

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİT VE PSORİATİK ARTRİTLİ
HASTALARDA HLA-B27 SIKLIĞI VE KLİNİK BULGULAR İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevde Nur FIRAT

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

2011

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANKİLOZAN SPONDİLİT VE PSORİATİK ARTRİTLİ
HASTALARDA HLA-B27 SIKLIĞI VE KLİNİK BULGULAR İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Sevde Nur FIRAT

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ayşe ÇEFLE
Anabilim Dalı Başkanı: Prof.Dr. Ahmet YILMAZ

Etik Kurul Proje No: 2009/89

Etik Kurul Onay Tarihi: 03.06.2009

2011

Asistanlığım ve tezim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, değerli hocam, tez danışmanım

Prof.Dr. Ayşe ERGÜNEY ÇEFLE'ye,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet YILMAZ, Prof.Dr. İtir YEĞENAĞA, Prof.Dr. Saadettin HÜLAGÜ, Prof.Dr. Berrin ÇETİNARSLAN ARSLAN, Prof.Dr. Ömer ŞENTÜRK, Prof.Dr. Betül KALENDER, Prof.Dr. Zeynep CANTÜRK, Prof.Dr. Kazım UYGUN, Doç.Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Doç.Dr. İlhan TARKUN, Doç.Dr. Altay ÇELEBİ, Doç.Dr. Erkan DERVİŞOĞLU, Yrd.Doç.Dr. Elif Birtaş Ateşoğlu, Yrd.Doç.Dr. Pınar TARKUN, Uzm.Dr. Fulya COŞAN ve Uzm.Dr. Barış Yılmaz' e,

Tezimin her aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen, Uzm.Dr. Ayten YAZICI'ya, değerli arkadaşlarım Uzm.Dr.Eylem YETİMOĞLU'na ve Uzm.Dr. Alev Selek'e,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve dostlukları ile bana destek veren tüm uzman, asistan ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

ve

Her zaman yanımda olan, fedakarlıkları ve sevgileri ile bana güç veren sevgili aileme,

Minik kızım, neşe kaynağım Fatma Elif'ime

Teşekkür Ederim...

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	1
ŞEKİLLER DİZİNİ	2
TABLolar DİZİNİ	3
1. AMAÇ ve KAPSAM	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Ankilozan Spondilit	6
2.1.1.Hastalığın tarihçesi	7
2.1.2. Epidemiyoloji	7
2.1.3. Ankilozan Spondilit'in Etyopatogenezi	8
2.1.4. Ankilozan Spondilit'in Kliniği ve Tanısı	14
2.1.4.1. Ankilozan Spondilit'in Klinik Özellikleri	14
2.1.4.2. Ankilozan Spondilitin Tanı Kriterleri	19
2.1.5. Ankilozan Spondilitin Tedavisi	23
2.1.6. Ankilozan Spondilitte Mortalite Nedenleri	28
2.2. Psoriatik Artrit	29
2.2.1.Psoriatik Artritin Tarihçesi	29
2.2.2. Psoriatik Artritin Epidemiyolojisi	29
2.2.3. Psoriatik Artritin Klinik Özellikleri	30
2.2.3.1. Artiküler Tutulum	30
2.2.3.2. Ekstraartiküler Özellikler	34
2.2.4. Psoriatik Artritte Laboratuvar	35
2.2.5. Psoriatik Artritte Tanı-Ayırıcı Tanı	36
2.2.6. Psoriatik Artritte Prognoz	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. İSTATİSTİKSEL İŞLEMLER	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	50
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	52
9. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AS	Ankilozan Spondilit
ASAS	Assesment in SpondyloArthritis international Society
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CRP	C-Reaktif Protein
DIF	Distal interfalangial
ER	Endoplazmik Retikulum
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HLA	İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)
İBH	İnflamatuar Barsak Hastalığı
MR	Manyetik Rezonans
MHC	Majör Histokompatibilite Kompleksi
MKF	Metakarpofalangial
MTF	Metatarsofalangial
NK	Natural Killer
NSAİİ	Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç
OA	Osteoartrit
PİF	Proksimal interfalangial
PsA	Psoriatik Artrit
ReA	Reaktif Artrit
RF	Romatoid Faktör
SpA	Spondiloartropati
SZP	Salazopirin
TNF	Tümör Nekroz Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	HLA-B27 gen kodu	9
2	HLA-B27'nin spondiloartritlere eğilimi etkileyebilen intrasellüler ve ekstrasellüler benzersiz fonksiyonları	13

TABLolar DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
1	HLA Lokusundaki Polimorfizm	10
2	Spondiloartrit Grubuna Giren Hastalıklar ve HLA-B27 Sıklığı	11
3	İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri	15
4	AS’de Sık Kullanılan Testler	16
5	AS’de Görülebilen Eklem Dışı Tutulumlar	18
6	Sakroiliit’in Evrelemesi	19
7	AS için Modifiye NewYork (1984) Sınıflandırma Kriterleri	21
8	AMOR Kriterleri	22
9	SpA için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri	23
10	AS ve PsA hastaların demografik özellikleri	40
11	AS ve PsA grubunda klinik bulguların karşılaştırılması	41
12	AS ve PsA’lı hastalarda sistemik tutulumların karşılaştırılması	41
13	As ve PsA gruplarında radyolojik bulguların karşılaştırılması	41
14	AS’li hastalarda HLA-B27 durumuna göre klinik ve radyolojik bulguların karşılaştırılması	43
15	PsA’lı hastalarda HLA B27 durumuna göre klinik ve radyolojik bulguların karşılaştırılması	44
16	PsA’lı hastalarda tutulum şekli ile HLA-B27 arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	44
17	AS ve PsA’lı hastalarda tedavinin karşılaştırılması	45

1. AMAÇ VE KAPSAM

Spondiloartropatiler (SpA), ortak klinik, genetik ve epidemiyolojik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Bu grubun belli başlı üyeleri arasında ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psoriatik artrit (PsA) ve enteropatik artrit yer alır. İlk tanımlandığı dönemde romatoid artrit (RA) farklı bir hastalık grubu olduğuna işaret etmek için, romatoid faktör negatifliğini belirtmek amacıyla seronegatiflik kavramına vurgu yapılmıştır. Bugün için biliyoruz ki, bu hastalıklar romatoid faktör negatifliği dışında pek çok ortak özelliğe sahiptir. Hastaların büyük kısmının erkek olması, tendon ve ligamanların yapıştığı entezis bölgelerinde inflamasyon (enteziz) olması, sakroiliak eklem tutulumunu gösteren radyolojik ve klinik kanıtların varlığı, alt ekstremitelerde ağırlıklı asimetrik oligoartritin bulunması ve HLA-B27 (İnsan lökosit antijeni-B27) ile güçlü beraberlik bu ortak özelliklerin belli başlılarıdır (70).

SpA başlığı farklı klinik bulguları olan bir hastalıktan ziyade, birbiri ile ilişkili ve benzer özellikleri olan geniş bir hastalık ailesini tarif etmektedir. Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetikleme ile hastalığın geliştiği düşünülmektedir. Birinci derece akrabalarda hastalığın varlığı önemli bir risk faktörü olarak gözükmektedir. SpA ile HLA-B27 arasında sıkı bir bağlantı bulunmaktadır. Bu bağlantı AS'de en belirgindir. Diğer SpA grubu hastalıklarda ise azalan sıklıkta da olsa HLA-B27 bağlantısı mevcuttur. HLA-B27 ile AS arasında çok güçlü bir ilişkinin varlığının bilinmesine karşın, bunun fonksiyona katkısı bugün için tam olarak açıklanamamıştır. AS patogenezi temel patolojinin HLA-B27'nin artmış ekspresyonu olabileceği düşünülmüştür. HLA-B27 sıklığı toplumda %6-8 iken, AS'li hastalarda %90-95 bulunmaktadır (Kuzey Avrupa ülkelerinde)(10). Ülkemizde ise AS hastalarında HLA-B27 sıklığı bir çalışmada %70 bulunmuştur (51).

SpA grubundaki diğer hastalıklarda ise azalan sıklıkta da olsa HLA-B27 bağlantısı mevcuttur. Los Angeles ve Londra'da bir grup araştırmacının yaptığı çalışmada AS ve ReA'da HLA-B27 sıklığının benzer olduğu gösterilmiştir (15,91). Psoriasis ve onunla ilişkili artropatiler arasında benzer, ancak karmaşık ilişkiler mevcuttur. Psoriasisli olgularda ve periferik psoriatik artritli hastalarda HLA-B27

antijen sıklığında anlamlı bir artış görülmezken, aksiyel tutulumlu psoriatik artritli hastaların %45'inde HLA-B27 pozitif olarak saptanmıştır (15,37,91).

AS'nin şiddeti ile genler arasındaki ilişkiye dair geçmiş yıllarda çeşitli ölçümler geliştirilerek fonksiyonel ve radyolojik olarak hastalık şiddeti ile aktivitesinin ölçülmesi sağlanmıştır (118). Genetik faktörlerin sadece AS'ye yatkınlığı değil, aynı zamanda hastalığın şiddetini de belirlediğine dair yayınlar mevcuttur. Hamersma ve ark. hastalık aktivitesinin şiddetini ve fonksiyon kaybını sınıflandırarak bu özelliklerin yüksek oranda herediter geçişli olduğunu göstermişlerdir (53).

Bu çalışmada AS ve PsA tanıları mevcut olan hastaların, demografik, klinik ve radyolojik özellikleri ve tedavileri değerlendirilerek, sonuçların hastalıkların şiddeti ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Spondiloartropatiler (SpA); spinal tutulum ve periferik eklemlerde oligoartrit, eklem ve tendonların kemikler ile birleştikleri yerde oluşan inflamasyon (entezit) ve bazen mukokutanöz, göz ve kardiyak manifestasyonlarla karakterize, kronik inflamasyonla seyreden, sistemik, romatizmal hastalıkların ortak ismidir. SpA'ların prototipi olan ankilozan spondilit (AS) ile beraber reaktif artrit (ReA), psoriatik artrit (PsA), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile ilişkili artropatiler, tanımlanmamış spondiloartropatiler ve juvenil kronik artritler bu grubun geleneksel klinik profilini oluşturur. Her ne kadar bu hastalıkları tetikleyen bazı faktörler açığa çıkarılmış olsa da, henüz bu hastalıkların nedenleri kesin olarak açıklanamamıştır. Buna rağmen bu hastalıklarla HLA-B27 arasındaki güçlü ilişki, SpA'ların anlaşılmasında dramatik ilerlemelere zemin hazırlamıştır (26).

SpA'ların ortak özellikleri (62 ,73, 121)

- Romatoid faktör negatifliği
- Aksiyel tutulum (sakroiliit ve spondilit)
- Asimetrik oligoartrit (özellikle alt ekstremitelerde)
- Entezit ve entezopati
- Sıklıkla genç yaşta başlangıç
- Aile bireylerinde SpA ya da AS varlığı
- Yineleyen ön üveit atakları
- Deri, mukoz, göz, ürogenital sistem ve bağırsak gibi eklem dışı sistemlerin tutulması
- Aortit gelişme olasılığı
- HLA-B27 pozitifliği.

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

AS, SpA'nın en sık formu olarak bilinmektedir. AS; HLA-B27 geni ile ilişkili kronik, sistemik, inflamatuvar romatizmal bir hastalık olup etiyolojisi bilinmemektedir (62, 73, 121). AS alevlenme ve remisyonlarla karakterize, kendini sınırlayan bir hastalıktır (121). AS sıklığı toplumdan topluma değişkenlik göstermekle beraber

beyaz popülasyonda %0,2-1,4 arasında görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir (10,108).

2.1.1. Hastalığın Tarihçesi

AS'nin ilk klinik tanımlaması İrlandalı bir klinisyen olan Bernard Conner (1666-1698) tarafından yapılmıştır. Dr.Conner 1961'de hazırladığı tezinde AS'nin klinik özelliklerini özetlemiş, sakroiliak eklem ve kotları da içine alan, torasik vertebradan aşağıya doğru devam eden füzyonu tanımlamıştır (28).

