 45 yaşından önce ortaya çıkan ve omurgada kronik sırt ağrısı ile karakterize edilen bir iltihabi artrit türüdür. AxSpA'lı hastalar, (ankilozan spondilit AS olarak kısaltılır, aynı zamanda radyografik axSpA olarak da adlandırılır) veya radyografik olmayan axSpA gibi iki alt tip arasında sınıflandırılır. Tarihsel olarak, spondiloartrit (SpA), AS, farklılaşmamış SpA, reaktif artrit, psoriatik artrit, juvenil SpA ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkilendirilen bir artrit ailesi olarak kabul edilmiştir. AS, SpA'nın prototipi olarak kabul edilir ve SpA hakkındaki literatürün büyük bir kısmı AS'ye odaklanmıştır.

AS, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik, iltihaplı ve ilerleyici bir hastalıktır. İlk aşamalarda sakroiliyak eklemleri etkileyebilir ve daha ileri dönemlerde aksiyal ve periferik eklem inflamasyonuna yol açabilir. Ayrıca, göz, kalp, akciğer ve bağırsaklarda da belirtiler gösterebilir. Genellikle entezis bölgelerinde inflamasyon görülür. Etyolojide HLA-B27 geninin etkisi büyük bir rol oynar. Bu hastalık genellikle 17-35 yaş arasında görülür ve sıklıkla erkeklerde ortaya çıkar, belirtileri sinsi bir şekilde başlar.

2.3.2. Epidemiyoloji

AS prevalansı Avrupa'da, HLA-B27 geninin yaygınlığına bağlı olarak yüzde 0,12 ile 1,0 arasında değişmektedir. Asya'da ise prevalans yüzde 0,17, Latin Amerika'da yüzde 0,1 ve Afrika'da yüzde 0,07 olarak rapor edilmiştir(111,112). Aksiyel SpA'nın tüm gruplar içindeki yaygınlığının, yalnızca AS'ninkiyle karşılaştırıldığında iki ila üç kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Latin Amerika ve Afrika'da AS'nin düşük prevalansı, bu bölgelerin HLA-B27 geninin prevalansının en düşük olduğu bölgeler olmasından kaynaklanmaktadır(113,114). Kadın/erkek oranı 2:1'dir.

2.3.3.Patogenez ve Etiyoloji

AS'nin etiyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın gelişiminde çevresel, genetik ve immunolojik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir SpA'daki patojenik olaylar, karmaşık bir genetik arka plan üzerinde gerçekleşir. Bu ana gen, muhtemelen birçok önemli patojenik sürecin parçası olan HLA-B27'dir. Bunun yanı sıra, AS ile ilişkilendirilen birçok HLA dışı gen de tespit edilmiştir. Bunlar; ERAP1 ve ERAP2, tümör nekroz faktörü reseptörü gen ailesi – Lenfotoksin beta reseptörü ve tümör nekroz faktörü reseptörü 1 gibi. Bu genler, hastalığı etkileyen birçok yol ile etkileşime girer ve bu yolları güçlendirir.

Bağırsak mikrobiyomunun, SpA dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar artrit türlerinin patogenezinde rol oynadığı ve bu süreçte bağırsak mukozal bariyerlerindeki kusurların suçlandığı bilinmektedir.

Sakroileit AS'in erken dönemlerinde sıklıkla belirir ve ilk patolojik değişiklikler genellikle iliak kemiklerde ortaya çıkar. AS'nin erken aşamalarında patolojik belirtiler sınırlıdır; ancak ilerleyen aşamalarda eklem boşluğunda genişleme, eklem yüzeylerinde erozyon, subkondral skleroz, son aşamada ise enkondral kemikleşme ve kemik köprüleri gibi değişiklikler gözlenir.

Spondiloartritlerde, enflamatuvar bulgular özellikle entez yerlerinde meydana gelir(115). Bu nedenle, eklemlerin çevresindeki bağlar, tendonlar ve kapsüllerin, kemik dokusu ile kaynaştığı sinoviyo-entezeal kompleksin özellikleri hastalık belirtilerinin gelişiminde kritik bir rol oynar. Entez yerleri, kasların mekanik gücünü kemiklere aktardığı ve hareketi sağladığı bölgelerdir. Bu nedenle, mekanik stresin, hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kanlanmayan entez dokusunun bağlantı bölgesinde kemik korteksinde oluşturduğu değişiklikler, enflamasyon belirtilerinin odak noktalarından birini oluşturur. Genetik yatkınlığın, mekanik strese karşı daha duyarlı olma ve artan enflamasyon yanıtı ile ilişkilendirildiği düşünülmektedir. PGE2 aracılığıyla kemik korteksindeki kanlanmanın arttığı ve enflamasyondan sorumlu hücrelerin bu bölgede toplandığı gözlemlenmiştir. Bu bölgeye gelen hücrelerde IL23/IL-17 yolunun uyarıldığı ve bu durumun kemikten başlayarak osteit ve entezit gibi enflamasyon belirtilerinin gelişiminde ve sürdürülmesinde kritik olduğu görülmüştür.

Hayvan modellerinde, entez bölgelerinde ve aort kökünde IL-23R+ doğal lenfoid hücrelerin (ILC3) bulunduğu ve artan IL-23 üretimi durumunda bu hücrelerin entezitin uyarılmasına

yardımcı olabileceği gözlemlenmiştir(116). SpA’larda enflamasyonun meydana geldiği yer ve hakim olan yolların farklı olması gibi, iyileşme sürecinin özellikleri de farklıdır. Kemik dokusunda meydana gelen iltihap nedeniyle oluşan hasar, yeni kemik oluşumuyla onarılır. Özellikle entez bölgelerinde ILC3 hücrelerinden salgılanan IL-17 ve TNF, iltihaplanmaya yol açarken, IL-22 sitokini ise kemikte yeniden yapılanmaya, periost ve entezde yeni kemik oluşumuna neden olur(116). Bu sonuç olarak vertebralarda entez bölgelerinde ligamanlar boyunca oluşan sindesmofitler ve kemikler arası köprüleşmeleri beraberinde getirir, bu da ankiloza bağlı hareket kısıtlılığının gelişmesine yol açar.

2.3.4.Klinik ve Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi

AS, potansiyel olarak sakatlayıcı inflamatuvar bir artrit türüdür ve genellikle kronik sırt ağrısı olarak kendini gösterir, çoğunlukla 45 yaşından önce başlar. Genellikle sinovit, entezit gibi çeşitli eklem ve periartiküler ekstrapinal belirtilerle ilişkilidir. Aynı zamanda üveit, sedef hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi çeşitli eklem dışı özelliklerle de bağlantılı olabilir. Tipik inflamatuvar karakterde sırt ağrısı görülür. Bu sırt ağrısının özellikleri ASAS ‘a göre şöyledir; başlangıç yaşı <40 yaş, sinsi başlangıç, egzersizle iyileştirme, dinlenmeyle iyileşme yok, geceleri ağrıdır (kalktıktan sonra iyileşme görülür)(117).

Kalça eklemi ağrısıyla sonuçlanan kalça tutulumu, AS’li hastaların yaklaşık yüzde 20 ila 25’inde görülür(118). Özellikle her iki taraf arasında değişen, ancak zaman zaman sadece tek taraflı olarak görülen kalça ağrısı, SI eklem tutulumunun bir göstergesi olabilir. Tipik semptom kasık ağrısıdır, ancak diğer kalça eklemi bozukluklarında olduğu gibi ağrı uyluğun orta kısmına ve hatta dize de yayılabilir. Kalça deformiteleri gelişebilir. Erken başlayan, aksiyel ve entezial hastalığı olan AS hastalarında, kalça tutulumu daha ciddi olabilir ve bu tür hastaların sonunda kalça protezi ameliyatına ihtiyaç duyma olasılığı daha yüksektir(118).

Eklem dışı belirtiler arasında anterior üveit, sedef hastalığı ve semptomatik veya asemptomatik IBD bulunabilir. Ayrıca, çeşitli eşlik eden hastalıklar arasında kardiyovasküler rahatsızlıklar da yer alır. Komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. AS durumunda, omurga sertliği ve düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) nedeniyle vertebral kırık riski önemli ölçüde artabilir.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilen Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), yorgunluk, spinal ve periferik eklem ağrısı, hassasiyet ve sabah katılığından oluşan altı farklı VAS (görsel analog skala) ölçümünden oluşur(119). Bu endeks, kısa süre içinde tamamlanabilen bir ölçüm aracı olup değişim duyarlılığı, tekrarlanabilirlik, geçerlilik ve

güvenilirlik açısından iyi bir performans sergilemiştir ve yaygın olarak kullanılmaktadır(120). Hastanın işlevselliğini değerlendirmek amacıyla geliştirilen Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) de aynı amaçla geliştirilmiş ve Dougados Fonksiyonel İndeksi'nden (DFİ) daha üstün olduğu tespit edilmiştir(121). Bunların yanı sıra, hastanın kendi hastalık değerlendirmesine dayalı bir ölçek olan Bath AS Global Değerlendirme Skoru (BAS-G), BASDAI ve BASFI arasında güçlü bir korelasyon göstermiş ve hastaların bakış açısından hastalık aktivitesi ve işlevsellik düzeyinin en önemli klinik göstergeler olduğu bulunmuştur.

2.3.5.Laboratuvar ve Görüntüleme

Aksiyal spondiloartrit için laboratuvar sonuçları genellikle spesifik değildir. Aktif AS'li hastaların yaklaşık yüzde 50 ila 70'inde yüksek ESR ve yüksek CRP gibi yüksek akut faz yanıtları görülebilir. Şiddetli aksiyal spondiloartritte serum kemiğe özgü alkalen fosfataz düzeyi yükselebilir(122). Bir araştırma, aksiyal spondiloartritli hastaların yüzde 13'ünde hafif yüksek serum alkalen fosfataz düzeylerinin mevcut olduğunu ve yüksek hastalık aktivitesi, SI eklemlerde ve omurgada daha büyük yapısal hasar ile daha düşük BMD ile ilişkilendirildiğini bulmuştur(123). Ayrıca, serum IgA seviyeleri genellikle normal aralığın üzerinde olabilir(124,125).

Özellikle SI eklemleri ve omurga gibi bölgeleri etkileyebilen bir dizi görüntüleme anormallliği, axSpA belirgin değişikliklere yol açabilen karakteristik özelliklerindendir. Bu anormallikler, geleneksel radyografi ve MRI ile tanımlanabilir. SI eklemlerinin radyografik bulguları, hafif eklem aralığı daralmasından erozyonlara kadar değişebilir ve sonuçta kemik ankilozu (füzyon) ile sonuçlanabilir. SI eklem değerlendirmesi için yaygın olarak kullanılan yöntemler arasında radyografi ve MRI bulunur. Ek anormallikleri tespit etmek için bilgisayarlı tomografi (BT) ve sintigrafi gibi teknikler de kullanılabilir. Özellikle düşük doz BT, erozyonları gösterebilen bazı hastalarda radyografik bulguların belirsiz olduğu durumlarda kullanışlı olabilir. Sintigrafi, artmış alımı tespit edebilir, ancak bu tür bulgular özellikle sakroiliite özgü değildir.