19. yüzyılın ikinci yarısında AS'nin klinik tanımının önemli bir bölümü o dönemin üç değerli nöroloğu olan Strumpell, Vladimir ve Pierre Marie tarafından yapılmıştır (110). 1899-1906 yılları arasında Marie ve öğrencisi Andre Leri rizomelik spondilit ve diğer eşanlamlıların yerini alan ankilozan spondilitin tam klinik tanımlamasının yapılması için gerekli olan patolojik ve anatomik gözlemleri yapmışlardır. Onların katkıları AS'nin modern tarihi için bir dönüm noktası olmuştur. 1890'da New York'lu bir nörolog olan Bernard Sachs, ilk Amerikan bildirisi kabul edilen "Omurganın Progresif Ankilotik Rijiditesi" adlı yayında Marie'nin gözlemlerini yansıtmıştır (103).

20. yüzyılda AS'de çok önemli ilerlemeler görülmüş ve bu dönemde SpA kavramının oluşmasına katkıda bulunan önemli klinik ve patolojik gelişmeler olmuştur. 1895'de Wilhelm Röntgen tarafından X ışınının keşfiyle birlikte hastalığın tanımlanmasında çok önemli bir adım atılmıştır. 1930'da sakroiliak radyografinin tanınmasıyla beraber Forestier, Drebs, Scott sakroiliiti; Forestier ve Robert ise sindesmofitleri tanımlamıştır (28). İnflamatuar bel ağrısı olan hastalarda manyetik rezonans (MR) görüntüleme yönteminin kullanılması, hastalığın erken döneminde torasik vertebra enflamasyonunun görüntülenmesine olanak sağlamıştır (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

AS, sıklıkla 2. ve 3. dekatta başlar ve erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür (genel toplumda erkeklerdeki sıklığı %0,54; kadınlardaki sıklığı: %0,44) (95).Avrupa ve Amerika verilerinde prevalans ortalama %0,1-0,2 olarak bulunmuştur. Bir çalışmada ise SpA prevalansı %1,3, AS prevalansı %0,65 olarak

bildirilmiştir (56).

2.1.3. Ankilozan Spondilitin Etiyopatogenezi

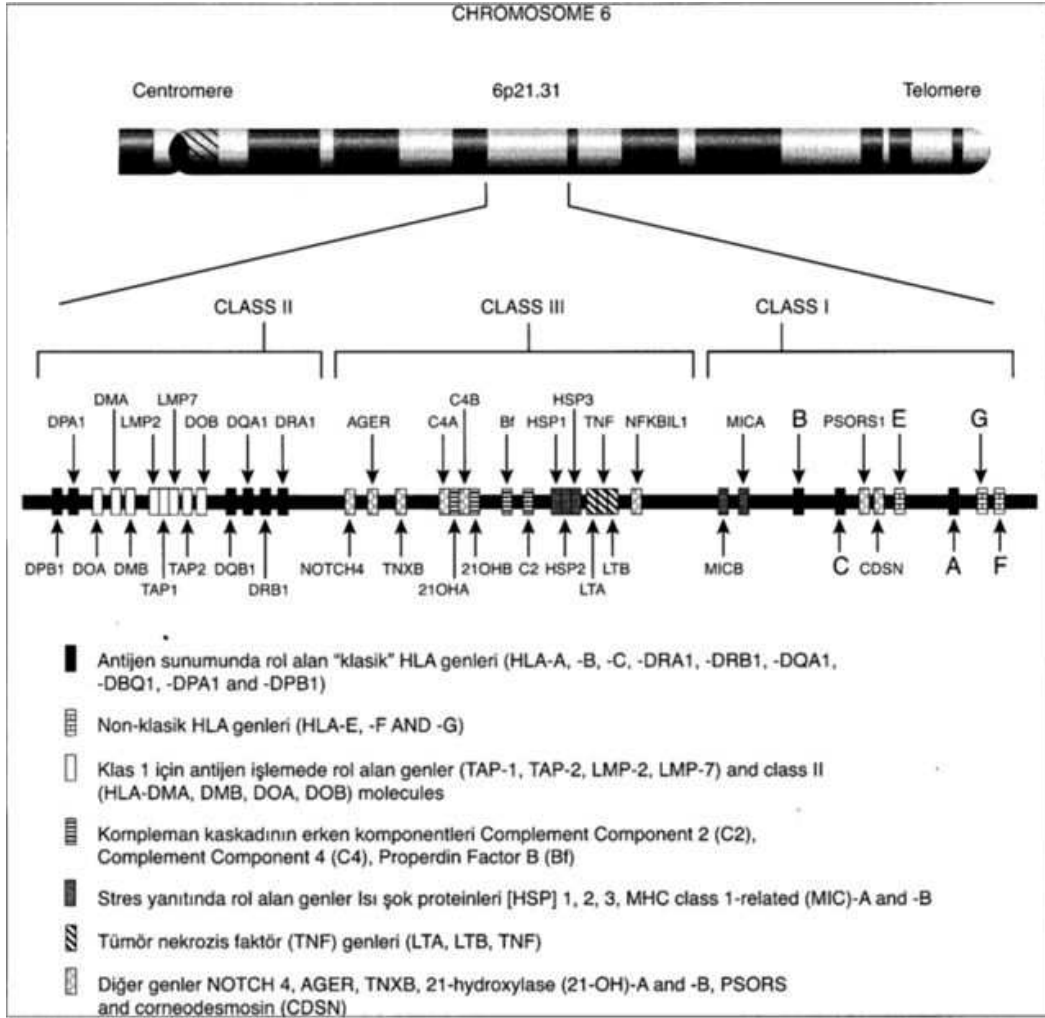
Ankilozan spondilitin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, hastalığın etiyopatogenezinde genetik ve enfeksiyöz etkenler ön plana çıkmaktadır (13, 62, 121).

A.Genetik Faktörler

a) Ailesel Birliktelik: AS'de ailesel risk söz konusu olup bu risk majör doku uyum antijenlerinden HLA geni, özellikle de HLA-B27 alt gurupları ile ilişkili olarak saptanmıştır (62,121). HLA-B27 pozitif hastaların, HLA-B27 pozitif akrabalarının %21'inde AS tespit edilmiştir. Yaklaşık 3000 kişinin tarandığı bir Avrupa çalışmasında HLA-B27 prevalansı genel popülasyonda %7,8 olarak saptanmıştır (85). Bu grupta HLA-B27 pozitiflerin sadece %1,3'ünde klinik olarak AS vardır. Dolayısıyla HLA-B27 pozitif akrabalarda AS riski toplumdaki HLA-B27 pozitif bireylere göre 16 kat artmıştır denilebilir (123). Başka bir çalışmada tek yumurta ikizlerinde AS konkordansı %75, HLA-B27 pozitif çift yumurta ikizlerinde ise bu oran % 27 olarak tespit edilmiştir (24,26). Bu bilgiler AS'de ailesel birlikteliği göstermek açısından anlamlıdır.

b) HLA-B27 ve Ankilozan Spondilit: HLA-B27 gen kodu, 6. Kromozomun (6p) kısa kolu üzerindeki DNA'nın 3.6 megabazlık bir zincirinde yerleşen multipl genlerden oluşan MHC (majör histokompatibilite kompleksi) sınıf I bölgesinde yer almaktadır (Şekil 1). MHC, immun fonksiyonu sağlayan 220'nin üzerinde gen içerir (69).

MHC sınıf I bölgesi, stres cevabıyla ilişkili diğer genlerde olduğu gibi (MHC sınıf I ilişkili zincir genler gibi) doku uyum genlerini kapsamaktadır. MHC sınıf I molekülleri 2 grupta incelenir; klasik veya tip 1a molekülleri (HLA-A,-B ve-C) ve nonklasik moleküller (HLA-E,-F ve-G). Bunlara ilaveten birkaç HLA sınıf I benzeri sekanslar da (HLA-H ve HLA-J gibi) var ki bunların ekspresyonu kuşkuludur ve psödogen olarak ele alınmaktadır (69).



Şekil 1: HLA-B27 gen kodu (69)

Tip 1a (HLA-A,-B,-C) molekülleri, birçok dokuda eksprese olur ve büyük oranda polimorfizm gösterir, özellikle peptid bağlayan bölgede daha belirgindir. Bu moleküller antiviral immünyetede önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda viral peptidleri bağlamada ve hücre yüzeyine yapışarak sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmasında da rol oynamaktadır. Ayrıca litik aktiviteyi ve sitokin üretimini inhibe etmek için natural killer (NK) hücreleri üzerindeki reseptörlerle ilişkiye girmektedir. Sadece HLA-B için 675'den fazla allel tanımlanmış olup bu da onu insan genomunun en çok polimorfizm gösteren geni yapmaktadır (Tablo 1) ([www.ebi.acuk/imgt/hla](http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla)).

MHC sınıf 1b genleri HLA-E, -F ve -G'yi kapsar. Düşük düzeyde doku ekspresyonu ve sınırlı polimorfizm göstermektedir (Tablo 1). HLA-E, diğer sınıf 1 moleküllerin öncü sekanslarından hidrofobik peptidleri, NK ve T hücreler üzerindeki

CD94\NKG₂ reseptörlerine sunmaktadır (20). HLA-G, primer olarak fetal-maternal ara yüzeyde eksprese edilen non-klasik MHC sınıf 1 molekülüdür. Böylelikle fetusu maternal immün cevaptan koruduğu düşünülmektedir. HLA-F ise tüm MHC sınıf 1 genlerinin progenitörü olarak kabul edilmekte olup fonksiyonu bilinmemektedir ve hücre yüzeyinde gösterilememiştir (30).

Tablo 1: HLA Lokusundaki Polimorfizm ([www.ebi.acuk/imgt/hla](http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla))

HLA	Allel Sayıları
Sınıf I	
A	373
B	675
C	190
E	5
F	2
G	15
Sınıf II	
DRA1	3
DRB1	399
DQA1	28
DQB1	62
DOA	9
DOB	9
DMA	4
DMB	7
DPA1	23
DPB1	118

HLA-B27 MHC sınıf I bölgesinde kodlanmaktadır. AS için bilinen en büyük riski oluşturur ve Avrupa kökenli AS vakalarının %90'dan fazlasında rastlanmaktadır. ReA'lı hastalarda yaklaşık %70 oranında HLA-B27 pozitifliği vardır. Afrika kökenli hastalar için bu oran geçerli değildir; bu hastalarda HLA-B27 ilişkisi yoktur. Psoriatik spondilitli hastaların %60-70'inde, periferik PsA'lı

hastaların ise %25'inde HLA-B-27 pozitif saptanmıştır. Bununla beraber asemptomatik sakroiliitle HLA-B27 ilişkisi tespit edilememiştir. Tek başına akut anterior üveiti bulunan hastaların yaklaşık %50'sinde HLA-B27 pozitifdir (Tablo 2) (62,100).

Tablo 2: Spondiloartrit Grubuna Giren Hastalıklar ve HLA-B27 Sıklığı (62,100)

Hastalık	HLA-B27 sıklığı (%)
Normal popülasyon	8-14
Ankilozan Spondilit	90-95
Reaktif artrit (Reiter Sendromu)	60- 80
Psoriatik spondilit	60-70
Enteropatik spondilit	50-70
Periferik PsA	25
Juvenil SpA	>90
Tanımlanmamış SpA	90

Ankilozan spondilit patogenezinde HLA-B27'nin varsayılan rolü: HLA-B27'nin hastalığın gelişmesindeki etkisinin altında yatan gerçek mekanizma hala belirlenmemiştir. Bu konuda 4 teori vardır (Şekil 2)

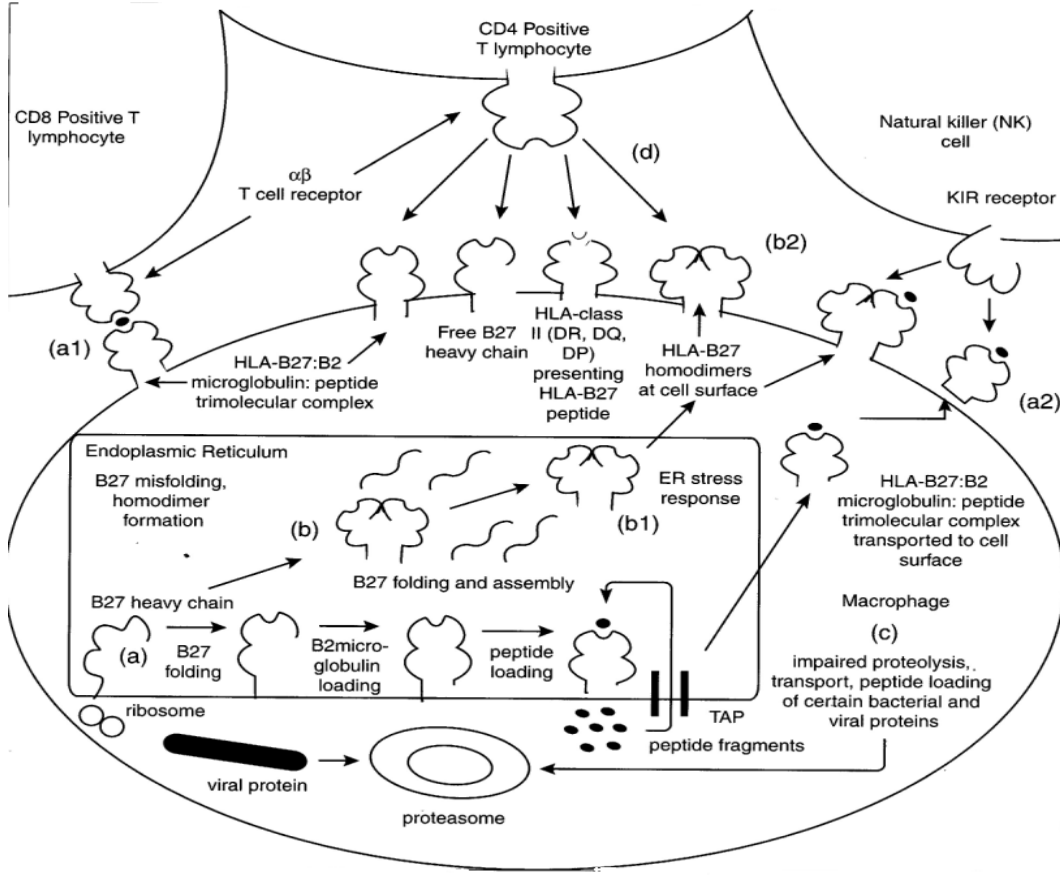
1. Artritojenik peptid hipotezi: Bu hipotez HLA-B27'nin bakteri aracılığıyla veya kendi kendine tek veya bir grup antijenik peptide bağlanma yeteneği temeline dayanmaktadır. Buna göre AS, HLA-B27 sınırlı sitotoksik T hücrelerinin sadece eklemlerde ve diğer etkilenmiş dokularda bulunan peptidlere yanıtından kaynaklanmaktadır. Patojenik T hücreleri; eklem, genital bölge veya bağırsak mukozası gibi yerlerde oluşabilir, bunlar daha sonra başlangıçta HLA-B27'yi tetikleyen bir patojenden köken alan peptid derivelerinin tanınmasını sınırlayarak antijenlere karşı otoimmün toleransın bozulmasına yol açabilir. Bu hipotez için

kanıtlar, Chlamidya trachomatis proteomdan HLA-B27 sınırlı peptidlerin tanımlanması ile elde edilmiştir (76).

2. HLA-B27 homodimer formasyonu: Self asosiasyon, HLA-B27'nin özgün bir özelliğidir. HLA-B27'nin ağır zincirleri, invitro olarak ekstrasellüler alfa-1 domainlerinde sistein-67 rezidülerinden bağlanan disülfid bağımlı homodimerler oluşturabilirler (32-17). Bu durum, B27'nin endoplazmik retikulumda uygunsuz kıvrılmasının neticesi olarak oluşur ve uygunsuz kıvrılan protein birikimi proinflamatuvar intrasellüler stres cevabıyla sonuçlanabilir. HLA-B27 homodimerleri spondiloartritli hastaların hücre yüzeyinde tespit edilebilir; bunlar peptid bağlayabilirler ve hücrenin antijen sunma fonksiyonu yetersiz olduğunda daha yoğun eksprese edilirler. Bununla birlikte, HLA-B27 molekülünde sistein-67 varlığı, HLA-B27 transgenik ratlarda artrit gelişiminde gerekli değildir. Dahası HLA-B27 homodimer formasyonunun spondiloartrit varlığı için spesifik olup olmadığı ve ilişkisi henüz bilinmemektedir (75).

3. İntrasellüler invazyon/Öldürme farklılıkları: Artritojenik organizmaların intrasellüler varlığı ReA'nın hücresel temeline esas oluşturabilir. Ancak sinovisitlerde bakterisidal yolakların moleküler esası henüz tam olarak çözülememiştir. HLA-B27 ilişkili sitokin cevap profilinin düzenlenmesi ReA patogenezinde önemli olabilir (38,59).

4. Otoantijen olarak HLA-B27: HLA-B27, CD4⁺ T hücrelerinde tespit edilebilir (98) ve HLA sınıf 2 heterodimerlerince CD4⁺ T lenfositlere sunulabilir. HLA-B27 transgenik farelerde B27⁺ splenosit veya plazmid DNA kullanılarak B27'nin immünizasyonu sağlanabilir ve bu fareler anti B-27 sitotoksik T lenfosit oluşturmazlar. Eğer böyle immünize edilmiş hayvanların splenositleri invitro olarak Chlamidya'ya maruz bırakılırsa HLA-B27⁺ hedefleri parçalayan sitotoksik T lenfositler üretilir; fakat kontrol HLA-B7, B-14, B-40, B-44 transfekte hedeflere karşı reaksiyon oluşmaz. Bu da HLA-B27'nin tek başına veya değişik bir formunun hastalık gelişimini yönlendirebileceğini düşündürmektedir (98).



Şekil 2: HLA-B27'nin spondiloartritlere eğilimi etkileyebilen intrasellüler ve ekstrasellüler benzersiz fonksiyonları. **a)** HLA-B27 ağır zinciri makrofaj ribozomlarında yazılır, beta-2 mikroglobulinler üstüne sarılır ve antijenik peptid endoplazmik retikulumda (ER) TAP proteinleri aracılığıyla taşınır. Trimoleküler peptid kompleksi hücre yüzeyine yol alır, orada antijenik peptid CD8+ T lenfositleri üzerinde alfa-beta TCR'ye veya NK hücreleri üstündeki öldürücü immunoglobulin reseptörüne sunulur. **b)** HLA-B27 ağır zinciri B27 homodimerleri oluşturan ER'da yanlış katlanır; ya **b1)** orada birikir ve proinflamatuvar ER stres cevabına neden olur veya **b2)** B27 homodimerleri hücre yüzeyine göç ederek orada ya kendileri antijenik olur veya diğer inflamatuvar hücreler üzerindeki reseptörlere peptid sunarlar. **c)** Virüsler veya intrasellüler bakteriler tarafından peptidin işlenmesi ve HLA-B27'ye yüklenmesindeki intrasellüler yetersizlik selektif immün yanıt yetersizliğine neden olur veya **d)** trimoleküler kompleks, işlenmiş peptidi CD4+ T lenfositler üzerindeki alfa-beta TCR'ye sunar veya serbest HLA-B27 ağır zincirleri veya HLA-B27 homodimerleri, TCR tarafından antijenik olarak tanınır veya işlenmiş HLA-B27 antijenik fragmanları CD4+ T lenfositlerin TCR'lerine sunulur (21).

c) Ankilozan Spondilit ve HLA-B27 Dışındaki Genler: Genetik yatkınlığı araştıran çalışmalar HLA-B27 dışında AS gelişiminde rol oynayan genlerin de bulunduğunu

düşündürmektedir (1,25). Bu genlerden tespit edilebilenlerin bir kısmı; TNF-alfa (46,57), heat shock protein-70 , transporter associated with antigen processing-1 (41) ve low-molecular-mass polypeptide-2 gibi genlerdirler (86).

B. Enfeksiyöz Etkenler:

SpA ile HLA-B27 arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla, HLA-B27 transgenik fareler oluşturulmuştur ve bu farelerde SpA bulguları gelişmiştir (13,114). Ancak bu fareler steril ortama konulduklarında bu kliniğin gelişmediği gözlenmiştir (114). Bu bulgular AS gelişiminde enfeksiyöz ajanların önemini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada Klebsiella pneumonia'ye karşı oluşan IgA düzeyinin AS'li hastaların serumlarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması AS gelişiminde Klebsiella pneumonia'nin önemine vurgu yapmaktadır (31). Ancak, bu mikroorganizmaya karşı immün yanıt AS hastalarında hasta olmayan aile bireylerinden farklı bulunmamıştır (111).

2.1.4. Ankilozan Spondilitin Kliniği ve Tanısı

2.1.4.1. Ankilozan spondilitin klinik özellikleri

a. Kas iskelet sistemi tutulumu:

AS öncelikle sakroiliak eklemlerde inflamasyonla başlar ve yer değiştiren gluteal ağrı olarak kendini gösterir (62,100). Hastalarda bel ağrısı ve yer değiştiren gluteal ağrı en erken belirtilerdir. Zaman içerisinde bu ağrı yerleşir, çift taraflı ve sürekli bir karakter alır (62,121). Vertebraların etkilenmesine bağlı olarak sabah tutukluğu ve inflamatuvar karakterde bel ağrısı (Tablo 4) görülmeye başlar (62,121).

Entezit AS'ye özgü bir bulgu olup ligamentlerin ve tendonların insersiyon bölgelerindeki veya eklem kapsüllerinin kemiğe yapışma yerindeki inflamasyonu ile karakterizedir (1). Entezit omurga boyunca diskovertebral, kostovertebral, kostotransvers eklemlerin yanısıra kapsüller ve ligamentöz bağlantı yerlerinde de oluşur. Ağrı, tutukluk ve spinal eklemlerin kısıtlılığında büyük oranda entezit

sorumludur ve bu durum sakroiliak eklemlerin füzyonuyla sonuçlanabilir (3). Entezitin omurga dışı en çok etkilediği bölgeler kalkaneusta plantar fasiyanın ve aşil tendonunun bağlantı yerleri olup anlamlı topuk ağrısı ve mobilitede azalma ile kendini gösterir (4). Göğüs kafesindeki entezit nedeni ile anjina benzeri yakınmalar gelişebilir (62,121). Aksiyel vertebra tutulumu ile her yöne doğru hareket kısıtlılıkları gelişebilir. Son dönemlere doğru, eklemlerdeki ankiloz ve/veya ligamanlardaki kalsifikasyon sonucu tüm omurga hareketleri kısıtlanır, lomber lordoz azalır, dorsal kifoz artar, göğüs ön duvarı düzleşir, karın öne doğru çıkar, karın solunumu başlar. En son olarak boyun omurları tutulur ve servikal hareketler de kısıtlanır. Ortaya çıkan bu hareket kısıtlılıkları hastalığın tanısında ve ilerlemesinin değerlendirilmesinde önemlidir (62,121). Hastaların klinik değerlendirilmesinde kullanılan testler aşağıda özetlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 3: İnflamatuvar Bel Ağrısının Özellikleri (62,121)

Semptom süresi >30 dakika
Semptom zamanı sabah ya da uzun süren istirahat sonrası
Sinsi başlangıç
Başlangıç Yaşı <40 yaş
Süresi >3ay
Egzersizle veya aktivite ile düzelme
Uykudan uyandıran ağrı varlığı
Spinal mobilitede ve derin nefes almada kısıtlılık
Sakroiliit veya ankiloza ait radyografik bulgular

Schober testi: Hasta dik olarak dururken, krista iliaka posterior superiorları birleştiren çizgi orta hatta işaretlenir ve yukarıdaki 10. santimetre de işaretlenerek hastaya dizlerini bükmeden ayak parmak uçlarına değmesi istenir. İki nokta arasındaki mesafenin ölçümü ile test tamamlanır (62).