SI eklem anormallikleri, genellikle 0 (normal) ile 4 (toplam ankiloz) arasında derecelendirilir. Bu derecelendirme, gözlemlenen değişikliklerin sakroiliiti yansıtmaya olası olduğunu değerlendirmek için kullanılır(126,127)

2.3.6.Tanı

AS genellikle kronik sırt ağrısı, sakroiliit bulguları ve HLA-B27 gibi belirli klinik, laboratuvar ve görüntüleme özelliklerini içeren bir model temelinde teşhis edilir. Ancak, tanı koymak için tek bir tarihsel özellik, fiziksel bulgu, laboratuvar testi veya görüntüleme çalışması yetersizdir ve tanı olasılığı, mevcut spesifik bulgulara bağlı olarak değişebilir. Yani tanı için ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, laboratuvar, görüntülemenin klinisyen tarafından değerlendirilmesi ile konur.

Aksiyal Spondiloartrit için (SpA) ASAS sınıflama kriterleri

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

Görüntülemelerde sakroiliit* artı ≥ 1 SpA bulgusu[#]	VEYA	HLA-B27 artı ≥ 2 SpA Bulgusu[#]
* MR da akut (aktif) inflamasyon Direkt grafide sakroiliit Duyarlılık: 66.2%, Özgünlük: 97.3%	#SpA bulguları • İnflamatuar bel ağrısı • artrit • entezit (topuk) • üveit • daktilit • psöriyazis • Crohn/Kolit • NSAİİ iyi yanıt • SpA için aile öyküsü • HLA-B27 • artmış CRP Duyarlılık: 82.9%, Özgünlük: 84.4%	



Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783

Tablo 2: ASAS SpA Tanı Kriterleri

2.3.7.Tedavi

Tedavinin temel hedefleri, semptomların azaltılması, fonksiyonun devam ettirilmesi, omurga komplikasyonlarının önlenmesi, ekstra-eklem belirtilerinin ve eşlik eden hastalıkların

azaltılması, aynı zamanda kısa ve uzun vadede sağlıkla ilişkilendirilen yaşam kalitesinin en üst düzeye çıkarılmasıdır. Tüm hastalar, hastalıkları ve tedavi yöntemleri hakkında eğitim almalı, sigara bırakma danışmanlığı, depresyon taraması, psikososyal destek ve evde egzersizlerin öğretildiği fizik tedavi dahil olmak üzere çeşitli desteklerden faydalanmalıdır.

AS hastalarının başlangıç tedavisi için, çoğunlukla biyolojik ajanlar yerine NSAID'ler önerilmektedir. Tedaviye csDMARD'lerin eklenmesi genellikle gereksizdir ve bazı hastalar için tek gereken ilaç NSAID'lerdir. Bu hastalar için kullanılan NSAID örnekleri arasında naproksen (günde iki kez 500 mg'a kadar) ve ibuprofen (günde üç kez 800 mg'a kadar) bulunur, ancak etkili olan herhangi bir NSAID kullanılabilir. Kullanılan NSAID türü ne olursa olsun, genellikle en yüksek doza kadar çıkılmalı ve yanıt, günlük devamlı doz alımının ardından en az iki ila dört hafta boyunca değerlendirilmelidir. Eğer yeterli bir yanıt alınamazsa, hastalara ikinci bir NSAID geçişi yapılabilir.

Ard arda en az iki farklı NSAID ile başlangıç tedavisine yetersiz yanıt veren hastalar için, bir TNF inhibitörünün eklenmesi önerilir. Bu tedavi seçeneği, herhangi bir TNF inhibitörünün kullanılmasını içerebilir ve geleneksel bir sentetik immünosüpresif bir ilaçla birlikte kullanılmasına gerek yoktur.

IL-17 inhibitörleri; secukinumab ve ixecizumab özellikle ilk biyolojik tedavi olarak (örneğin, eşlik eden sedef hastalığı durumunda) bir TNF inhibitörüne karşı makul bir alternatif olarak değerlendirilir. Janus kinaz (JAK) inhibitörleri; upadacitinib ve tofacitinib , başlangıçta TNF inhibitör tedavisine yetersiz yanıt veren veya intoleransı olan hastalar için düşünülür.

2.4.ANKSİYETE VE ANKSİYETE ÖLÇEKLERİ

2.4.1.Tanım

Anksiyete, tanımlanması zor bir korku ve endişe duygusudur. Bu duygu genellikle vücutta bazı fiziksel belirtilerle birlikte gelir. Örneğin, göğüs sıkışması, hızlı kalp atışları, terleme, baş ağrısı, mide rahatsızlığı ve ani tuvalet ihtiyacı gibi duyular bu duruma eşlik edebilir. Huzursuzluk, sürekli hareket etme arzusu da anksiyetenin sık rastlanan belirtilerindendir. Anksiyetenin somut bir tehlike olmadan ortaya çıkması, sık ve yoğun bir şekilde yaşanması ve kişinin günlük yaşamını olumsuz etkilemeye başlaması, bir anksiyete bozukluğu olduğunu düşündürülebilir. Anksiyetenin klinik görünümleri bireyden bireye büyük farklılık gösterebilir. Bazı hastalarda kas gerilimi öne çıkar ve bu kişiler kas sertliğinden veya spazmlardan, baş ağrısından ve boyun tutulmasından şikayetçi olabilirler(128).

Anksiyete bozuklukları arasında panik atak, agorafobi, panik bozukluğu olmadan agorafobi, agorafobili panik bozukluğu, panik bozukluğu olmadan agorafobi, özgül fobi, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, akut stres bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, genel tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu ve madde kökenli anksiyete bozuklukları bulunur(128). Ayırıcı tanıda özellikle panik bozukluğu ve yaygın anksiyete bozukluğu büyük öneme sahiptir.

2.4.2.Epidemiyoloji ve Etyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ulusal temsili örneklerin epidemiyolojik çalışmaları, GAD'ın geçmiş yıl prevalansının %2,7 ile %3,1 ve yaşam boyu GAD prevalansının ise %5,1 ile %11,9 olduğunu göstermektedir. Avrupa'da yapılan epidemiyolojik çalışmaların gözden geçirilmesi, geçmiş yıl prevalansının %1,7 ile %3,4 ve yaşam boyu prevalansının %4,3 ile %5,9 olduğunu bulmuştur. Dünya genelinde, yaşam boyu ve son 12 ay içindeki yaygınlık tahminleri sırasıyla %3,7 ve %1,8'dir(129). Bu bozukluk, kadınlar arasında erkeklere göre yaklaşık iki kat daha yaygın görülmektedir(130).

Genetik faktörlerin, bireyleri GAD gelişimine karşı daha hassas hale getirdiği gözlenmektedir(131). Ayrıca, gen-çevre çalışmaları, erken yaşta yaşanan travmaların ve yakın zamandaki stresli yaşam olaylarının rolünü ve bu faktörlerin yaygın anksiyete bozukluğu ve anksiyete hassasiyetinin genetik belirteçleri ile nasıl etkileşime girdiğini vurgulamıştır(131). GAD'li bireylerde beyaz cevher hacminde lokalize morfolojik değişiklikler gösterilmiştir(132). Ayrıca bazı sitokin ve nörotransmitterlerin etyolojide yer aldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(133,134).

GAD ayrıca şu nedenlerle de ilişkilendirilebilir: Duygusal bilgilerin işlenmesi, gelişimsel ve kişilik faktörleri, çocukluk travmaları, endişenin bilişsel kökenleri; tehdit işaretlerini sürekli olarak tarama eğilimi, sorunları çözmek için endişe geliştirme, korku tepkisinden kaçınma amacıyla endişe kullanma, belirsizlik veya muğlaklığa tahammülsüzlük, endişenin kontrolsüz olması ve varsayılan tehlikeli sonuçlar hakkında endişelenme(135).

2.4.3.Tanı

GAD tanısı, en az altı ay boyunca birden fazla günde ortaya çıkan somatik semptomlarla ilişkilendirilen, maddelerin veya başka bir maddenin etkisi dışında gelişen aşırı kaygı ve endişe yaşayan bireyler için konulur. Bu durum, tıbbi bir nedenle açıklanamayan ve sosyal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında belirgin sıkıntıya veya bozulmaya neden olabilir. Eşik

değerlerin altında olduğu düşünülen vakalarda, özellikle şiddetli sıkıntı yaşayan veya işlevselliği bozulan bireylerde daha fazla inceleme yapılması önerilir. Tanı için DSM-5 tanı kriterleri kullanılır. Tarama için GAD-7 kullanılmaktadır.

- A- En az altı aydır süren okul ya da iş performansı gibi çeşitli aktivitelerle ilgili aşırı anksiyete, endişe ve korku dolu bekleme hali
- B- Kişinin bu korku ve endişeyi kontrol etmekte güçlük çektiğini belirtmesi
- C- Anksiyete ve endişeye aşağıdaki altı belirtiden en az üçünün eşlik etmesi (en azından bazı belirtilerin son yedi aydan daha önce de bazı günler sürmüş olması) Not: Çocuklarda bu belirtilerin bir tanesinin bulunması yeterlidir:
- 1- Yorgunluk, dinlenememişlik, sinirlilik ya da gerginlik hissi,
 - 2- Çabuk yorulma
 - 3- Konsantrasyon güçlüğü ya da zihninin boşaldığını hissetme,
 - 4- İritabilite,
 - 5- Kas gerginliği,
 - 6- Uyku bozukluğu (uykuya dalmada, uykuda kalmada ya da dinlenmiş ve uykusunu almış olarak uyanmada güçlük),
- D- Anksiyete ve endişe, panik atak, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk, ayrılık anksiyetesi, anoreksiya nervoza, somatizasyon bozukluğu ve posttravmatik stres bozukluğu gibi bir eksen I bozukluğu bulgusu olarak tanımlanmamış olması,
- E- Anksiyete, endişe, korku ve fiziksel belirtilerin, sosyal, mesleki ve diğer önemli fonksiyonların yerine getirilmesinde belirgin güçlük ya da bozulmaya yol açması,
- F- Bozukluğun; bir madde, ilaç ya da tedavinin doğrudan fizyolojik etkileri ile, hipertiroidi gibi başka bir hastalığa bağlı olarak ya da bir *duygu-durum* bozukluğu, psikotik bozukluk ya da yaygın gelişimsel bozukluk sırasında ortaya çıkmış olmaması.

Tablo 3: DSM-5 Anksiyete Tanı Kriterleri

2.4.4.Tedavi ve İzlem

GAD tedavisinin ana hedefi anksiyete semptomlarını azaltmak ve bu şekilde işlevselliği iyileştirmektir. Hafif GAD'ı olan bireyler, günlük yaşamlarını etkilemeyen semptomlar nedeniyle başlangıçta tedaviden kaçınmayı tercih edebilirler. Semptomların kötüleşip kötüleşmediğini değerlendirmek için genellikle her üç ayda bir takip yapılır. Farmakoterapi ve bilişsel-davranışçı terapi (BDT), GAD tedavisinin etkili başlangıç seçenekleridir. Hangi tedavi seçeneğinin tercih edileceği, bireyin ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilir ve kararlar, hasta ile ortaklaşa alınır. Farmakoterapi tercih eden hastalar için, başlangıç tedavisi olarak serotonerjik geri alım inhibitörü (SRI) kullanılmasını önerilmekte. Belirli bir SRI'nın seçimi, yan etki profili, ilaç etkileşimleri ve hastanın tedavi geçmişi/tercihleri gibi faktörlere bağlı olarak bireysel olarak ayarlanabilir.

Çoklu ajanlara yanıt vermeyen kişiler için seçenekler arasında trisiklik antidepresanlar (örneğin imipramin), SRI olmayan antidepresanlar (örneğin vilazodon, mirtazapin) ve antihistamin hidrokisizin bulunmaktadır. Dirençli GAD tedavisinde, ara sıra ikinci kuşak antipsikotiklerden aripiprazol veya ketiapin gibi ilaçlar veya benzodiazepinler kullanılmaktadır.

Aerobik egzersiz, farkındalık temelli stres azaltma ve yoga gibi yöntemlerin, GAD hastaları için etkili bir destekleyici tedavi olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, anksiyete bozukluğu olan bireyler için aerobik egzersizi teşvik ederken, bu egzersizin genel fiziksel ve zihinsel sağlık yararlarını da göz önünde bulundurulmalıdır. GAD'nin farmakolojik tedavisine iyi bir yanıt veren hastalar için, hastalığın nüksetme riskini azaltmak amacıyla tedaviye en az 12 ay süreyle devam edilmesini önerilmekte. BDT tedavisi genellikle 10 ila 15 seans arasında değişmektedir; ancak güçlü bir yanıt veren kişiler, aylık takviye seanslarından da faydalanabilirler.

2.4.1.Beck Anksiyete Ölçeği

Beck ve meslektaşları tarafından geliştirilen bu ölçek, bireylerin deneyimlediği anksiyete belirtilerinin sıklığını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplamda 21 madde içerir ve bu maddeler 0 ila 3 arasında puanlanır. Türkiye'de, Ulusoy ve ekibi (1998) tarafından geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Beck Anksiyete Ölçeği, içindeki sorulara verilen cevapların puanlandığı bir ölçektir. Cevaplar, "Hiç" seçeneği için 0 puan, "Hafif" için 1 puan, "Orta" için 2 puan ve "Ciddi" için 3 puan şeklinde değerlendirilir. Test sonunda bu puanlar toplanır ve aşağıdaki şekilde kategorize edilir: 8-15 puan arası: Hafif düzeyde anksiyete belirtileri, 16-25 puan arası: Orta düzeyde anksiyete belirtileri, 26-63 puan arası: Şiddetle düzeyde anksiyete belirtileri.

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

Tablo 4:Beck Anksiyete Ölçeği

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışma popülasyonu

Çalışmamıza 2022-2023 yılları arasında SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları -Romatoloji polikliniğine başvuran RA ve AS tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastalar anti-TNF-alfa tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrıldı. Anti-TNF-alfa tedavi almayan grup kontrol grubu olarak kabul edildi. Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılan çalışmamız ve ‘Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ tarafından 05.05.2023 tarihinde onaylanmıştır. (Karar No: 377)

3.2.Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya RA ve AS tanılı,18 yaşından büyük, herhangi bir psikiyatrik hastalık tanısı olmayıp herhangi bir psikiyatrik ilaç kullanmayan hastalar dahil edildi.

3.3.Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Çalışmaya RA ve AS tanısı olup anti-TNF-alfa dışı biyolojik tedavi alanlar, psikiyatrik hastalık tanısı olanlar-tedavi alanlar dahil edilmedi.

3.4.Çalışmanın düzeni ve yöntemi

Çalışmamıza SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları romatoloji polikliniğine başvuran, 2010 ACR kriterlerine göre RA tanısı konulan 10 erkek, 33 kadın hasta, ASAS kriterlerine göre AS tanısı konulan 40 erkek, 21 kadın hasta alındı. Hasta grubu; AS kolu için, NSAİİ (non-steroid anti-inflamatuar ilaç) dirençli ilk kez anti-TNF-alfa tedavi alacak olan hastalar, RA kolu için ise daha önce en az üç ay csDMARD (conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs) almış dirençli hastalar olarak kabul edildi. Kontrol grubuna ise anti-TNF-alfa ve/veya biyolojik tedavi almayan 20 AS (erkek/kadın:11/9) hastası ve 30 RA (erkek/kadın:4/26) hastası alındı. Anti-TNF-alfa tedavi alan hastaların 1. ve 3. ay hastalık aktivite skorları ile Beck Anksiyete skorları karşılaştırıldı. Hastalık aktivitesini değerlendirmede AS için BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) skoru, RA için DAS28 (Disease Activity Score 28) skoru kullanıldı.

3.5.İstatiksel analiz

Veri analizi SPSS 26 (Statistical Package Social Science) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Gruplar arası zamansal değişimi karşılaştırmak için Tekrarlayan Ölçümlerde Karma Desen anova kullanıldı.

$P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Araştırmada yer alan hastaların demografik özellikleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; hasta grubunda 13 (%24.1) RA hastası vardı, RA hastalarının erkek/kadın oranı %46.2/%53.8 idi . 41 AS (%75.9) hastasında ise erkek/kadın oranı %70,7/%29,3 idi.

Kontrol grubunda 30 (%60) RA hastası (erkek/kadın oranı %52/%8), 20 AS hastası (erkek/kadın;%22/%18) vardı.

Hasta grubunun yaş ortalaması $42,32 \pm 12,54$ yıl iken, kontrol grubunun yaş ortalaması $39,56 \pm 10,50$ /yıl. idi.

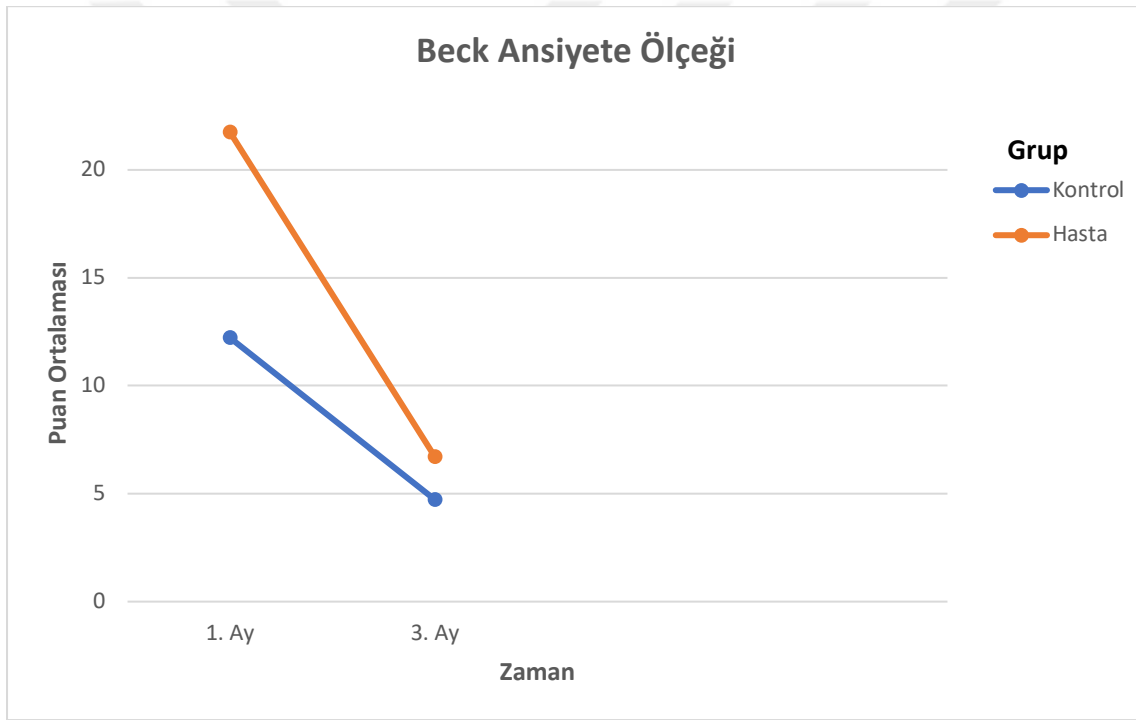
Hastaların aldığı anti-TNF-alfa tedaviler; 18(%33,3) hasta adalimumab, 11(%20,4) hasta golimumab, 5(%11,1) hasta etanercept ve 20 (%35,2) hasta sertolizumab idi.

Tablo 5. Hastaların Beck Anksiyete Ölçeği Skorlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması ve Zaman Göre Değişimine Yönelik Bulgular

Ölçüm Zamanı	Kontrol Grubu (N=50)		Hasta Grubu (N=54)	
	X $\pm$ SS	Min - Max	X $\pm$ SS	Min - Max
1.Ay	12,22 $\pm$ 5,61	3 - 29	21,74 $\pm$ 10,78	4 - 46
3.Ay	4,72 $\pm$ 3,23	0 - 16	6,70 $\pm$ 5,42	1 - 19
<i>Tekrarlayan Ölçümlerde Karma Desen ANOVA</i>				
				p
Grup				0,000
Zaman				0,000
Zaman*Grup				0,000

Kontrol ve hasta grubunda yer alan hastaların BAÖ skorları için Tekrarlayan Ölçümlerde Karma Desen ANOVA analizi sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; anti TNF-alfa tedavisi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında BAÖ skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ve etki büyüklüğünün büyük olduğu görülmüştür. ($p=0,000$). Ölçüm zamanı temel etkisine bakıldığında hasta ve kontrol grupta yer alan hastaların 1.ay ve 3.ay BAÖ skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak

anamlı fark saptanmıştır ve etki büyüklüğünün çok büyük olduğu görölmüştür. ($p=0,000$). Anti TNF-alfa tedavi ile ölçüm zamanı ortak etkisine bakıldığında ise; hasta ve kontrol grubunda bulunmak ile 1.ay ve 3.ay tekrarlı ölçümlerin BAÖ skorları üzerindeki ortak etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ve etki büyüklüğünün büyük olduğu görölmüştür. ($p=0,000$). Hasta grubunun BAÖ skor ortalamaları 1.aydan ($21,74 \pm 10,78$) 3.aya ($6,70 \pm 5,42$) doğru daha fazla düşüş gösterirken, kontrol grubunun BAÖ skor ortalamaları 1.aydan ($12,22 \pm 5,61$) 3.aya ($4,72 \pm 3,23$) doğru daha az düşüş göstermektedir. Hasta ve kontrol gurubu arasında tekrarlayan ölçümlerle karma desen anova yapılmıştır ve zamanXgrup kıyaslaması yapıldığında $p=0,000$ bulunmuştur bu değer istatistiksel açıdan anlamlıdır.