Göğüs ekspansiyonu: Hasta ayaktaiken 4. interkostal aralık üzerinden mezura ile derin ekspiryum ve inspiryum esnasında göğüs çevresi ölçülür. Aradaki fark bize sonucu verir (62).

Oksiput-duvar mesafesi: Sırt ve topuklar duvara dayalı, ayakta dik durulur.

Oksiput ile duvar arasındaki mesafe ölçülür (62).

Tablo 4: AS’de Sık Kullanılan Testler (62,121)

Test	Patolojik değerler
Alt Schober testi	<5 cm
Göğüs ekspansiyonu	<2,5 cm
Oksiput-duvar mesafesi	>0.1cm

Periferik artrit de AS kliniğinin bir parçası olabilir (62,121). Periferik eklem tutulumu hastaların yarısında oluşabilir ve %25’inde kronikleşir. Özellikle alt ekstremitelerde ve oligoartrit şeklinde ortaya çıkan periferik artrit, erozyon izlenmemesi ve romatoid faktör negatifliği ile romatoid artrit ayrıdır. Üst ekstremitte tutulumu, psoriasis ve inflamatuvar barsak hastalığının eşlik ettiği vakalar dışında nadirdir. Periferik artritin olması sıklıkla hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğunu düşündürür (62,121).

b. Sistemik bulgular

AS’li birçok hasta; subfebril ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve azalmış yaşam kalitesini içeren genel konstitüsyonel semptomlara sahiptir. Bunun yanı sıra hastalık birçok farklı organ ve sistemi etkileyebilen bir özelliğe sahiptir (Tablo 3) (62,100,121).

Akut anterior üveit: Üveit %25-40 ile AS’nin en sık rastlanan eklem dışı komplikasyonudur. Üveitin şiddeti ile artiküler hastalık şiddeti arasında korelasyon yoktur. Periferik artrit geliştiren hastaların üveit geliştirme ihtimalinin yüksek olduğu düşünülmektedir (83). Üveit; akut, tek taraflı ağrı, kızarıklık, fotofobi ve bulanık görme ile kendini gösterir. Lokal steroid ve atropinle uygun şekilde tedavi edildiğinde akut epizot 2-3 ayda yatıştır. Sıklıkla tekrarlar; fakat nadiren görmede kalıcı azalma görülür. Katarakt ve glokom da görülebilir. Sıklıkla posterior sineşi ve artmış intraoküler basınç ile birlikte.

Nörolojik semptomlar: Spinal hastalığın birçok komplikasyonu sonucu spinal kord veya spinal sinir basısına bağlı olabilir.

- Atlantoaksiyal ve aksiyal subluksasyon: En önemli spontan subluksasyon C 1-2 arasında meydana gelir ve hızla tanı koyulup stabilize edilmezse spinal kord kompresyonuna sebep olabilir.
- Kauda ekuina sendromu: Şiddetli ankilozu olan ve uzun yıllardır hastalığı devam eden hastalarda ortaya çıkar. Lumbosakral sinir köklerinin muhtemelen araknoiditinden kaynaklanan hasarına bağlıdır. Hastalar cilt duyusunda anormallikler ile dışkı ve idrar inkontinansından şikayet ederler. Tanı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konur (107).

Kardiyovasküler hastalık: AS'ye bağlı kardiyak komplikasyonlar hastalarda genellikle uzun yıllar sonra meydana gelir. Kardiyak tutulumun en sık bulguları: valvüler disfonksiyon (aort ve mitral kapak yetmezliği), çeşitli derecelerde ileti sistemi düzensizlikleri ve sol ventrikül disfonksiyonudur (27,94).

Pulmoner hastalık: Birçok AS hastasında göğüs ekspansiyonu kısıtlanmıştır (67). Uzun süreli hastalığı olanlarda %1.3-15 arasında değişen oranda asemptomatik apikal pulmoner fibrozis görülebilir. Ayrıca spontan pnömotoraks nadir bir komplikasyon olarak görülebilir. Fibrotik hastalık ve sigara içimi de spontan pnömotoraks için risk faktörüdür. Pulmoner fonksiyon testlerinde ventilasyon kapasitesi korunduğu halde diffüzyon kapasitesinde ve total akciğer kapasitesinde azalma görülebilir (78).

Renal hastalık: AS'de analjezik nefropatisinden başka iki farklı renal hastalık görülür. Bunlar Immünoglobulin A (IgA) nefropatisi ve amiloidozdur. IgA nefropatisi nadir olup hematüri ve proteinüri saptandığında akla gelmelidir. Sekonder amiloidoz da nadirdir ve uzun süreli aktif hastalığı olanlarda görülür. Hastalar tipik olarak son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilen nefrotik sendrom kliniği gösterirler. Tanı renal, rektal ve cilt altı yağ dokusu biyopsisi ile konur. Böbrek yetmezliği olanlarda prognoz kötüdür (49).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu: Daima asemptomatik olan ileal ve kolonik mukozal ülserasyonlar AS hastalarının çoğunda endoskopide saptanabilir. Hastaların yaklaşık %44'ünde mukozal ülserasyonlar görülür. Bu lezyonları NSAİİ'lere bağlı ülserlerden ayırmak zor olabilir (81).

Osteopeni: Kemik mineral dansitesi uzamış aktif hastalıkta azalır (50). Osteopeni veya aşikar osteoporoz vertebra fraktürüne yol açabilir. Kemik mineral

dansitesinin dual foton absorpsiyometri ölçümleri sindesmofitlerden dolayı yanlış olarak yüksek saptanabilir. Sindesmofitlerin varlığında kemik dansitesi dual enerji kantitatif BT ile tahmin edilebilir (65).

Tablo 5: AS’de Görülebilen Eklem Dışı Tutulumlar (62,100,121)

Tutulan Organ	Tutulum Şekli
Göz	Anterior üveit, episklerit
Kalp	Aort yetmezliği, iletici bozuklukları, mitral yetmezlik, diastolik disfonksiyon, kardiyomiopati
Akciğer	Vital kapasitede azalma, restriktif değişiklikler, apikal fibrozis
Böbrek	Amiloidoz, IgA nefropatisi, analjezik nefropatisi
Nörolojik	Vertebra kırıklarına ikincil bası, atlanto-aksiyel subluksasyon, kauda equina sendromu

2.1.4.1.1. Ankilozan spondilitte laboratuvar bulguları

AS’li hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) inflamasyon göstergeleri olarak kullanılmakla beraber hastalığın aktivitesini değerlendirmekte sınırlı değere sahiptir (102,115). Dolayısıyla ESH’nın normal olması hastalığın aktif olmadığı anlamına gelmez (121). Hastalığın aktif döneminde kan sayımında hafif trombosit artışı saptanabilir. Serum alkalin fosfataz düzeylerinde ılımlı bir artış gözlenebilir. Bunun dışında bazı hastalarda serum IgA düzeyi, hastalık aktivasyonu esnasında artış göstermekle beraber rutin klinik pratiğinde kullanışlı bir tetkik değildir. HLA-B27, semptomları ve bulguları AS ile uyumlu olan ancak tipik olmayan hastalarda tanıyı desteklemek amacıyla kullanılan bir tetkiktir (62,121).

2.1.4.1.2. Ankilozan spondilitte radyoloji

AS’in tipik radyolojik bulguları aksiyal sistemde görülür. AS hastalarında genellikle her iki sakroiliak eklem birden etkilenir. Sakroiliit radyolojik olarak erken

dönemde sakroiliak eklemin alt 1/3 kısmında eklem yüzeyi netliğinin kaybolması, sonrasında ise bu bölgedeki skleroz ve kemik yapılarda erozyon ile kendini gösterir. New York kriterlerine göre radyografik olarak sakroiliitin beş evresi vardır (Tablo-6) (62,121).

Tablo-6: Sakroiliit'in Evrelemesi (62,121)

Radyolojik Tutulum Şekli	Evre
Normal radyogram	0
Eklem yüzeyinde dejenerasyon	1
Eklem aralığında erozyon ve skleroz	2
Eklem aralığında erozyon, skleroz ve ankiloz başlangıcı	3
Eklem aralıklarında tam füzyon (ankiloz)	4

Hastalığın ilerlemesi ile vertebralarda entezit ortaya çıkar. Vertebral köşelerde ortaya çıkan entezit ve osteit tablosu vertebra köşelerindeki sivriliklerde erozyona yol açarak kare vertebra görünümünü ortaya çıkarır. Anulus fibrozis ile ilişkili entezit tablosuna ikincil olarak vertebralar arası ince kemik köprücükleri oluşur. Bu köprücüklere sindesmofit adı verilir. Sindesmofitler, apofizyel eklemlerin kapanması ve spinal ligamanın kemikleşmesi sonucu omurga hareketlerinin kısıtlanmasına yol açar; bu tablo radyolojik olarak bambu kamışı olarak tanımlanan klasik görünüme neden olur. Hastalarda ayrıca kalça ve omuz gibi eklemlerin tutulumuna bağlı olarak eklem aralığında daralma gibi radyografik bulgular da izlenebilir (62,121).

2.1.4.2. Ankilozan spondilitin tanı kriterleri

Ankilozan spondilit, hastalığın sinsi başlaması ve genellikle geç tanı konması nedeniyle geri döndürülemeyen postür bozuklukları ile sonuçlanabilmektedir (121). Hastalığın tanısını kolaylaştırabilmek amacıyla 1961 yılında Roma kriterleri (68),

1966 yılında New York kriterleri (6), 1984 yılında New York kriterleri yeniden gözden geçirilerek Modifiye New York kriterleri (120) oluşturulmuştur. Günümüzde AS sınıflandırması için en sık kullanılan kriterler "Modifiye New York Kriterleri"dir (Tablo-7) . Bu kriterler özellikle araştırmalarda, çalışmaya alınan AS'li hastaların standardizasyonunu sağlayabilmek amacıyla kullanılmaktadır. "Modifiye New York Kriterleri"nin özgülüğü yüksek olmakla birlikte yetersiz kaldıkları noktalar vardır. Bunlardan biri bu kriterlerde tanı için mutlaka radyolojik olarak sakroiliitin varlığı gerektiğinden, henüz radyolojik sakroiliitin gelişmediği erken dönemdeki hastalara "Modifiye New York Kriterleri" ile tanı konulamamasıdır. Ayrıca günümüzde tek başına AS'den ziyade tüm SpA'ları içerisine alan sınıflandırma kriterlerinin kullanımı, AS dışındaki olguların da farkına varılabilirliğini arttırması açısından önemlidir. Gerçekten özellikle epidemiyolojik açıdan bakıldığında tüm grubu tek bir hastalık olarak ele almak yararlıdır. SpA'lar için geliştirilmiş olan "Amor" (33) (Tablo-8) ve daha çok kabul gören "Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG)" (34) kriterleri epidemiyolojik çalışmalarda sık olarak kullanılmaktadır (Tablo-9).

Roma 1961 kriterleri

Klinik Kriterler:

1. 3 aydan uzun süren inflamatuvar bel ağrısı
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber omurga hareketlerinde kısıtlılık
4. Göğüs ekspansyonunda azalma
5. Üveit ya da üveit sekeli

Radyografik Kriter:

1. Her iki sakroiliak eklemden AS'de karakteristik olan sklerotik görünüm (evre3-4)

Kesin tanı:

1. Radyografik kriter + en az 1 klinik kriter varlığı ya da
2. En az 4 klinik kriterin varlığı

New York 1966 Kriterleri

Klinik Kriterler:

1. Lomber hareketlerin her üç düzlemde de kısıtlanması

2. Lomber ya da dorso-lomber ağrı
3. 4. interkostal aralıktan yapılan göğüs ekspansyonunun <2.5cm olması

Radyografik Evreleme:

- Evre 0: Normal sakroiliak eklemler
Evre 1: Şüpheli sakroiliit
Evre 2: Minimal sakroiliit
Evre 3: Orta düzeyde sakroiliit
Evre 4: Sakroiliak eklemlerde total ankiloz

Kesin tanı:

1. Radyografik evre 3 ya da 4 + en az 1 klinik kriter
2. Radyografik evre 3 ya da 4 + 1. klinik kriter ya da hem 2. hem de 3. klinik kriterlerin birlikte varlığı.