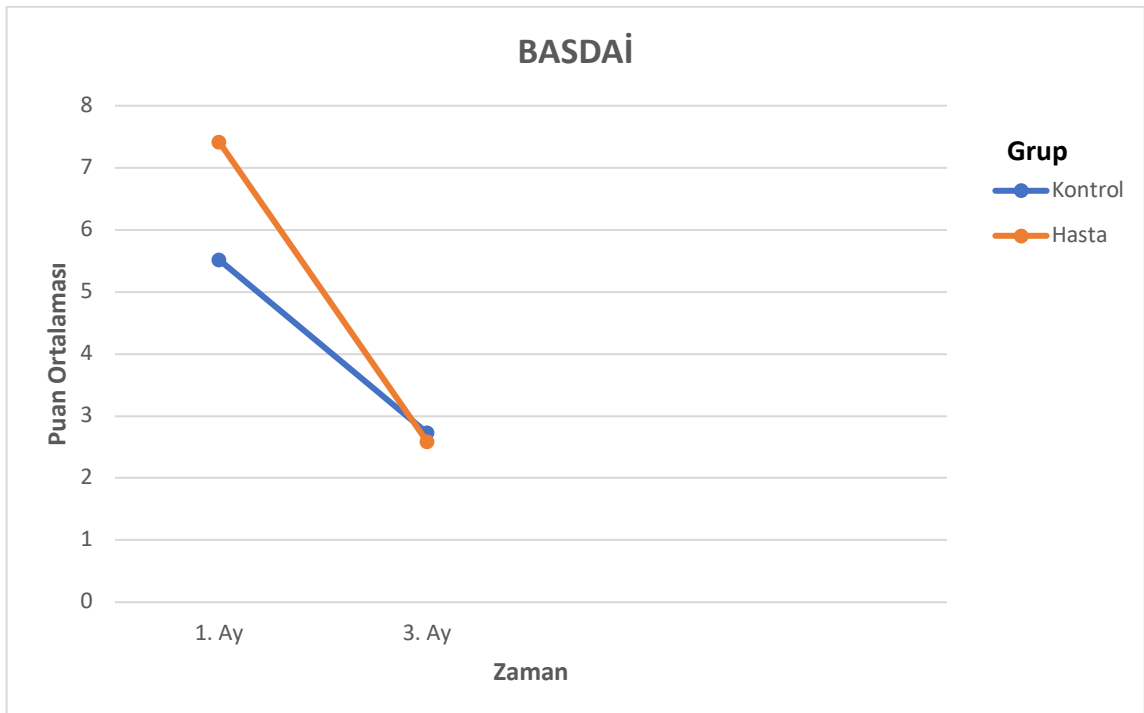
şekil 2. Hastaların TNF Kullanımı ile 1.Ay ve 3.Ay Beck Anksiyete Ölçeği Skoru Üzerindeki Ortak Etki Grafiği

Tablo 6. AS Hastalarının BASDAİ Skorlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması ve Zaman Göre Değişimine Yönelik Bulgular

Ölçüm Zamanı	Kontrol Grubu (N=20)	Hasta Grubu (N=41)
--------------	----------------------	--------------------

	X ± SS	Min - Max	X ± SS	Min - Max
1.Ay	5,52 ± 1,35	4 - 9	7,42 ± 1,63	3 - 10
3.Ay	2,73 ± 0,99	1 - 6	2,59 ± 1,40	1 - 6
Tekrarlayan Ölçümlerde Karma Desen ANOVA				
				p
Grup				0,006
Zaman				0,000
Zaman*Grup				0,000

Kontrol ve hasta grubunda yer alan AS hastalarının BASDAİ skorları için Tekrarlayan Ölçümlerde Karma Desen ANOVA analizi sonuçları Tablo 6'da verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; anti TNF-alfa kullanımının temel etkisi için, kontrol ve hasta gruplarının BASDAİ skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000). Ölçüm zamanı temel etkisine bakıldığında hasta ve kontrol grupta yer alan hastaların 1.ay ve 3.ay BASDAİ skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000). Anti TNF-alfa kullanımı ile ölçüm zamanı ortak etkisine bakıldığında ise; hasta ve kontrol grubunda bulunmak ile 1.ay ve 3.ay tekrarlı ölçümlerin BASDAİ skorları üzerindeki ortak etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (, p=0,000). Hasta grubunun BASDAİ skor ortalamaları 1.aydan (7,42 ± 1,63) 3.aya (2,59 ± 1,40) doğru daha fazla düşüş gösterirken, kontrol grubunun BASDAİ skor ortalamaları 1.aydan (5,52 ± 1,35) 3.aya (2,73 ± 0,99) doğru daha az düşüş göstermektedir.

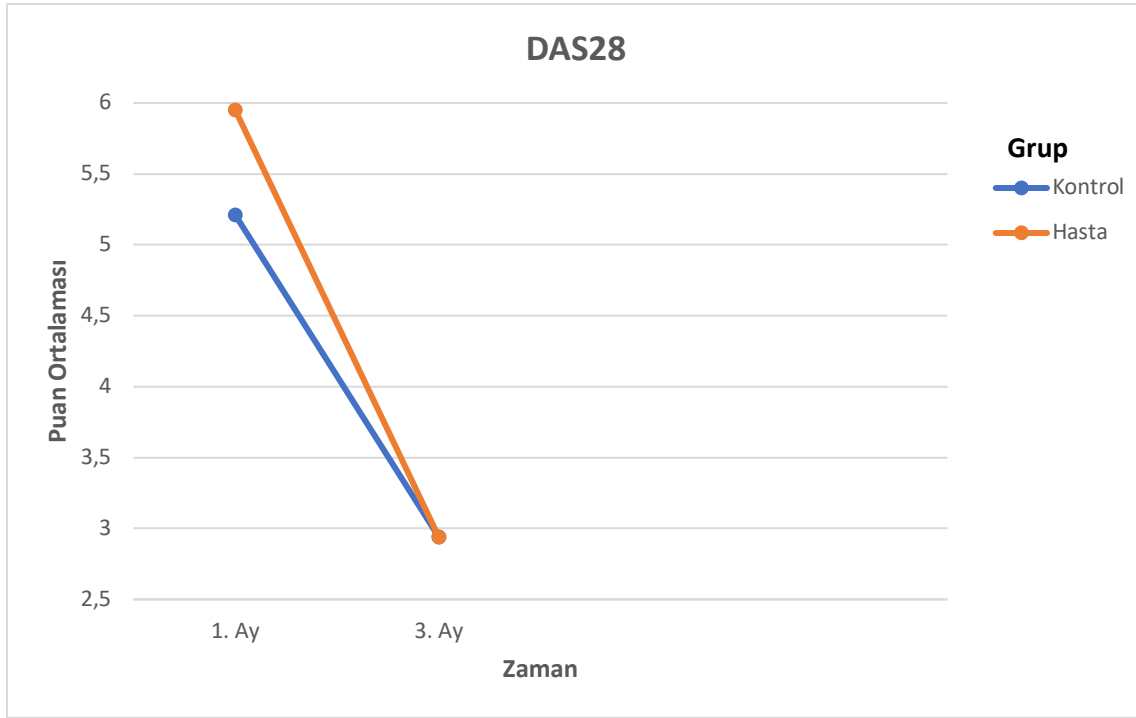


Şekil 3. AS Hastalarının TNF Kullanımı ile 1.Ay ve 3.Ay BASDAİ Skoru Üzerindeki Ortak Etki Grafiği

Tablo 7. RA Hastalarının DAS28 Skorlarının Gruplar Arası Karşılaştırılması ve Zaman Göre Değişimine Yönelik Bulgular

Ölçüm Zamanı	Kontrol Grubu (N=30)		Hasta Grubu (N=13)	
	X ± SS	Min - Max	X ± SS	Min - Max
1.Ay	5,21 ± 1,03	3 - 7	5,95 ± 1,17	4 - 7
3.Ay	2,94 ± 0,73	2 - 5	2,94 ± 1,11	2 - 6
Tekrarlayan Ölçümlerde Karma Desen ANOVA				
				p
Grup				0,198
Zaman				0,000
Zaman*Grup				0,028

Hasta ve kontrol grubunda yer alan RA hastalarının DAS28 skorları için Tekrarlayan Ölçümlerde Karma Desen ANOVA analizi sonuçları Tablo 7’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; TNF kullanımının temel etkisi için, hasta ve kontrol gruplarının DAS28 skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,198). Ölçüm zamanı temel etkisine bakıldığında kontrol ve hasta grupta yer alan hastaların 1.ay ve 3.ay DAS28 skorlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000). TNF kullanımı ile ölçüm zamanı ortak etkisine bakıldığında ise; kontrol ve hasta grubunda bulunmak ile 1.ay ve 3.ay tekrarlı ölçümlerin DAS28 skorları üzerindeki ortak etkisi istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,000). Hasta grubunun DAS28 skor ortalamaları 1.aydan (5,95 ± 1,17) 3.aya (2,94 ± 1,11) doğru daha fazla düşüş gösterirken, kontrol grubunun DAS28 skor ortalamaları 1.aydan (5,21 ± 1,03) 3.aya (2,94 ± 0,73) doğru daha az düşüş göstermektedir.



Şekil 4. RA Hastalarının TNF Kullanımı ile 1.Ay ve 3.Ay DAS-28 Skoru Üzerindeki Ortak Etki Grafiği

Tablo 8. Kontrol ve Hasta Grubunda Yer Alan Hastaların 1.Ay ve 3.Ay Beck Anksiyete Ölçeği Skorları

		N	1.Ay		3.Ay		İstatistik
			X ± SS	M (Min – Max)	X ± SS	M (Min – Max)	
Kontrol Grubu	Ankilozan Spondilit	20	12,25 ± 4,87	5 (23 - 44)	4,45 ± 2,28	1 (10 - 25)	p=0,000*
	Romatoid Artrit	30	12,20 ± 6,14	3 (29 - 47)	4,90 ± 3,75	0 (16 - 18)	p=0,000*
	İstatistik		p=0,781		p=0,881		
Hasta Grubu	AS	41	22,98 ± 11,15	4 (46 - 37)	6,78 ± 5,49	1 (19 - 15)	p=0,000*
	RA	13	17,85 ± 8,78	4 (38 - 39)	6,46 ± 5,38	1 (14 - 15)	p=0,000*
	İstatistik		p=0,136		p=0,640		
Gruplar Arası İstatistik	AS		p=0,000*		p=0,430		
	RA		p=0,032*		p=0,660		

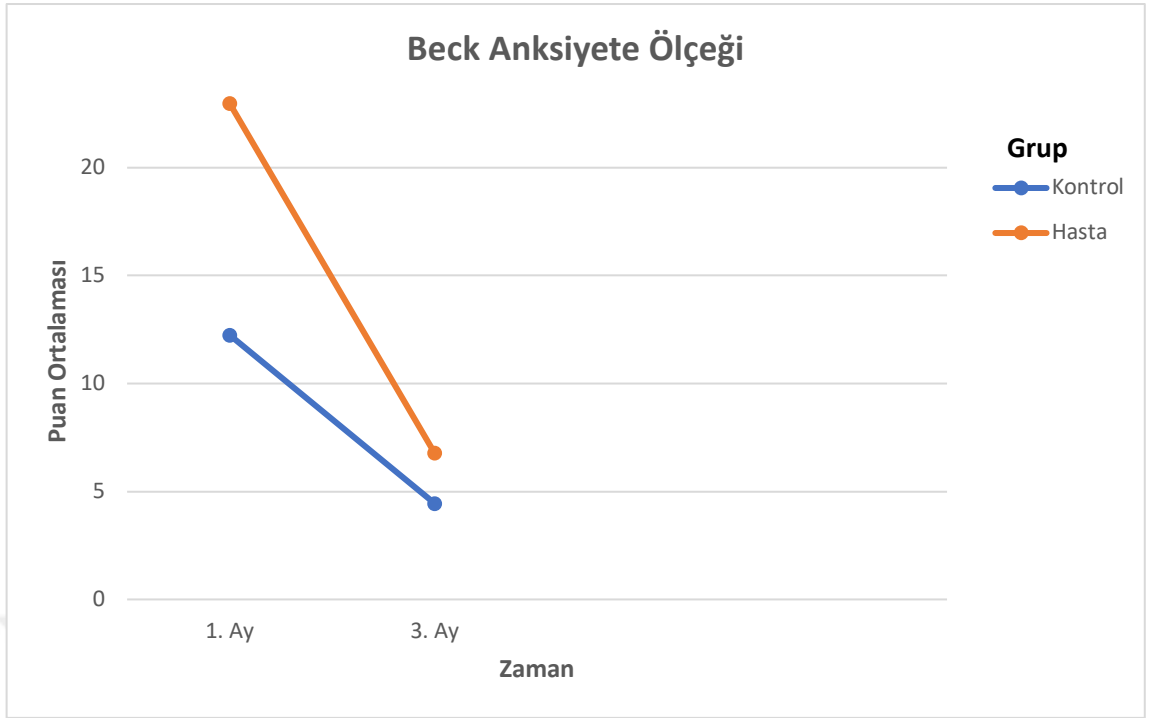
*p<0,05

Araştırmada yer alan hastaların 1.ay ve 3.ay BAÖ skorları değerlendirilmiştir (Tablo 8). Elde edilen sonuçlara göre; AS hastalarının BAÖ skorlarının ortalaması 1.ayda kontrol grubunda 12,25 ± 4,87, hasta grubunda 22,98 ± 11,15; 3.ayda kontrol grubunda 4,45 ± 2,28, hasta grubunda 6,78 ± 5,49 olarak belirlenmiştir. Romatoid hastalarının BAÖ skorlarının