Şüpheli tanı:

Radyografik olarak sadece evre 3 ya da 4 sakroiliit varlığı.

Tablo 7: AS için Modifiye NewYork (1984) Sınıflandırma Kriterleri

A. Klinik Kriterler:

1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersiz ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lomber omurga hareketlerinde, sagittal ve frontal planlarda kısıtlılık
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması

B. Radyolojik Kriterler

1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit

Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri

Olası AS: Tek basına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

Tablo 8: AMOR Kriterleri

	PUAN
Öykü ve klinik semptomlar	
1- Lomber veya dorsal bölgede gece ağrısı veya sabah tutukluğu	1
2- Asimetrik oligoartrit	2
3- Gluteal Ağrı	1
Bilateral veya yer değiştiren gluteal ağrı	2
4- El veya ayakta sosis parmak tarzında şişlik	2
5- Topuk ağrısı veya diğer bir bölgede entesopatik ağrı	2
6- İritis	2
7- Artrit başlangıcından önceki 1 ay içinde nongonokokal üretrit veya servisit	1
8- Artrit başlangıcından önceki 1 ay içinde akut diyare	1
9- Psoriasis, balanitis veya İBH	2
Radyolojik Bulgular	
10-Sakroiliit (bilateral grade 2 veya unilateral grade 3)	
Genetik Zemin	
11-HLA-B27 varlığı veya AS, ReA, üveit, psoriasis, İBH ile ilgili aile öyküsü	2
Tedaviye Yanıt	
12.Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ile 48 saat içerisinde süratli ve belirgin düzelme veya ilacın kesilmesiyle hızlı alevlenme	2

Spontiloartropati tanısı için toplam 6 ya da üzerinde puan

Tablo 9: SpA için Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) Kriterleri

<p>İnflamatuvar bel ağrısı veya Sinovit (Daha çok alt ekstremitelerde veya asimetrik artrit) ve Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:</p>
<p>-Pozitif aile öyküsü -Psoriasis -İnflamatuvar barsak hastalığı -Yer değiştiren gluteal ağrı -Entezit -Artrit başlangıcından önceki 1 ay içinde ortaya çıkan akut diyare veya üretrit veya servisit -Radyografik sakroiliit</p>

2.1.5. Ankilozan Spondilitin Tedavisi

a) Hasta eğitimi ve fizyoterapi

Hasta, hastalığı ve seyri açısından bilgilendirilmelidir. Günümüzde birçok yazılı broşürün yanı sıra internet aracılı bilgilendirme olanağı da mevcut olup hasta bu konuda aydınlatılmalıdır (100). Hastaların günlük olarak yapacakları en az 30 dakikalık egzersiz hastalığın bulunduğu döneme göre farklılık göstermekle beraber ağrı ve yorgunluğun azalması yanında eklem fonksiyonlarının düzelmesinde de katkı sağlayabilir (116).

b) Medikal tedavi

Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Bu ilaçlar 1950'lerde ilk piyasaya çıkışlarından beri AS'nin farmakolojik tedavisinin köşe taşları olmuşlardır. İngilteredeki AS'li 1331 hastayla yapılan bir NSAİİ kullanımı taraması, bu hastaların %86'sının NSAİİ aldığını göstermiştir. Çok sayıda çalışma bu ilaçların AS'li hastalarda hızla belirtileri ve semptomları azalttığını, bunu birkaç gün içinde semptomların reboundunun izlediğini (ilaç

kesildikten 5 ya da 6 yarı ömür sonra) göstermiştir NSAİİ'lerin hastalığın laboratuvar belirteçlerini etkilediğine ilişkin henüz çok az bulgu mevcut olmakla birlikte ilk veriler röntgen bulgusunda görülen yapısal hasarı önlemede bir rolleri olabileceğini akla getirmektedir. Sonuç olarak NSAİİ halen ilk başvuru tedavi olup birçok hastada semptomların kontrolünde tek başına yeterlidir. 1 yıla kadar uzatılmış dönem boyunca verildiğinde omurga mobilitesinde ve akut faz reaktanlarında düzelme olduğu görülmektedir (100).

Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar

Sulfasalazin

Salazopirin (SZP) oral olarak alınır ve kolonda 5-aminosalisilik asit ile sulfapiridine ayrışır. Sulfapiridin iyi emilir ve sistemik anti-inflamatuvar etki gösterebilir. Ancak ana molekülün immünomodüle edici etkileri de vardır. Bunlar arasında lökosit mobilite ve kemotaksisinin inhibisyonu, reaktif oksijen türlerinin ve proinflamatuvar prostaglandinlerin üretiminin inhibisyonu ve barsak bakteri florasının modifikasyonu sayılabilir (109).

Yapılan kontrollü çalışmalarda sulfasalazin aktif hastalığı olanlarda, özellikle periferik tutulumlu AS'li hastalarda etkin bulunmuştur (29,35). Sulfasalazin ile tedavi edilen hastalarda hastalık aktivitesinin baskılanması ile birlikte laboratuvar bulgularında da eş zamanlı düzelme izlenmiştir (35). Sulfasalazin tedavisinin periferik tutulumda aksiyal tutulumdan daha etkili olduğu gözlenmiştir (29). Sulfasalazinin sık görülen yan etkileri halsizlik, bulantı, kusma ve dispeptik yakınmalardır. Nadiren hipersensitivite reaksiyonlarına da yol açar. Deri, karaciğer veya hematolojik (aplastik anemi, agranülositoz) sistemi tutan hipersensitivite reaksiyonları görülebilir. Erkek hastaların %80'inde sperm anormallikleri görülebilir ve infertiliteye etkisi olabilir (18,54).

Metotreksat (MTX)

MTX, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA ve RNA sentezine müdahale eden bir folik asit analogudur. Pürin ve pirimidin gibi DNA ve RNA sentezi için gereken folat analoglarının üretimini inhibe eder. Bunun sonucunda hücre proliferasyonu, özellikle de hızlı bölünen hücreler inhibe olur; bu nedenle kemik iliği ve gastrointestinal sistemde toksisite gözlenir. Son 10-15 yılda MTX,

AS'de gittikçe artan bir şekilde hastalığı modifiye edici ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Amerikalı romatologların %20'sinin aktif AS'de MTX kullandığı bildirilmiştir. AS'de günde 7.5-15 mg MTX'in etkinliğini araştıran çoğu abstrakt tarzında bildirilmiş, 6-12 ay süren birçok açık çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçları birbirlerinden farklı göstermektedir. Bazı çalışmalarda etkisiz bulunmuş, bazılarında spinal semptomlar üzerinde, bazılarında ise periferik eklem bulguları üzerinde etkili bulunmuştur (16). MTX ile yapılan tek kör kontrollü çalışmada, hekimin global değerlendirmesinin dışında, diğer ölçümlerde plaseboya göre bir üstünlük görülmemiştir. Yakın zamanda yapılan 24 hafta süren çift kör kontrollü diğer bir çalışmada da, plasebo ve 10 mg/gün MTX arasında bir fark gösterilememiştir. Ancak, bu çalışmada ortalama hastalık süresi 17 yıldır. Sonuç olarak MTX'in AS tedavisinde sınırlı bir yeri olabileceği ve daha fazla hastada, daha erken dönemde yapılacak çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir (96,101,104).

Kortikosteroidler

Osteoporoz gibi potansiyel yan etkiler ve etkinliği göz önüne alındığında SpA'larda kullanımı kısıtlıdır. NSAİİ'lara yanıt vermeyen hastalarda lokal tedavide (intra-artiküler depo steroid uygulaması) uygulanabilir (100).

Pamidronat

Sadece hastalık esnasında görülen osteoporozda değil, AS'de hastalık aktivitesinin baskılanmasında da etkinliğinin olduğu ifade edilmektedir. Hastalık aktivitesini azaltırken, CRP ve ESH düzeylerinde belirgin düşme izlenmiştir. Ayrıca hastaların eklem bulgularındaki düzelmeler manyetik rezonans ile de gösterilmiştir (85).

Talidomid

Çin'de AS'li küçük bir grupta uygulanmış olup fayda sağlanmıştır. Yan etkilerinden dolayı yakın takip gerektirmektedir (sedasyon, nöropati ve teratojenik etki). Ekonomik problemler nedeniyle TNF blokerlerinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu ifade edilmektedir (58).

TNF-alfa blokerleri

TNF-alfa, SpA'lardaki inflamatuvar olayların gelişmesinde önemli bir sitokindir. Birçok açık ve kontrollü çalışmada, çoğu AS'li yaklaşık 300 kadar SpA'lı

hastaya etanersept ve infliksimab verilmiştir. Çoğu infliksimab ile yapılan bu çalışmalarda her iki ajan da hastalık aktivitesi, fonksiyon ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etki göstermiştir (Kanıt seviyesi A) .TNF tedavisiyle sağlanan yararın ancak tedavinin devamıyla mümkün olduğu açık çalışmaların uzatmalarından anlaşılmıştır (12). Ciddi yan etkiler nadir olup en önemli problem tüberkülozdur. AS tedavisinde kullanılan ilk ilaç şimerik monoklonal IgG1 antikor olan infliksimab'dır. Bunu takiben kısa bir süre içerisinde, ikinci bir ilaç olan etanersept'in faydalı olduğu bildirilmiştir. Bu bir rekombinan 75-kDa TNF reseptör IgG1 füzyon proteinidir. Üçüncü ilaç, adalimumab ise TNF-alfaya karşı bir humanize monoklonal antikordur.

İnfliksimab

AS'de infliksimab'ın klinik olarak ve akut faz yanıtı üzerine etkili olduğunu bildiren öncü nitelikte ve az sayıda olguya dayanan açık çalışmalardan sonra infliksimab ile 3 ay süreli randomize ve plasebo kontrollü iki çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda 0., 2. ve 6. haftalarda 5 mg/kg infliksimab kullanılmıştır. ESSG kriterlerine göre SpA tanısı konan 40 hastanın alındığı bu çalışmada, hastalık aktivitesinin ölçüldüğü bütün parametrelerde ve akut faz reaktanlarında anlamlı iyileşme gösterilmiştir. Yetmiş AS'li hastanın alındığı diğer bir çalışmada plasebo alan hastaların ise %9'unda, infliksimab alan hastaların ise %53'ünde 12. haftada BASDAI skorunda %50 azalma elde edilmiştir. Bu çalışma açık olarak 54 haftaya tamamlanmıştır. Açık çalışma boyunca bütün hastalara 6 haftada bir infliksimab verilmiş ve etkinliğin devam ettiği görülmüştür (11).

Etanersept

Açık ve kontrolsüz çalışmalarda, AS'de etanersept'in hastalık aktivitesini gösteren klinik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir. AS'de etanersept ile ilgili kontrollü çift kör iki çalışma vardır. Bunlardan ilkinde, çalışmanın 4 aylık çift kör dönemi boyunca etanersept grubunda %80, plasebo grubunda %30 klinik yanıt elde edilmiştir. Diğer çalışmada hastalar 6 hafta boyunca plasebo veya etanersept almışlar; çalışmanın açık olan ikinci bölümünde her iki grupta da etanersept kullanımı 12 haftaya tamamlanmış ve hastalar 24 hafta boyunca izlenmiştir. Gerek çift kör, gerekse açık bölümde hastaların yaklaşık %55'inde klinik aktivitelerde %50'den fazla azalma gözlenmiştir (8). AS'de biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili

yakın zamanda yayınlanmış bir uluslararası uzlaşma metni ve bir de lokal uzlaşma metni mevcuttur. Bu metinlerde yeterli standart tedaviye karşın aktif olan AS'li hastalarda biyolojik ajanların kullanılması önerilmektedir. Uluslararası uzlaşma metninde aktif AS tanımı New York kriterlerine göre AS tanısı konulmuş, 4 hafta arayla BASDAI skoru ≥ 4 olan hastalar şeklinde tanımlanmıştır. Yeterli standart tedavi, periferik eklem hastalığı olan ve olmayan hastalar için ayrı ayrı belirtilmiştir. Periferik eklem hastalığı olmayan hastalarda iki NSAİİ'nin maksimal önerilen veya tolere edilebilen dozda en az 3 ay boyunca kullanımı standart yeterli tedavi olarak kabul edilmiştir. Toksikite, intolerans ve kontrendikasyon varsa 3 aylık süre kısıtlaması yoktur. Periferik artriti olan hastalarda ise en az iki intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonuna yanıtızlık ve tolere edilebildiği takdirde 4 ay boyunca maksimal dozda NSAİİ ve SZP (3 gr/gün) tedavisine karşın devam eden aktif hastalık biyolojik ajan başlamak için yeterli endikasyon olarak belirtilmiştir. Kanada Uzlaşma Metni'nde, periferik artriti olan hastalarda SZP yerine MTX'a yanıtızlık da yeterli endikasyon olarak önerilmektedir (12, 84).