ortalaması 1.ayda kontrol grubunda $12,20 \pm 6,14$, hasta grubunda $17,85 \pm 8,78$, 3.ayda kontrol grubunda $4,90 \pm 3,75$, hasta grubunda $6,46 \pm 5,38$ olarak saptanmıştır.

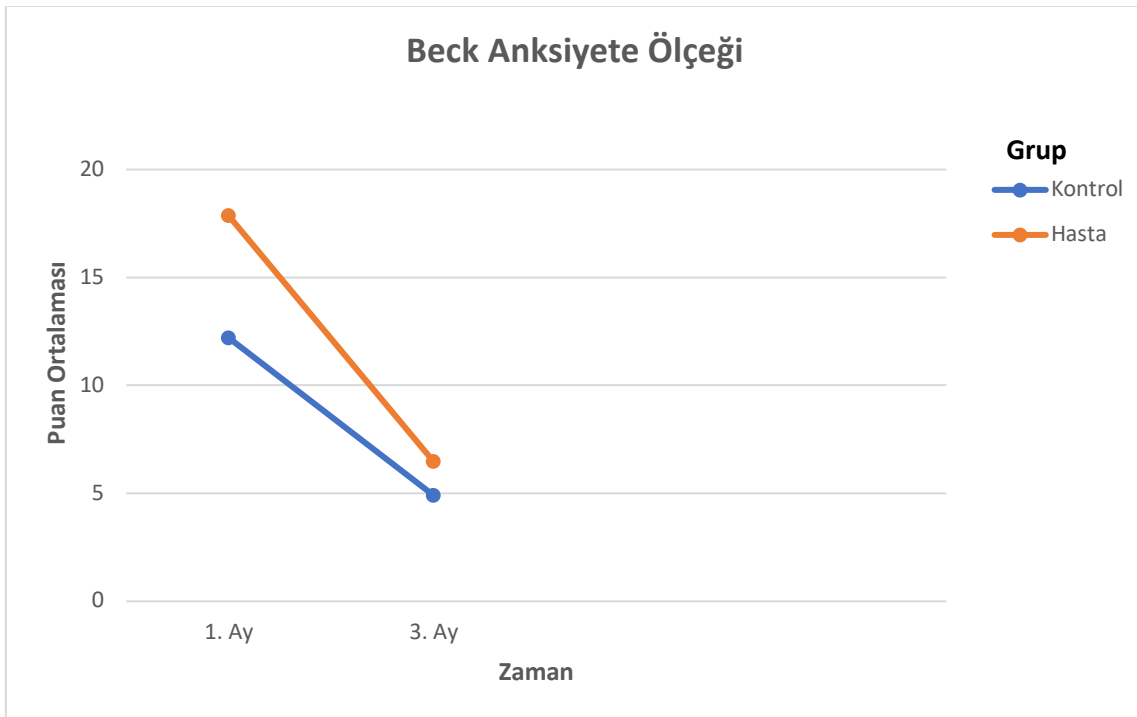
AS hastalarında 1.ay ile 3.ay arasında kontrol grubunda ve hasta grubunda BAÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol ve hasta grubunda AS hastalarında 3.ay BAÖ skorlarının 1.aya göre daha düşük olduğu saptanmıştır. RA hastalarında 1.ay ile 3.ay arasında kontrol grubunda ve hasta grubunda BAÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol ve hasta grubunda RA hastalarında 3.ay BAÖ 1.aya göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Kontrol grubu ile hasta grubu arasında AS hastalarının 1.ay BAÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda yer alan AS hastalarının 1.ay BAÖ skorlarının hasta grubunda yer alan AS hastalarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır($p<0,05$). Kontrol grubu ile hasta grubu arasında AS hastalarının 3.ay BAÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Kontrol grubu ile hasta grubu arasında RA hastalarının 1.ay BAÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$). Kontrol grubunda yer alan RA hastalarının 1.ay BAÖ skorlarının hasta grubunda yer alan RA hastalarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında RA hastalarının 3.ay BAÖ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

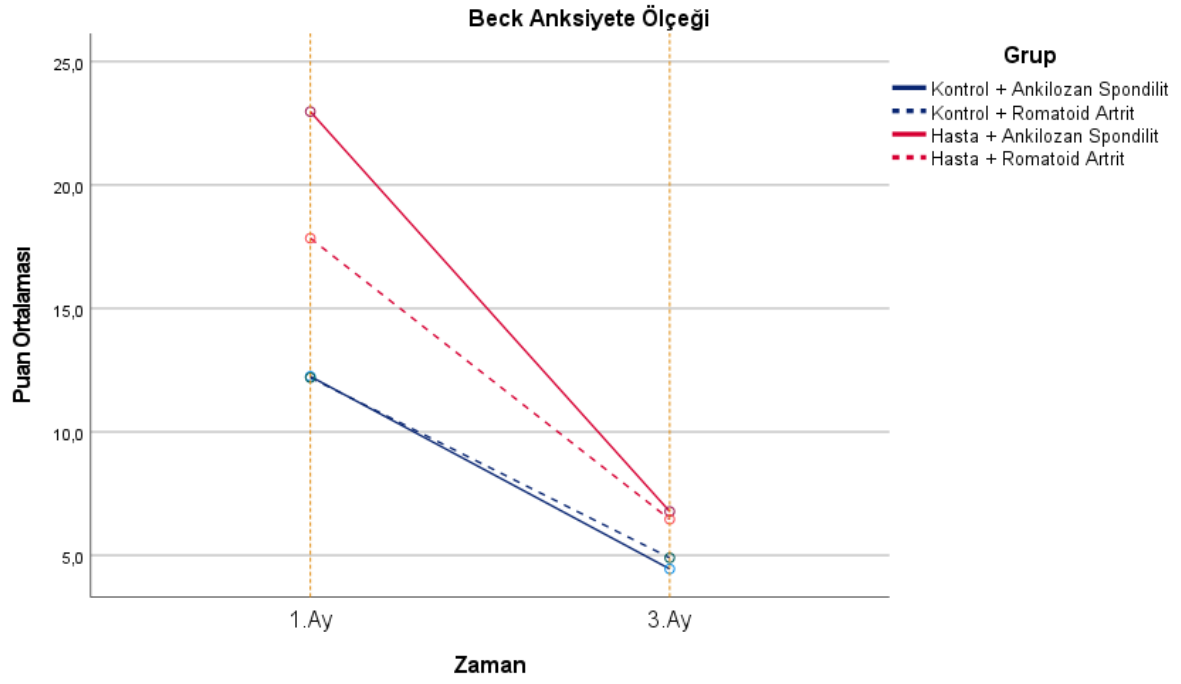


Şekil 5. AS Tanılı Hastalarının TNF Kullanımı İle 1.Ay Ve 3.Ay Beck Anksiyete Ölçeği Üzerindeki Ortak Etki Grafiği

Anksiyete



Şekil 6. Romatoid Artrit Tanılı Hastalarının TNF Kullanımı İle 1.Ay Ve 3.Ay Beck Anksiyete Ölçeği Üzerindeki Ortak Etki Grafiği



Şekil 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanılarına Göre Beck Anksiyete Ölçeği Skorları

5.TARTIŞMA

AS ve RA kronik inflamatuvar hastalıklardır. Verilen tedavilerle hastalık aktiviteleri gerilerken beraberinde inflamasyon parametrelerinde de gerileme olduğu birçok çalışmada saptanmıştır(136,137) NSAİİ, csDMARD ve Anti TNF-alfa ilaçlar inflamasyonu baskılayan ilaçlardır. Çalışmamızda romatoloji polikliniğine başvuran AS ve RA tanısı olup anti TNF-alfa tedavi başlanan hastalardaki hastalık aktivite skorları DAS28, BASDAI ve BAÖ skoruna baktık.

Bu çalışmamızda farklı tedavi seçenekleri ile RA ve AS tanılı hastaların hastalık aktivite ve BAÖ skorunda önemli derecede gerileme olduğunu saptadık. Özellikle RA ve AS tanılı hastalarda yüksek BAÖ skoruna sahip olanlarda fibromiyalji benzeri semptomların olduğunu gördük ve tedavi ile beraber hastalık aktivite skorları gerilerken bu şikayetlerin de gerilediğini saptadık.

Fms tanısı için yaygın ağrı skalası ve semptom şiddet skalasındaki soruları hastalara sormak ve bunlara göre değerlendirmek gerekmektedir. Bu iki skalada bedendeki farklı bölgelerdeki ağrı ,bilişsel bulgular; kas ağrısı, iritabl bağırsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karıncaalanma, sersemlik hissi (dizziness), uykusuzluk, depresyon, konstipasyon, üst karında ağrı, mide bulantısı, sinirlilik, göğüste ağrı, görmede bulanıklık, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltılı solunum, raynaud fenomeni, kulakta çınlama, bulantı, reflü, oral ülser, tat kaybı veya tat duyusunda değişiklik, nöbet/kriz, göz kuruluğu, nefes daralması, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, duyma güçlüğü, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, mesane spazmları gibi şikayetler sorgulanır.Bu bilişsel bulgular ve ağrı skalasındaki ağrı bölgeleri BAÖ skorundaki; bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma ya da karıncaalanma ,sinirlilik , nefes darlığı ,çarpıntı,midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi,boğuluyormuş gibi olma duygusu, gevşeyememe,baş dönmesi ya da sersemlik gibi sorularla örtüşmekte idi.

Biyolojik tedavi başlanan hastaların yüksek 1. ay BAÖ skorunun aynı zamanda birçok hastada fibromiyalji benzeri semptomların da olduğunu gösterebilir. Çünkü BAÖ skorundaki 21 parametreden bazıları hastaların somatik şikayetlerini sorgular nitelikteydi bu semptomlar yukarda belirtilmiştir. 3. ayda ise bu şikayetlerde anlamlı bir şekilde azalma hatta bazı hastalarda tamamen iyileşme olması aynı zaman biyolojik tedavi başlanan hastalardan fibromiyalji şikâyeti olanlarda bu şikayetlerde anlamlı gerileme olabileceğini düşündürmüştür.