Adalimumab

Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal TNF- α antikorudur. AS'de adalimumab ile ilgili yapılan bir çalışmada NSAİİ'ye refrakter AS'li 14 hastaya 12 hafta süresince, 2 haftada bir 40 mg adalimumab verilmiştir. Bu çalışmada hastaların %70'inde ASAS₂₀ yanıtının elde edildiği bildirilmiştir. Bunun yanında MRG ile gözlenen sakroiliak eklem ve spinal inflamasyonda azalma saptandığı da rapor edilmiştir (52). Vander Heijde ve ark. 11 total spinal ankilozlu hasta ile yaptığı bir çalışmada ise adalimumab hastalığın semptom ve bulguları üzerine hızlı ve anlamlı etki göstermiştir. Adalimumab tedavisi etkinliğini ve güvenilirliğini en az 2 yıl sürdürmüştür (119).

Yapılan çalışmaların sonucunda TNF-alfaya karşı oluşturulan antikorların ilk kullanımdan sonra hastaların yakınmalarında büyük oranda düzelme sağladığı belirtilmiş ve MRI bulgularının da bu düzelmeyi desteklediği kaydedilmiştir (11). Pahalı ve yan etkileri olan bir tedavidir. En korkulan yan etkileri *M. Tuberculosis* enfeksiyonunu kolaylaştırmaları ve diğer enfeksiyonlara da yatkınlık oluşturmalarıdır. İleri dönemde malignite gelişme riski açısından da yeterli veri yoktur (62).

c) Cerrahi Tedavi

Kalça eklemının etkilenmesi ciddi sakatlık oluşturabilir (121). AS hastaları yapılan tüm total kalça protezlerinin yaklaşık %7' sini oluştururlar (113). Total kalça protezi sonrası heterotopik kemik formasyonlarının ortaya çıkma riski vardır; ancak bu riskin AS hastalarında diğer protez endikasyonlarından daha yüksek oranda olmadığına dair veriler mevcuttur (22).

Spinal fraktür:

AS hastaları, artmış vertebra kırığı riski ile karşı karşıyadır. Yapılan bir çalışmada travma öyküsü olmayan hastalarda rastlantısal vertebral fraktür oranı %16,7 saptanırken kontrol grubunda bu oran % 2,6 olarak tespit edilmiştir (92). Bu kırıklar nörolojik bulgulara neden olabilir. Nörolojik bulgu olmadığında genellikle korse ile immobilizasyon önerilir (100).

Spinal deformitelerin düzeltilmesi:

İlerlemiş olgularda sıklıkla torako-lomber kifoz görülür. Bunun düzeltilmesi için en sık kullanılan cerrahi yöntem wedge osteotomidir. Yapılan bir meta-analizde ortalama 37-40° civarında düzeltme sağlanmış, işlem dolayısıyla oluşan mortalite riski de % 4 olarak bulunmuştur (124).

2.1.6. Ankilozan Spondilitte Mortalite Nedenleri

AS'li hastalarda mortalite genel popülasyona göre 1.5 kat artmıştır. Mortalite büyük oranda dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı olup yaş, yüksek ESH ve periferik eklem tutulum sayısı ile ilişkili bulunmuştur (13,80). Lehtinen'in yaptığı bir analizde en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup bu oran % 35.4 olarak saptanmıştır. Diğer mortalite nedenlerinin % 29.1'ini AS'ye ikincil durumlar (vertebra kırığı, amiloidoz, vs), %10.1'ini travma, % 8.9'unu malignite ve % 6.3'nü gastrointestinal hastalıklar oluşturmaktadır (79).

2.2. PSORİATİK ARTRİT

Psoriatik artrit tipik olarak psoriasisli bireylerde görülen ve romatoid faktörün genellikle negatif olduğu sık karşılaşılan inflamatuvar bir artritir.

2.2.1. Psoriatik Artrit'in Tarihçesi

Psoriasis ile eklem tutulumu arasındaki ilişki ilk kez 1818 yılında Alibert tarafından dikkate alınmış, "psoriasis arthritique" terimi ise ilk kez 1860 yılında Fransız dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır. 1888'de Bourdillon, psoriasis ve artrit birlikteliğinde distal interfalangial (DİF) eklemlerinin karakteristik tutulumunu vurgulamıştır. Fakat uzunca bir süre pek çok yazar psoriasis ve romatoid artrit'in (RA) rastlantısal olarak bir arada bulunduğunu düşünmüş, PsA'nın ayrı bir antite olduğunu kabul etmemiştir. 1948'de serumda RF'nin tesbiti, RF ve RA arasındaki ilişkinin tanımlanması ve RA tanı kriterlerinin belirlenmesi ile PsA kavramı üzerinde yeniden durulmaya başlanmıştır. 1959 yılında Wright DİF eklem tutulumu, sakroiliit ve artrit mutilans gibi PsA'nın özelliklerine dikkat çekerek PsA teriminin kullanımını önermiştir. 1964 yılında Amerikan Romatizma Birliği Wright'ın katkılarını temel alarak PsA'yı diğer romatizmal hastalıklardan ayrı bir antite olarak tanımlamıştır. Daha sonraları ise Moll ve Wright (1976) seronegatif spondiloartropatiler kavramı üzerinde durmuş ve PsA'nın bu grup hastalıklar içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (42,93).

2.2.2. PsA'nın Epidemiyolojisi

Psoriasisin toplumdaki prevalansı %1-2 arasında değişmektedir. Hastalık beyaz ırkta, kuzey Avrupa ve kuzey Amerika ülkelerinde yaygın olarak bulunur. PsA'nın toplumdaki genel prevalansı %0.02-0.1 arasında değişirken psoriasisli hastalardaki PsA insidansı ise %5.4-7 arasında değişmektedir. Şiddetli deri tutulumlu vakalarda, özellikle püstüler psoriasisde bu oran %30-40'a kadar yükselmektedir. Karaoğlan ve ark.'nın psoriasis vulgarisli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada PsA insidansı %13.7 (64), Alper ve ark.'nın çalışmalarında %11.4 (2), Özel ve ark.'nın çalışmalarında ise %20 olarak tespit edilmiştir (97). Herediter psoriasis de PsA'da predispozan bir faktördür. PsA'lı hastaların birinci derece akrabalarında %20 oranında psoriasis, %5 oranında ise PsA tespit edilmiştir. Komplike olmayan psoriasis genellikle 2. ve 3. dekada başlarken PsA ortalama 1 veya 2 dekad sonra ortaya çıkar ve prevalansında 3. dekadan 6. dekada doğru bir artış gözlenir. PsA'da

Erkek/Kadın oranı farklı çalışmalarda büyük değişiklikler gösterse de ortalama olarak 1:1 olarak tespit edilir. Bu oran hastalığın farklı paternlerinde değişiklik göstermektedir. Örneğin simetrik poliartrit gösteren grupta kadın, spinal tutulum gösteren grupta erkek baskınlığı söz konusudur. PsA'lı hastaların pek çoğunda (%75) psoriasis artritinden önce başlar, %15 vakada cilt lezyonları ve artrit eş zamanlıdır. %10 vakada ise artrit cilt lezyonlarından önce başlamaktadır (2).

Psoriasis ve PsA ile bazı HLA antijenleri arasındaki ilişki bilinmektedir (HLA-B13, B17, B38, B39,B27, CW6, DR3, DR4, DR7). PsA'lı hastaların %40-50'sinde HLA-B27 antijeni pozitifdir. Bu oran sakroiliit ve spinal tutulumlu olgularda daha da yüksek olabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda HLA-B27 ile sakroiliit ve spinal tutulum, HLA-CW6 ile oligoartiküler tutulum, HLA-DR4 ile simetrik poliartrit tutulum ve şiddetli eroziv artrit arasında korelasyon bildirilmiştir (19,66).

2.2.3. PsA'nın Klinik Özellikleri

2.2.3.1. Artiküler tutulum

Bazı genel özellikler PsA'yı tek bir antite olarak tanımlamamıza imkan verse de hastalık kendini farklı klinik görünümde sergiler. Geleneksel sınıflamada hastalık SpA grubuna dahil olmakla beraber her türlü klinikle kendini gösterebilmektedir. Birçok tartışmaya rağmen en sık kullanılan klasifikasyon Moll ve Wright'ın klasifikasyonudur (93).

Hastalığın klinik subgrupları (57):

- 1) El ve ayak DİF eklemlerinin etkilendiği klasik PsA: Yaklaşık %10 oranında görülür. Sıklıkla tırnakta psoriatik lezyonlar ile birlikte dir.
- 2) Asimetrik oligoartiküler artrit: Psoriasisde eklem tutulumunun en karakteristik şeklidir. Diz gibi büyük eklemlerin yanısıra DİF, proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemleri asimetrik olarak tutar. Daktilite yol açabilir.
- 3) Simetrik poliartrit form: RA'ya benzer. RA ile mukayese edildiğinde DİF eklemlerinin daha sık tutulduğu, DİF ve PİF eklemlerde kemik ankilozuna eğilim olduğu gözlenir. Son yıllarda yapılan çalışmalar PsA'nın en yaygın formunun

poliartiküler tutulum olduğunu göstermektedir.

4) Artritis mutilans: Falanks ve metakarpal kemiklerin progresif osteolizi ile karakterizedir. Sıklıkla sakroiliitle birlikte görülür. Bu tanımlama genellikle eller için kullanılmaktadır. Fakat benzer tutulum ayaklarda da görülür. Kemiğin destrüktif lezyonu sonucu gereğinden fazla deri kıvrımı oluşur ve muayene sırasında parmak ilk uzunluğuna kadar uzatabilir. Buna teleskop belirtisi denir.

5) Spondilitli form: İzole spondilit nadir görülür (%2-4). Genellikle periferik artrit ile birlikte görülür.

Hastalık subgruplarının frekansı hakkında birşey söyleyebilmek mümkün değildir, çünkü zaman içinde hastalar hastalık paternlerini değiştirebilmektedir. Örneğin oligoartiküler form poliartiküler forma dönebilmekte veya hastalık poliartiküler başlayıp zaman içinde sadece birkaç eklemden kalıcı olabilmektedir. Spondilartropati, periferik eklem tutulumu gösteren bireylerde hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkabilir. DİF eklem tutulumu tek başına olduğu gibi sıklıkla artrit diğer paternleri ile de birlikte olabilir. Özellikle uzun dönem hastalığı olanlarda bu paternler overlap olarak gözlenebilmektedir (63).