Molto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle AS tanılı hastalarda fibromiyalji sıklığının yüksek olduğu görülmüştür; özellikle HLA27 pozitif, entezit MRI da sakroiliit olan ve antidepresan kullanan hastalarda birliktelik daha fazladır(138). Fibromiyalji patofizyolojisinde TNF-alfa ve çeşitli sitokinlerin rol aldığı yapılan çalışmalarda görülmüş. İnflamatuvar sitokinler, IL-1 β , IL-6, TNF-alfa ve interferon alfa gibi, düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir ve normalde kan-beyin bariyerini pasif olarak geçemezler(139). Ancak, travma, enfeksiyon veya stres sonrası periferik inflamatuvar sinyallerin etkisiyle dolaşımda artış gösterirler. Bu sitokinler zamanla bariyer olmayan bölgelere nüfuz edebilir ve mikroglialar aracılığıyla prostaglandin E2 salınımına yol açabilirler(140). Ayrıca, sitokinlerin serebral endoteldeki reseptörlere bağlanması sonucunda nitrik oksitin aktive olması, santral sitokin hareketlenmesini hızlandırabileceği hipotezi üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Bu sinyal yolu, nükleer faktör (NF)- κ B aracılığıyla işleyerek norepinefrin, dopamin ve serotonin gibi çeşitli nörotransmitter yollarında değişikliklere neden olabilir. Sonuç olarak, bu süreç zaman içinde klinik sonuçlara yol açabilir, örneğin ağrı, uyku bozuklukları, yorgunluk gibi. Yani inflamasyon TNF- alfa blokörü yoluyla baskılandığında hem hastalık aktivitesinde hem anksiyete de hem de fibromiyalji şikayetlerinde azalma olduğu görülmüştür.

Molto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Fibromiyalji ve AS tanısı olup Anti TNF-alfa başlanan hastalarda tedavide zorluk oluyor mu hastalık aktivite skoru ne kadar geriliyor diye bakılmış ve sonuç olarak AS ve fibromiyalji birlikteliğinin yüksek olduğu ve fibromiyalji varlığının tedavi üzerinde olumsuz etkisi olduğu görülmüştür(138). Bizim çalışmamızda özellikle tedavi başlangıcında yüksek BAÖ skoru olup bilişsel semptomları olan CRP, ESH yüksekliği olup tedavi sonrasındaki 3. Aydaki beck anksiyete ölçeğindeki özellikle bilişsel semptomlardaki gerileme, CRP ve ESH gerilemesi ve muhtemelen verilen Anti TNF-alfa ilaçlarla gerileyen TNF- alfa düzeyleri ile korele olarak fibromiyalji benzeri semptomları olan hastalarda semptomlarda gerileme olduğu düşünülebilir.

Anksiyete patofizyolojisi için yapılan bir çok çalışmada etyolojide birçok sitokin ve noroinflamatuvar süreçlerin rol aldığı görülmüştür(141). Yükselen pro-inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle vücutta serbest oksijen radikallerini düzenleyen enzimleri kontrol eden inflamasyonla ilişkili transkripsiyon faktörlerini aktive etmesi, oksidatif stresin artmasına neden olur. Bu, hücrelerde mitokondriyal disfonksiyona yol açar ve telomer kısalmasını hızlandırarak nörogenezin engellenmesine katkıda bulunabilir. Ayrıca, pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı nöronal sinyalleri bozabilir, glutamat seviyelerini artırarak nöronal toksisite oluşturabilir ve GABA aktivitesini azaltarak anksiyete benzeri etkilere neden olabilir. Bu nedenle, oksidatif

mekanizmalardaki değişikliklerin psikiyatrik bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünölmektedir. Ayrıca, HPA eksenı ve otonom sinir sistemi aracılığıyla etkilenen stres yanıt mekanizmaları ile inflamasyon arasındaki ilişkinin anksiyete bozuklukları için önemli olduğuna dikkat çekilmektedir. Özellikle epinefrin ve norepinefrin hormonlarının sitokin salınımı ile doğrudan ilişkili olduğu göz önüne alındığında, anksiyete bozuklukları ile ilişkilendirilen psikonöroimmünolojik faktörlerin anlaşılmasına yönelik çabalar büyük önem taşımaktadır.

Mevcut çalışmalar, anksiyete bozukluğu teşhisi konmuş bireylerde anlamlı immünolojik değişikliklerin varlığını göstermektedir. Vogelzangs ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, panik bozukluk veya agorafobisi olan katılımcılar arasında yapılan incelemede CRP, IL-6 ve TNF- α düzeyleri ele alınmıştır. Bu çalışmada, anksiyete bozukluğu olan erkeklerin CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuş, ayrıca 50 yaşından sonra başlayan anksiyete bozukluklarında da benzer şekilde yüksek CRP düzeyleri gözlemlenmiştir(142). Wagner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise agorafobisi olan bireylerde CRP ve TNF- α düzeylerinde artış olduğunu göstermiştir(143).

Costello ve arkadaşlarının yaptığı sistemik derleme ve meta-analiz çalışması ise yaygın anksiyete bozukluğunda sağlıklı kontrollere göre CRP, IFN- γ ve TNF- α düzeylerinin arttığını ortaya koymuştur(144). Aynı çalışmada, IFN- γ düzeylerinin yaygın anksiyete bozukluğundaki anksiyete şiddetiyle pozitif bir ilişki gösterdiği de bulunmuştur. IL-6 düzeyleri de yaygın anksiyete bozukluğu olan bireylerde benzer şekilde yüksek bulunmuş, ancak bu biyobelirtecın artışının anksiyete belirtilerini altı yıl sonra tahmin etme kapasitesi sınırlı bulunmuştur(144).

Yaptığımız çalışmada da biyolojik tedavi başlanan hastaların beklenildiği üzere hastalık aktivite skorları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla düşmüştür. Hastalık aktivite skorunda düşmeye paralel olarak 1. ay ve 3. ayda hem RA hem AS hastalarında başlangıca göre BAÖ skorunda anlamlı olarak düştüğü izlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise 1. ay anti TNF-alfa tedavi alan grupta BAÖ skorunda anlamlı düşüş varken 3. ayın sonundaki düşüş anlamlı değildi. csDMARD ya da NSAİİ tedavi verilen hastalarda 1. Ay ile 3. Ay BAÖ skalasındaki fark azken anti TNF-alfa verilen hastalarda bu fark yüksekti. Anti TNF-alfa ile daha fazla inflamasyon baskılandığı için hastalardaki bu BAÖ skorundaki değişmeyi hastalık aktivitesindeki azalmanın etkisiyle beraber Anti TNF-alfa kullanılmasının bu değişime katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz. Zaten hastalık aktivite

skorları yüksek olan hastalarda yüksek anksiyete ve bir takım bilişsel septomlar beklenmektedir; verdiğimiz anti TNF-alfa tedavi ile hem hatalık aktivitesini yüksek oranda geriletip hem de inflamasyonu baskılayarak anksiyete ve bilişsel semptomların gerilemesine katkıda bulunmuş olacağını düşünüyoruz.

Eren ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada toplam 38 AS'li hastayı ve 38 sağlıklı kontrol bireyini incelemişlerdir. Çalışma sonuçları, hasta grubundaki ortalama BAÖ ve BDÖ (Beck Depresyon Ölçeği) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Özellikle kadın hastalarda depresyon seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hastalığın aktivite derecesini gösteren BASDAI, ESH ve CRP değerleri ile BDÖ ve BAÖ puanları arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişkiler tespit edilmiştir. Bu çalışma, AS'li hastalarda depresyon seviyesindeki artışın, hastalığın doğasındaki immünolojik değişikliklere ikincil olabileceğini vurgulamıştır(145). Karkucak ve arkadaşlarının yaptığı 60 AS Tanılı ve 60 sağlıklı erişkinin dahil edildiği çalışmalarında, AS'li hastalarda hem BDÖ hem de BAÖ değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. BDÖ puanı 17 ve üzeri olanların hasta grubunda %36.7, kontrol grubunda ise sadece %3.3 idi, bu çalışmada anti TNF-alfa tedavisinin, AS'li hastalarda ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde oldukça etkili olduğu rapor edilmiştir(146).

Güzel ve arkadaşlarının yaptığı 45 RA tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu olan çalışmada uzun süreli RA hastalığının, eklemleri etkilediği sürece merkezi sinir sistemi üzerinde de bozulmalara neden olabileceğini göstermekte ve bilişsel bozulma, hastalığın şiddeti ve eklem hasarı ile ilişkilendirilmiştir(147). Doğan ve arkadaşlarının yaptığı 92 RA tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada, düşük DAS28 ve yüksek DAS-28 gruplarının karşılaştırılmasında, ağrı-VAS, yorgunluk-VAS ve bazı NHP skorları (toplam skor ve ağrı, fiziksel aktivite ve yorgunluk alt grup skorları), yüksek DAS28 grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksekti(148) .

Bizim çalışmamızda hem kontrol grubunda hem hasta grubunda 1. Ayda yüksek BAÖ tespit ettik. Bu yapılan birçok çalışmayla örtüşmekteydi. Ancak takip eden 3. Ayda kontrol ve hasta grubunda BAÖ nin anlamlı şekilde gerilediğini fakat hasta grubundaki düşüş farkının daha yüksek olduğunu tespit ettik. Özellikle yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle Anti TNF-alfa başladığımız hastalarda BAÖ skorundaki bu yüksek düşüş bu tedavinin, csDMARD ve NSAİİ tedavisinden daha fazla BAÖ gerilmeye yol açtığını göstermiştir. Yapılan birçok çalışmada hem RA hem AS tanılı hastalarda yüksek hastalık aktivitesi depresyon anksiyete ve bilişsel

fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu görölmüştür. Bizim çalışmamızda AS tanılı hastaların RA tanılı hastalara göre benzer hastalık aktivite skorlarına sahip olmalarına rağmen AS tanılı hastalarda BAÖ skorunun hem hasta hem de kontrol grubunda 1. Ayda daha yüksek olduğu görölmüştür. Takip eden 3. ayda ise BAÖ aynı seviyelere gerilediği görölmüştür. Anti TNF-alfa alan hastalarda hem RA hem AS tanılı hastalarda 1. ay ile 3. ay arasında BAÖ skorunda düşüş olduğu ancak AS tanılı hastalarda bu düşüşün daha fazla olduğu görölmüştür.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

RA ve AS gibi kronik inflamatuvar hastalıklara anksiyete, fibromiyalji gibi hastalıklar da eşlik edebilmektedir ve bu hastalıkların derecesi hastalık aktivite skorları yükseldikçe korole olarak artmaktadır. Bu durumlar da hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve tedavi cevaplarını etkilemektedir. Çalışmamızda, anti-inflamatuvar tedavilerle anksiyete şikayetlerinin gerilediği ve bu gerilemenin anti TNF-alfa tedavi alanlarda NSAİİ ve/veya csDMARD tedavi alanlara göre daha fazla olduğu görüldü. RA ve AS'nin remisyonda olup hastalık aktivite skorlarının düşmesiyle birlikte, hastaların psikolojik şikayetlerinin de azaldığı görüldü. Ancak bizim çalışmamız çok kısıtlı hasta sayısında yapıldı ve hastalar fibromiyalji açısından değerlendirilmedi. Daha net bilgiler için daha geniş hasta grubunda çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKÇA

1. Vilcek J. First Demonstration of the Role of TNF in the Pathogenesis of Disease. The Journal of Immunology. 2008 Jul 1;181(1):5–6.
2. ÇAYAKAR A. What is Tumor Necrosis Factor Alpha ? Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine. 2018;3(2):67–76.
3. Zhu J, Yamane H, Cote-Sierra J, Guo L, Paul WE. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. Cell Res [Internet]. 2006 Jan 19 [cited 2023 Sep 27];16(1):3–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467870/>
4. Bacchetta R, Gambineri E, Roncarolo MG. Role of regulatory T cells and FOXP3 in human diseases. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Sep 27];120(2):227–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666212/>
5. Koenders MI, Joosten LAB, Van Den Berg WB. Potential new targets in arthritis therapy: interleukin (IL)-17 and its relation to tumour necrosis factor and IL-1 in experimental arthritis. Ann Rheum Dis [Internet]. 2006 Nov [cited 2023 Sep 27];65 Suppl 3(Suppl 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17038468/>
6. Koenders MI, Joosten LAB, Van Den Berg WB. Potential new targets in arthritis therapy: interleukin (IL)-17 and its relation to tumour necrosis factor and IL-1 in experimental arthritis. Ann Rheum Dis [Internet]. 2006 Nov [cited 2023 Sep 27];65 Suppl 3(Suppl 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17038468/>
7. Goncharova L, Tarakanov A. Why Chemokines are Cytokines while their Receptors are not Cytokine Ones? Curr Med Chem. 2008 Jun 3;15(13):1297–304.
8. Bendtzen K, Hansen MB, Ross C, Poulsen LK, Svenson M. Cytokines and autoantibodies to cytokines. Stem Cells [Internet]. 1995 [cited 2023 Sep 27];13(3):206–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7613489/>
9. Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist. A new member of the interleukin 1 family. J Clin Invest [Internet]. 1991 [cited 2023 Sep 27];88(5):1445–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1834696/>
10. Goss SL, Klein CE, Jin Z, Locke CS, Rodila RC, Kupper H, et al. Methotrexate Dose in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Impacts Methotrexate Polyglutamate Pharmacokinetics, Adalimumab Pharmacokinetics, and Efficacy: Pharmacokinetic and Exposure-response Analysis of the CONCERTO Trial. Clin Ther [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Sep 27];40(2):309–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402521/>

11. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 27];73(7):1316–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550173/>
12. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Sep 27];37(9):1551–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455559/>
13. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Sep 27];62(6):1576–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191579/>
14. Puente A Del, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1989 [cited 2023 Sep 27];129(6):1170–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2786329/>
15. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, Michet CJ, Ernste FC, Warrington KJ, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Sep 27];63(3):633–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21360492/>
16. Work disability in rheumatoid arthritis--development over 15 years and evaluation of predictive factors over time - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17299844/>
17. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Sep 27];44(2):123–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24973898/>
18. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9627017/>
19. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Sep 27];71(9):1524–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22425941/>
20. Sparks JA, Lin TC, Camargo CA, Barbaiya M, Tedeschi SK, Costenbader KH, et al. Rheumatoid arthritis and risk of chronic obstructive pulmonary disease or asthma among women: A marginal structural model analysis in the Nurses' Health Study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Sep 27];47(5):639–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037522/>

21. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Sep 27];62(6):1583–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20155830/>
22. Marrie RA, Hitchon CA, Walld R, Patten SB, Bolton JM, Sareen J, et al. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Sep 27];70(7):970–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438604/>
23. Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Sep 27];96(36). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885321/>
24. Aga AB, Lie E, Uhlig T, Olsen IC, Wierød A, Kalstad S, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Sep 27];74(2):381–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24285493/>
25. Krishnan E, Lingala B, Bruce B, Fries JF. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Sep 27];71(2):213–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21953343/>
26. The pathophysiology of rheumatoid arthritis - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7768054/>
27. Pitzalis C, Kelly S, Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Sep 28];25(3):334–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23492740/>
28. Athanasou NA, Quinn J. Immunocytochemical analysis of human synovial lining cells: phenotypic relation to other marrow derived cells. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1991 [cited 2023 Sep 28];50(5):311–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2042986/>
29. Koch AE, Robinson PG, Radosevich JA, Pope RM. Distribution of CD45RA and CD45RO T-lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis synovial tissue. *J Clin Immunol* [Internet]. 1990 Jul [cited 2023 Sep 28];10(4):192–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2145318/>
30. Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell responses in rheumatoid arthritis: systemic abnormalities-local disease. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Sep 28];11(3):210–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10328581/>
31. Jonsson AH, Zhang F, Dunlap G, Gomez-Rivas E, Watts GFM, Faust HJ, et al. Granzyme K+ CD8 T cells form a core population in inflamed human tissue. *Sci Transl Med* [Internet]. 2022 Jun 15 [cited 2023 Sep 28];14(649). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35704599/>
32. Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Feb 9 [cited 2023 Sep 28];388(6):529–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36780677/>

33. Gravalles EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis - Common Origins, Divergent Mechanisms. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Feb 9 [cited 2023 Sep 28];388(6):529–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36780677/>
34. Orange DE, Blachere NE, DiCarlo EF, Mirza S, Pannellini T, Jiang CS, et al. Rheumatoid Arthritis Morning Stiffness Is Associated With Synovial Fibrin and Neutrophils. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Sep 28];72(4):557–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31612614/>
35. Wilkinson LS, Pitsillides AA, Edwards JCW. Giant cells in arthritic synovium. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1993 [cited 2023 Sep 28];52(3):182–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7683454/>
36. Review: angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9627005/>
37. Koch AE. Angiogenesis as a target in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003 [cited 2023 Sep 28];62 Suppl 2(Suppl 2):60–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14532152/>
38. Ishikawa H, Hirata S, Andoh Y, Kubo H, Nakagawa N, Nishibayashi Y, et al. An immunohistochemical and immunoelectron microscopic study of adhesion molecules in synovial pannus formation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* [Internet]. 1996 [cited 2023 Sep 28];16(2):53–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8853226/>
39. Shiozawa S, Tokuhisa T. Contribution of synovial mesenchymal cells to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 1992 [cited 2023 Sep 28];21(4):267–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1570520/>
40. Pettit AR, Ji H, Von Stechow D, Müller R, Goldring SR, Choi Y, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Sep 28];159(5):1689–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11696430/>
41. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546355/>
42. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11352231/>
43. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Sep 28];65(11):2773–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23897126/>

44. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 28];506(7488):376–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390342/>
45. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet* [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Sep 28];44(3):291–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286218/>
46. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1987 [cited 2023 Sep 28];30(11):1205–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2446635/>
47. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 28];506(7488):376–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24390342/>
48. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Sep 28];62(6):1576–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191579/>
49. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Sep 28];65(6):870–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23281173/>
50. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Sep 28];62(6):1576–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20191579/>
51. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 28]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9588732/>
52. Puente A Del, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1989 [cited 2023 Sep 28];129(6):1170–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2786329/>
53. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Sep 28];64(11):1588–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15843455/>
54. Ghawi H, Crowson CS, Rand-Weaver J, Krusemark E, Gabriel SE, Juhn YJ. A novel measure of socioeconomic status using individual housing data to assess the association of SES with rheumatoid arthritis and its mortality: a population-based case-control study. *BMJ Open*

- [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 28];5(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926142/>
55. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Sep 28];69(1):70–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19174392/>
 56. Alfredsson L, Klareskog L, Hedström AK. Influence of Smoking on Disease Activity and Quality of Life in Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From a Swedish Case-Control Study With Longitudinal Follow-Up. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Sep 28];75(6):1269–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36149365/>
 57. Karlson EW, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, et al. Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Jan [cited 2023 Sep 28];69(1):54–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19151010/>
 58. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Jan [cited 2023 Sep 28];54(1):38–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16385494/>
 59. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Sep 28];66(8):1998–2005. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729427/>
 60. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2012 Jul 14 [cited 2023 Sep 28];345(7865). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22782847/>
 61. Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, Costenbader KH, Hu FB, Karlson EW, et al. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Sep 29];76(8):1357–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28137914/>
 62. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Sep 29];73(11):1949–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23940215/>
 63. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Jan [cited 2023 Sep 29];50(1):72–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14730601/>

64. Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, Karlson EW, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2008 Apr [cited 2023 Sep 29];67(4):530–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17666449/>
65. Di Giuseppe D, Bottai M, Askling J, Wolk A. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Dec 14 [cited 2023 Sep 29];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25884929/>
66. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838841/>
67. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JA, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Sep 29];68(4):526–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477739/>
68. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Nov [cited 2023 Sep 29];50(11):3458–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15529351/>
69. Scher JU, Joshua V, Artacho A, Abdollahi-Roodsaz S, Öckinger J, Kullberg S, et al. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Microbiome* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2023 Sep 29];4(1):60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27855721/>
70. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* [Internet]. 2015 Aug 8 [cited 2023 Sep 29];21(8):895–905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26214836/>
71. Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Senior BW, Klippel J, Schumacher HR, El-Gabalawy HS. Elevated levels of IgM and IgA antibodies to *Proteus mirabilis* and IgM antibodies to *Escherichia coli* are associated with early rheumatoid factor (RF)-positive rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Sep 29];44(11):1433–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16091399/>
72. Ramírez AS, Rosas A, Hernández-Beriain JA, Orengo JC, Saavedra P, de la Fe C, et al. Relationship between rheumatoid arthritis and *Mycoplasma pneumoniae*: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2005 Jul [cited 2023 Sep 29];44(7):912–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814575/>
73. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Apr [cited 2023 Sep 29];64(4):582–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15319232/>

74. Ilar A, Alfredsson L, Wiebert P, Klareskog L, Bengtsson C. Occupation and Risk of Developing Rheumatoid Arthritis: Results From a Population-Based Case-Control Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Sep 29];70(4):499–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795508/>
75. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2009 [cited 2023 Sep 29];117(7):1065–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19654914/>
76. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Sep 29];122(10):1075–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24905961/>
77. O'Donovan A, Cohen BE, Seal KH, Bertenthal D, Margaretten M, Nishimi K, et al. Elevated risk for autoimmune disorders in iraq and afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2015 [cited 2023 Sep 29];77(4):365–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104173/>
78. Lee YC, Agnew-Blais J, Malspeis S, Keyes K, Costenbader K, Kubzansky LD, et al. Post-Traumatic Stress Disorder and Risk for Incident Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Sep 29];68(3):292–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26239524/>
79. Tascilar K, Dell'Aniello S, Hudson M, Suissa S. Statins and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Nested Case-Control Study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Sep 29];68(11):2603–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27273914/>
80. De Jong HJL, Klungel OH, Van Dijk L, Vandebriel RJ, Leufkens HGM, Van Der Laan JW, et al. Use of statins is associated with an increased risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 May [cited 2023 Sep 29];71(5):648–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21979000/>
81. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2001 Sep 15 [cited 2023 Sep 29];358(9285):903–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11567728/>
82. Jacoby RK, Jayson MIV, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. *Br Med J* [Internet]. 1973 Apr 14 [cited 2023 Sep 29];2(5858):96–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4700332/>
83. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1976 [cited 2023 Sep 29];35(4):357–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/970994/>
84. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10332967/>

85. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12415587/>
86. Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10381036/>
87. Kraag G, Thevathasan EM, Gordon DA, Walker IH. The hemorrhagic crescent sign of acute synovial rupture. *Ann Intern Med* [Internet]. 1976 [cited 2023 Sep 29];85(4):477–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/970778/>
88. Lawry G V., Finerman ML, Hanafee WN, Mancuso AA, Fan PT, Bluestone R. Laryngeal involvement in rheumatoid arthritis. A clinical, laryngoscopic, and computerized tomographic study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1984 [cited 2023 Sep 29];27(8):873–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6466395/>
89. Dougados M. Synovial fluid cell analysis. *Baillieres Clin Rheumatol* [Internet]. 1996 [cited 2023 Sep 29];10(3):519–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8876957/>
90. Kortekangas P, Aro HT, Tuominen J, Toivanen A. Synovial fluid leukocytosis in bacterial arthritis vs. reactive arthritis and rheumatoid arthritis in the adult knee. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Sep 29];21(6):283–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1475638/>
91. Krey PR, Bailen DA. Synovial fluid leukocytosis. A study of extremes. *Am J Med* [Internet]. 1979 [cited 2023 Sep 29];67(3):436–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/474588/>
92. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease - PubMed [Internet]. [cited 2023 Sep 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2754663/>
93. Heijde DMFMV Der, Leeuwen MAV, Riel PLCMV, Koster AM, Hof MAV t., Rijswijk MHV, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1992 [cited 2023 Sep 29];35(1):26–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1731813/>
94. Koh JH, Jung SM, Lee JJ, Kang KY, Kwok SK, Park SH, et al. Radiographic Structural Damage Is Worse in the Dominant than the Non-Dominant Hand in Individuals with Early Rheumatoid Arthritis. *PLoS One* [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2023 Sep 29];10(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26247204/>
95. THOMPSON M, BYWATERS EG. Unilateral rheumatoid arthritis following hemiplegia. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1962 [cited 2023 Sep 29];21(4):370–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13981183/>
96. Klarlund M, Østergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjødt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with

- early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2000 [cited 2023 Sep 29];59(7):521–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10873961/>
97. McQueen FM. The use of MRI in early RA. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2008 [cited 2023 Sep 29];47(11):1597–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18701537/>
 98. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PLJ, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1998 [cited 2023 Sep 29];57(6):350–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9771209/>
 99. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2023 Sep 29];48(7):1814–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12847674/>
 100. Ostendorf B, Scherer A, Mödder U, Schneider M. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of the forefeet in early rheumatoid arthritis when findings on imaging of the metacarpophalangeal joints of the hands remain normal. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Jul [cited 2023 Sep 29];50(7):2094–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15248206/>
 101. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, Von der Recke P, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B, et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2023 Sep 29];48(9):2434–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13130462/>
 102. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 Sep [cited 2023 Oct 11];69(9):1589–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20699242/>
 103. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists - PubMed [Internet]. [cited 2023 Oct 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8478878/>
 104. Nonsteroidal antiinflammatory drugs--differences and similarities. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Dec 5 [cited 2023 Oct 12];325(23):1653–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1789869/>
 105. Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004 Jul [cited 2023 Oct 12];43(7):906–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15113999/>

106. Lard LR, Visser H, Speyer I, Vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* [Internet]. 2001 Oct 15 [cited 2023 Oct 12];111(6):446–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11690569/>
107. Finckh A, Liang MH, Van Herckenrode CM, De Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Dec 15 [cited 2023 Oct 12];55(6):864–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17139662/>
108. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2023 Oct 12];372(9636):375–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635256/>
109. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1997 [cited 2023 Oct 12];36(7):799–805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9255117/>
110. Kirwan JR. The Effect of Glucocorticoids on Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 1995 Jul 20;333(3):142–7.
111. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014 Apr [cited 2023 Oct 13];53(4):650–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24324212/>
112. Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Oct 13];15(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23888360/>
113. Khan MA. Spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 1998 [cited 2023 Oct 13];10(4):279–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9725087/>
114. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: a unifying hypothesis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2009 Mar [cited 2023 Oct 13];8(5):420–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185064/>
115. Schett G, Lories RJ, D’Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017 Nov 21 [cited 2023 Oct 13];13(12):731–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158573/>
116. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺CD4⁺CD8[−] enthesal resident T cells. *Nat Med* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Oct 13];18(7):1069–76. Available from:

<https://research.birmingham.ac.uk/en/publications/il-23-induces-spondyloarthropathy-by-acting-on-ror-%CE%B3t-cd3cd4-cd8->

117. Sieper J, Van Der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, 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* [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 Oct 13];68(6):784–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19147614/>
118. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, de Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 13];49(1):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19605374/>
119. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* [Internet]. 1994 Dec 1 [cited 2023 Oct 13];21(12):2286–91. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7699630>
120. (PDF) Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? [Internet]. [cited 2023 Oct 13]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/12784146_Defining_disease_activity_in_ankylosing_spondylitis_is_a_combination_of_variables_Bath_Ankylosing_Spondylitis_Disease_Activity_Index_an_appropriate_instrument
121. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - PubMed [Internet]. [cited 2023 Oct 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7699629/>
122. Maksymowych WP. What do biomarkers tell us about the pathogenesis of ankylosing spondylitis? *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2009 Jan 7 [cited 2023 Oct 14];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19183433/>
123. Kang KY, Hong YS, Park SH, Ju JH. Increased serum alkaline phosphatase levels correlate with high disease activity and low bone mineral density in patients with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Oct 14];45(2):202–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895696/>
124. Franssen MJAM, Van de Putte LBA, Gribnau FWJ. IgA serum levels and disease activity in ankylosing spondylitis: a prospective study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1985 [cited 2023 Oct 14];44(11):766–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4062389/>
125. Laurent MR, Panayi GS. Acute-phase proteins and serum immunoglobulins in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1983 [cited 2023 Oct 14];42(5):524–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6605119/>

126. Van Den Berg R, Lenczner G, Feydy A, Van Der Heijde D, Reijnierse M, Saraux A, et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs. Results from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 14];66(9):2403–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24909765/>
127. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1984 [cited 2023 Oct 14];27(4):361–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6231933/>
128. Psikiyatri HTK, 2004 undefined. Anksiyete bozukluğu ve depresyonun tanısıl ilişkileri. *jag.journalagent.com* [Internet]. [cited 2023 Oct 14]; Available from: https://jag.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=kpd&plng=tur&un=KPD-54782
129. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 Oct 14];74(5):465–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28297020/>
130. Kessler RC, Gruber M, Hettema JM, Hwang I, Sampson N, Yonkers KA. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychol Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Oct 14];38(3):365–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18047766/>
131. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2017 [cited 2023 Oct 14];19(2):159–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28867940/>
132. Moon CM, Jeong GW. Alterations in white matter volume and its correlation with clinical characteristics in patients with generalized anxiety disorder. *Neuroradiology* [Internet]. 2015 Aug 21 [cited 2023 Oct 14];57(11):1127–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26293129/>
133. Garvey MJ, Noyes R, Woodman C, Laukes C. The association of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and vanillylmandelic acid in patients with generalized anxiety. *Neuropsychobiology* [Internet]. 1995 [cited 2023 Oct 14];31(1):6–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7535900/>
134. Sevy S, Papadimitriou GN, Surmont DW, Goldman S, Mendiewicz J. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and healthy subjects. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1989 Jan 15 [cited 2023 Oct 14];25(2):141–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2539200/>
135. Roemer L, Molina S, Borkovec TD. An investigation of worry content among generally anxious individuals. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 1997 May [cited 2023 Oct 14];185(5):314–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9171808/>

136. TOÇOĞLU A, AKÇAY E, ALTAŞ A, ... STST. AS Hastalarında Hastalık Aktivitesi ile Sistemik İnflamasyon İndeksi ve Trombosit Albumin Oranı Arasındaki İlişki. *dergipark.org.tr* [Internet]. [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/smj/article/1288358>
137. Mısırcı S, Alp A, for BYJ of TS, 2022 undefined. RA hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde sistemik immün enflamasyon indeksinin (SII) rolü. *search.ebscohost.com* [Internet]. [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=26512653&AN=160836408&h=DwTDIgot1G6RLAFO%2BdW7RwhKfS%2BBY66gDzrmc49s3O%2BWHybbXuYA05rplXI4JMDxQqfG2LdUcGPhdY5UMV2N2Q%3D%3D&crl=c>
138. Moltó A, Etcheto A, Gossec L, ... NBA of the, 2018 undefined. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *ard.bmj.com* [Internet]. [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://ard.bmj.com/content/77/4/533.abstract>
139. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation - a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther.* 2015 Oct 5;17(1).
140. McCusker R, Biology KJ of E, 2013 undefined. Immune–neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *journals.biologists.comRH* McCusker, KW Kelley *Journal of Experimental Biology*, 2013•*journals.biologists.com* [Internet]. [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://journals.biologists.com/jeb/article-abstract/216/1/84/11370>
141. YILMAZ C, Yaklaşımlar GİPG, 2022 undefined. Duygudurum ve anksiyete bozukluklarında psikonöroimmünolojik süreçler ve psikoterapi ile ilişkisi. *dergipark.org.tr* [Internet]. [cited 2023 Oct 18]; Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/pgy/article/943148>
142. Vogelzangs N, Beekman ATF, De Jonge P, Penninx BWJH. Anxiety disorders and inflammation in a large adult cohort. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 18];3(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23612048/>
143. Wagner EYN, Wagner JT, Glaus J, Vandeleur CL, Castela E, Strippoli MPF, et al. Evidence for chronic low-grade systemic inflammation in individuals with agoraphobia from a population-based prospective study. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 13 [cited 2023 Oct 18];10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875094/>
144. Costello H, Gould RL, Abrol E, Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Oct 18];9(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31326932/>
145. Eren I, Şahin M, Cüre E, Inanli I, ... ŞTN, 2007 undefined. AS hastalarında psikiyatrik belirtilerin yetiyitimi ve yaşam kalitesi ile ilişkileri. *psycnet.apa.org* Eren, M Şahin, E Cüre, IÇ Inanli, ŞE Tunç, A KüçükNöropsikiyatri Arşivi, 2007•*psycnet.apa.org* [Internet]. [cited 2023 Oct 28]; Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2007-19737-001>

146. Karkucak M, Özden G, Çapkın E, ... MTFSBT, 2010 undefined. ASte anksiyete ve depresyon düzeyi, yaşam kalitesini etkileyen faktörler. veteriner.fusabil.org [Internet]. [cited 2023 Oct 27]; Available from: <http://veteriner.fusabil.org/text.php3?id=709>
147. Güzel D, Sağ S, Sağ M, Tekeoğlu İ, Kamanlı A, Nas K. RAte bilişsel bozukluğun değerlendirilmesi: eklem yıkımı ve hastalık aktivitesinin belirleyici değeri. 2018 [cited 2023 Oct 28]; Available from: <http://www.acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/handle/11630/5208>
148. Doğan İ, Kevser G, Dergisi HA... SB, 2022 undefined. Evaluation of Quality of Life Scales According to Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. dergipark.org.tr [Internet]. [cited 2023 Oct 28]; Available from: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/2115646>