PsA'yı diğer artritlerden ayırmaya yarayan diğer klinik özellikler şunlardır:

- Daktilit: PsA'lı hastaların %16-48'inde görülen, tüm parmak eklem ve tendonlarını etkileyen bir inflamasyondur. Daktilitte bütün parmağın inflamasyonu söz konusudur (sosis parmak). Diğer SpA'larda daha nadir görülür ve PsA için spesifik olduğu söylenebilir
- Entezit: Tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerindeki inflamasyon olan entezit spondilartropatilerin karakteristik özelliklerindedir. PsA'da aşil tendon ve plantar fascia insersiyolarında entezit saptanabilir. Radyolojik olarak tendonların pelvik kemiğe yapışma yerinde veya bazen diğer konumlarda da gözlenebilir. Entezal yapışma yerinin yakınındaki kemik iliği ödemi PsA'da tipiktir ve altta yatan osteoitise bağlı geliştiği düşünülmektedir. Entesopati, hastalığın oligoartiküler formunda daha sık ve genellikle simetrik olarak gözlenir. Periferik artrit ve psoriasis olan bir hastada entezit mevcudiyeti, RA ve psoriasis birlikteliğinden ziyade PsA'yı destekler (89).
- Bazı PsA'lı hastalarda tek taraflı üst ekstremitte ödeme görülmektedir.

Günümüzde PsA için geçerli, uluslararası kabul görmüş tanı ve sınıflandırma

kriteri yoktur. Son yıllarda Helliwell ve ark.'ları PsA'yı 3 bölüme ayırarak sınıflandırmıştır (55).

1- Periferik artrit

2- Spondiloartropati

3- Sapho sendromu

Veale ve ark.'ları, hastaların pek çoğu 1. gruba gireceği için bu sınıflandırmayı reddetmiştir (kaynak1). En son Salvarani kendi PsA'lı hasta grubunda Moll ve Wright'ın kriterleri ile Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu Tanı kriterlerini uygulamış ve her iki sınıflandırmanın da sensitivitesini düşük, spesifitesini yüksek bulmuştur (106).

Psoriatik spondiloartropati

- PsA'lı hastalarda spondilartropatinin sıklıkla görülmesi ve bu hastaların seronegatif spondilartropatlere ait ortak klinik özelliklerin çoğunu taşımasından dolayı PsA spondilartropatiler grubu içinde sınıflandırılmaktadır. PsA'da izole spondilartropati oldukça nadirdir (%2-4) ve vakaların pek çoğu periferik artrit ile birlikte seyreder. PsA'lı hastaların %20-40'ında spondilartropati görülmektedir. Gladman PsA'lı hastaların %35'inde spinal tutulum tespit etmiş (42), Lambert ve Wright ise hastaların %40'ında spondilit tespit ederken sadece %21'inde sakroiliit saptamışlardır (77). Yani psoriatik spondilartropatili (PS) hastalarda klasik AS'den farklı olarak spondilit ve sakroiliit arasında sıkı bir birliktelik yoktur. Ayrıca PsA'lı hastalardaki sakroiliitin pek çoğunun asemptomatik oluşu ilginçtir. Sakroiliit asimetrik bilateral veya unilateral olabilir, iliak kanat değişiklikleri belirgindir.

PsA her iki cinstе eşit görülmesine rağmen PS erkeklerde ve daha yaşlı hastalarda daha sık görülme eğilimindedir (Erkek/Kadın=6/1). PS'li hastalar AS'li hastalar ile karşılaştırıldığında semptomatik boyun ve bel ağrısı, lomber düzleşme ve spinal mobilite kaybı daha az olarak bulunur. Yani PS, AS'den daha az şiddetlidir. PS'nin en önemli özelliği pek çok vakada olaya periferik artrit de katılmış olmasıdır. Bu özellik AS ile ayırıcı tanıda önemli bir faktördür (98).

PS ile Reiter Sendromu spondiloartropatisi arasındaki ayırım daha güçtür.

Çünkü her iki durumda da spondilartropatinin yanı sıra periferik artrit ve cilt lezyonları mevcuttur. Kerotoderma blenorajika patolojik olarak püstüler psoriazise benzer. Reiter Sendromunda deri lezyonları el ve ayak tabanında olma eğiliminde iken, psoriaziste ekstansör yüzde olma eğilimindedir. Reiter sendromundaki periferik artrit PsA'ya göre daha sık olarak alt ekstremitede, oligoartiküler ve asimetrik olma eğilimindedir. PsA ise daha sık poliartiküler olma eğilimindedir; daha şiddetli ve destrüktif seyreder; hastalarda fonksiyon kayıpları daha belirgindir. PsA ve Reiter Sendromunda görülen spondilartropatiler AS ve enteropatik artropatilerde görülen spondilartropatilerden bazı radyolojik özellikleri ile de ayrılmaktadır. Bu radyolojik özellikler aşağıda belirtilmiştir (55).

1. Asimetrik sakroiliit mevcuttur ve evresi düşüktür.
2. Sindesmofitler daha az sayıdadır. Daha çok paramarginal ve asimetrik olma eğilimindedir, ardışık değildir.
3. Apofizer eklem tutulumu daha azdır. Yalnızca servikal bölgeye sınırlıdır.
4. Özellikle servikal omurgada olmak üzere vertebra ön yüzlerinde hiperosteoz görülür.
5. Sakroiliitle birlikte şiddetli servikal omurga tutulumu (torakolomber omurga atlanmıştır) görülür.
6. Paravertebral ossifikasyon görülür.

Bu sayılan radyolojik özelliklerin tersine tümüyle AS'nin radyolojik özelliklerini taşıyan PS'li hastalar da tanımlanmıştır (Marginal tip spondilit). PsA'da servikal omurga tutulumuna diğer spondiloartropatilerden daha sık olarak rastlanır (%35-75). Salvarini PsA'lı hastaların %70 inde servikal omurga tutulumu bildirmiş ve bu hastalarda %23 gibi yüksek bir prevalansta atlantoaksial subluksasyon tespit etmiştir. Salvarani servikal omurga tutulumunu iki ana şekilde değerlendirmiştir (105).

1. RA'ya benzeyen inflamatuvar eroziv değişikliklerle giden tutulum (Apofizer eklemlerin ve vertebral endplatelerin erozyonu, atlantoaksiyel ve subaksiyel luksasyon).
2. AS'ye benzeyen apofizer eklem daralması veya füzyonu, sindesmofit, parasindesmofit oluşumu, ligamentöz ossifikasyon gibi bulgularla giden spondilitik form.

Yapılan çalışmalarda boyun tutulumunun uzamış hastalık süresi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Servikal omurga tutulumuna şiddetli skalp lezyonlarında daha sık rastlanabilir. Servikal omurga tutulumu nadiren nörolojik semptomlara neden olur (60).

2.2.3.2. PsA'da ekstraartiküler özellikler:

PsA'da en yaygın ekstraartiküler tutulum psoriatik deri ve tırnak lezyonlarıdır. PsA'lı hastaların pek çoğunda (%85) psoriasis vulgaris mevcuttur. Daha az sıklıkla guttat psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis veya fleksural psoriasis bulunur. Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumuna %30 oranında rastlanırken PsA'lı hastalarda tırnak lezyonlarına vakaların %80'inde rastlanır. En yaygın bulgular el tırnaklarında çukurlaşmalar (nail pitting), ayak tırnaklarında subungual hiperkeratozdur. Pitting normal bireylerde de bulunabilir; fakat bunlar daha yüzeysel ve düzensizdir. Sayıları 20'nin üzerinde ise PsA için destekleyici, 60'ın üzerinde ise diagnostik anlam taşır. Diğer tırnak lezyonları onikolizis, tırnakta transvers kabarılaşma, diskolarasyon, ufalanma ve tırnak kaybıdır. Tırnak değişiklikleri ile DİF eklem tutulumu arasında orta derecede korelasyon mevcuttur. Tırnak lezyonları psoriazise spesifik değildir. Mantar ve bakteriyel enfeksiyonlar, liken planus, travma gibi durumlarla ayırıcı tanısı gerekir (61).

PsA'lı hastaların yaklaşık üçte birinde inflamatuvar göz hastalığı mevcuttur. En yaygın problem konjunktivittir (%20). Hastaların sadece %7-16'sında anterior üveit gelişir. Üveit, sakroiliit ve spondilitli hastalarda daha sık görülür. AS ve Reiter sendromunda görülen anterior üveitten daha az spesifiktir. Çünkü kronikleşme eğilimi gösterebilir. Bilateral akut anterior üveit görülebilir. Üveite bağlı posterior sineşi, hipopion ve sistoid makuler ödem gibi komplikasyonlar gelişebilir. PsA'da düşük oranlarda keratokonjunktivitis sikka, keratit gibi diğer göz hastalıkları da rapor edilmiştir (5).

PsA'lı hastalarda ayrıca a) Hematüri, proteinüri ve silendirüri ile giden böbrek tutulumu (%11), b) Mitral valv prolapsus prevalansında artış (%56), c) Aortik regürjitasyon, d) Üst loblarda pulmoner fibrozis, e) Amiloidozis de görülebilir. Sjögren sendromu, interstisyel pnömoni, pyoderma gangrenozum gibi ekstraartiküler

tutuluma ilgili vaka takdimleri de mevcuttur (44).

2.2.4. PsA'da Laboratuvar Bulguları

- Romatoid faktör negatifliği dışında psoriatik artrit tanısına yardım edecek spesifik bir test yoktur (RF %10'dan az pozitifdir).
- Antinükleer antikor (ANA) düzeyi kontrol grubu ile aynıdır. Fototerapi sırasında ANA artabilir.
- Sinovial sıvı inflamatuvar karakterlidir (Özellikle nötrofiller olmak üzere lökosit sayısı artmıştır).
- Serum kompleman düzeyi, diagnostik önem taşımamakla birlikte kontrol grubundan daha yüksek olma eğilimindedir (PsA'da artmış sinovial sıvı kompleman düzeyleri PsA'yı RA'dan ayırmada yardımcı olabilir).
- ESH, CRP ve diğer akut faz reaktanları özellikle simetrik poliartritle seyreden PsA'da hastalığın klinik aktivitesine paralellik gösterecek şekilde artmıştır. Özellikle ESH hastalık aktivitesini göstermede önemlidir. Sadece spondilit ile seyreden vakalarda ise akut faz reaktanları ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki zayıftır.
- Poliklonal hipergamaglobülinemi mevcut olabilir.
- Psoriazis ve psoriatik artritli hastaların %50'sinden fazlasında dolaşan immünkompleksler tespit edilmiştir (Predominant IgA'dır).
- Deri lezyonunun şiddeti ile orantılı olarak %10-20 vakada hiperürisemi tespit edilir. Bu durum muhtemelen hızlı hücre turnover'ına bağlı artmış nükleoprotein katabolizması sonucudur. Ayrıca tedavide kullanılan ilaçların bir komplikasyonu olarak da görülebilir.
- Histokompatibilite antijenleri (HLA-B27 ve diğer indikatif antijenler) şüpheli tanıli vakalarda kısmen yararlı olabilir (98).

2.2.5. PsA'da Tanı-Ayırıcı Tanı

Görülebilir psoriazisi olan bir hastada inflamatuvar artrit varlığında psoriatik artriti teşhis etmek kolaydır. Kısaca PsA'yı düşündüren klinik ve radyolojik özellikler özetlenecek olursa; (14)

Klinik Özellikler:

- DİF eklem tutulumu
- Asimetrik oligoartiküler tutulum
- Fleksör tenosinovit ve sosis parmak
- RF ve subkutan nodüllerin yokluğu
- Pozitif aile öyküsü
- Nail pitting (20 den fazla)

Radyolojik Özellikler:

- Aksiyel radyografide asimetrik sakroiliit, sindesmofit (sıklıkla tipik değil) ve paravertebral ossifikasyon varlığı
- Periferik radyografide: Periartiküler osteopeninin rölatif azlığı, akroosteolizis, artritis mutilans, tüy gibi kabarık periostit mevcudiyeti

Psoriatik lezyonların yokluğu veya belirsizliğinde tanıda zorluk vardır. Psoriasis teşhisi kanıtlanmalıdır. Görülebilir deri lezyonu olmasa da eklem tutulumunun paterni PsA'yı düşündürebilir. Böyle durumlarda psoriatik cilt lezyonları gizli bölgelerde (saçlı deri, umblikus, perine, kasıklar..gibi) özellikle aranmalıdır.

- Psoriasis diğer cilt hastalıklarından mutlaka ayırt edilmelidir.

Sebaroik dermatit – saçlı derideki psoriazise benzer

Mantar enfeksiyonu - psoriazisin tırnak tutulumunu taklit eder

- Reiter sendromunda görülen keratoderma blenorajikum klinik ve histolojik olarak püstüler psoriazisten ayrılamaz. PsA ve Reiter sendromu seronegatif spondilartropatilerin genel özelliklerini taşıdığından eğer enfeksiyon tespit edilmemişse 2 hastalığın ayırımı çok güçtür. PsA'da pozitif aile hikayesi, uretrit yokluğu, oküler tutulumun düşük insidanda olması, DİF eklem tutulumu ve sosis parmak oluşumunun daha sık görülmesi, Reiter sendromunun daha çok alt ekstremitedeki daha büyük eklemleri asimetrik oligoartiküler etkilemesi ve HLA-B27 pozitifliğinin daha yüksek insidanda olması gibi özellikleri ile bu iki hastalık birbirinden ayrılmaya çalışılır. PsA'nın da aslında bir reaktif artrit olduğu ve tetikleyici bakterilerin psoriatik plaklarda bulunduğu şeklinde tartışmalarda olmuştur.
- Ayırıcı tanıda güçlük yaratan diğer bir hastalık seronegatif RA ile rastlantısal

psoriasis birlikteliğidir. Böyle durumlarda PsA lehine karar verecek özellikler:

1. Eklem tutulumu paterni: PsA'da genellikle DİF ve anterior göğüs duvarı etkilenirken kalça ve temporamandibular eklem tutulumu nadir görülür.
2. Karakteristik klinik özellikler: Daktilit, iritis, unilateral ekstremitte ödem, özellikle topuk çevresinde entezopatiler
3. Sakroiliit ve spondilit mevcudiyeti
4. Karakteristik radyolojik özellikler: Entezislerde proliferatif yeni kemik oluşumu, periostit, hokka-kalem görüntüsü, akroosteolizis, eklem çevresi sakallanma.

RF ve subkutan nodül varlığı, plöropulmoner tutulum, sistemik vaskülit, generalize lenfadenopati, Felty sendromu ve renal tutulum gibi RA'nın sistemik özellikleri PsA'da görülmez.

- Primer osteoartrit (OA), PsA'daki DİF eklem tutulumuna yüzeysel benzerlik gösterir. Böyle durumlarda Heberden ve Bouchard nodülü mevcudiyeti ve 1. karpometakarpal eklem tutulumu OA teşhisinin konmasına yardım eder.
- Eroziv OA yanlılıkla PsA tanısı alabilir. Fakat tipik vakalarda psoriatik vakalardaki radyolojik fare kulağı görünümü (erozyon+proliferatif periostit), OA'daki martı kanadı (eklemin bikonkav kontürü) görünümünden farklıdır. Eroziv OA'da MKF eklemlerde eroziv değişiklikler oluşmaz. Kalkaneal erozyonlar yoktur.
- Diz ve ayak başparmağını etkileyen akut başlangıçlı monoartiküler PsA, gut'u düşündürebilir. Böyle durumlarda eklem aspirasyonu ve monosodyum urat kristallerinin eklem sıvısında araştırılması gerekir. Akut gut artriti tedavi edilmezse bile 1-2 hafta içinde tümüyle gerileyecektir.
- PsA'nın eklem travmasını takiben gelişebileceği ve alevlenebileceği bilinmektedir. Bu nedenle bir hastada travmatik artritin kalıcı olması hastanın erken bir PsA vakası olduğunu gösterebilir.

2.2.6. PsA'da Prognoz

PsA'lı hastalarda eklem hassasiyetinin RA'dan daha az olması, PsA'daki sert effüzyonun tecrübesizlik sonucu gözden kaçması gibi nedenlerle önceleri PsA'nın benign bir artrit formu olduğu düşünülüyordu. Fakat günümüzde yapılan çalışmalar hastalığın RA kadar şiddetli olduğunu göstermiştir. PsA'da klinik ve radyolojik hasar

erken dönemde daha belirgin ve hızlı olmakla birlikte hastalık zaman içerisinde yavaş bir progresyon gösterir, deformiteler artar ve günlük aktiviteler kısıtlanır. PsA'lı hastalar arasında deformitenin gelişmesi inflamatuvar aktivitenin derecesi ile ilgili olabilir. Gladman ve ark.'ları 5 veya daha fazla şiş ekleme sahip hastaların aktif inflamasyonu olmayan hastalara göre daha yüksek eklem deformite progresyon riski taşıdığını göstermişlerdir. PsA'da HLA antijenleri deformitelerin progresyonları yönünden belirleyici olabilir. HLA-B27 taşıyan hastalar özellikle HLA-DR yokluğunda, HLA-B39 ve HLA-DQW3 taşıyan hastalar HLA-DR7 mevcudiyetinde progresyona yatkındırlar. HLA-B22'nin PsA'da hastalık progresyonundan koruyucu etkisi bildirilmiştir (19).

Geç başlangıçlı PsA'nın (60 yaşın üstü) geç başlangıçlı RA'ya benzer şekilde hastalık başlangıcında fazla sayıda aktif eklem radyolojik kemik erozyonu gösterdiği belirlenmiştir. Bu hastaların takipte RA'lı hastalardan farklılık gösterdiği, uygun tedaviye geç başlangıçlı RA hastalarının iyi cevap vermesine ve iyi prognoz göstermesine rağmen, geç başlangıçlı PsA'lı hastaların hızlı progresyon gösterdiği saptanmıştır (98).

PsA, RA'dan farklı olarak multisistemik bir hastalık olmadığından mortalite riskinde önemli bir artış beklenmemekle birlikte son yıllarda yapılan bir çalışmada PsA'lı hastaların genel popülasyonla karşılaştırıldığında standart mortalite oranında yükselme ve ölüm riskinde bir artış belirlenmiştir. Ölüm sebepleri arasında muhtemelen immobiliteye bağlı pulmoner enfeksiyon, iskemik kalp hastalığı, kullanılan NSAİİ'lere bağlı gastrik hemoraji ve amiloidozis bildirilmiştir (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınarak Haziran 2009-Mart 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı/ Romatoloji Bilim Dalı'nda Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyularak yapıldı.

Hasta grubu, Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde takipleri devam eden veya yeni tanı konulan ankilozan spondilit ve psoriatik artrit olgularından oluşturuldu. Çalışmaya 163 AS ve 51 PsA hastası dahil edildi.

AS grubundaki hastaların tanısı Modifiye NewYork Kriterlerine göre, PsA grubundaki hastaların tanısı ise Moll ve Wright sınıflandırma kriterlerine göre konulmuştu. PsA'lı hastalar tutulum şekline göre poliartiküler, asimetrik oligoartiküler, distal interfalangial, artrit mutilans ve spondilit olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar standart bir protokolle değerlendirilerek, poliklinik takip dosyaları incelendi. Yaş, cinsiyet, tanı yaşı, klinik bulgular, laboratuvar bulguları, görüntüleme sonuçları, tedavileri ve HLA-B27 sonuçları kaydedildi. Hastaların HLA-B27 analizleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda real-time PCR yöntemiyle yapılmıştı.

3.1. İstatistiksel İşlemler:

İstatistiksel analizler için "SPSS for Windows 13.0 versiyonu" kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmış olup, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 163 AS, 51 PsA tanıli hasta alındı. AS grubunda yaş ortalaması 37.37 ± 11.53 (min-max:18-65) yıl, PsA grubunda ise 41.43 ± 11.78 (min-max:19-63) yıl olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı AS grubunda %71 (116 hasta) erkek, %29 (47 hasta) kadın, PsA grubunda ise %40 (20 hasta) erkek, %60 (31 hasta) kadın olarak bulundu. Hastalıkların başlangıç yaşı ortalaması AS grubunda 28.31 ± 9.05 (min-max:10-55) yıl, PsA grubunda 35.63 ± 10.63 (min-max:12-55) yıl olarak bulundu. Tanı yaşı ortalaması AS'de 32.42 ± 10.38 (min-max:15-63), PsA'da 37.16 ± 10.67 (min-max:15-60) yıl olup başlangıç ile tanı arasında geçen süre AS'de 4.16 ± 4.23 (min-max:0,1-20) yıl, PsA'da 2.44 ± 3.40 (min-max:0,1-16) yıl olarak tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10: AS ve PsA hastaların demografik özellikleri

	AS (n=163)	PsA (n=51)	P
Yaş (yıl)	37.37 ± 11.53	41.43 ± 11.78	0.031*
Başlangıç Yaşı (yıl)	28.31 ± 9.05	35.63 ± 10.63	0.000*
Tanı Yaşı (yıl)	32.42 ± 10.38	37.16 ± 10.67	0.005*
Başlangıç İle Tanı Arasındaki Süre (yıl)	4.16 ± 4.23	2.44 ± 3.40	0.009*
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	116/47	20/31	

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Hastaların klinik bulgularına bakıldığında AS grubunda inflamatuvar bel ağrısı hastaların %92'sinde, kalça ağrısı %61.3'ünde, topuk ağrısı %31.2'sinde, periferik artrit %24.5'inde, üveit %7.9'unda tespit edildi. PsA grubunda ise inflamatuvar bel ağrısı %33.3, kalça ağrısı %11.7, topuk ağrısı %23.5, periferik artrit %94.1, üveit %5.8 hastada tespit edildi. Protez oranı AS grubunda %3.68 iken PsA grubunda protezli hastaya rastlanmadı (Tablo 11). Hastalarda görülen sistemik tutulum oranları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Hastaların radyolojik bulgularına bakıldığında AS grubunda Aşil tendiniti 33 hastada (%20), topuk dikenini 37 hastada (%22), sindesmotit 30 hastada (%18)

saptandı. Bu bulgular PsA grubunda sırasıyla 4 hastada (%7), 9 hastada (%17), 3 hastada (%5) tespit edilmiştir. Ayrıca PsA grubunda 10 hastada (%19) kemik erozyonu tespit edildi (Tablo 13).

Tablo 11: AS ve PsA grubunda klinik bulguların karşılaştırılması

	AS n=163(%)	PsA n=51(%)	P
İnflamatuar Bel Ağrısı	150(%92.0)	17(%33.3)	0.000*
Topuk Ağrısı	51(%31.2)	12(%23.5)	>0.05
Periferik Artrit	40(%24.5)	48(%94.1)	0.000*
Kalça Ağrısı	100(%61.3)	6(%11.7)	0.000*
Üveit	13(%7.98)	3(%5.9)	>0.05
Protez	6(%3.7)	-	

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 12: AS ve PsA'lı hastalarda sistemik tutulumların karşılaştırılması

	AS n=163(%)	PsA n=51(%)
AC Fibrozis	0	1(%1.96)
Böbrek Tutulumu	2(%1.2)	0
Kardiyak Tutulum	0	0

Tablo 13: As ve PsA gruplarında radyolojik bulguların karşılaştırılması

	AS n=163(%)	PsA n=51(%)	P
Aşil Tendiniti	33(%20.25)	4(%7.84)	0.055
Topuk Dikeni	37(%22.70)	9(%17.65)	0.559
Sindesmofit	30(%18.40)	3(%5.88)	0.043*
Erozyon	-	10(%19.61)	-

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Hastalarda HLA-B27 görülme sıklığına bakıldığında AS grubunda 163 hastanın 115'inde (%70.55), PsA grubunda ise 51 hastanın 8'inde (%15.69) HLA-B27'nin pozitif olduğu saptandı. AS grubunda hastalığın ortalama başlangıç yaşı HLA-B27 pozitif olan hastalarda 27.6 ± 9.0 yıl, HLA-B27 negatif olanlarda ise 29.8 ± 8.9 yıl idi. Başlangıç ile tanı arasında geçen süreye bakıldığında HLA-B27 pozitif olan grupta 4.3 ± 4.4 , negatif grupta 3.6 ± 3.7 olarak saptandı. İki grup arasında başlangıç yaşı ve başlangıç ile tanı arasında geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. PsA grubunda ise ortalama başlangıç yaşı, HLA-B27 pozitif grupta 30.25 ± 12.94 yıl, negatif grupta 36.6 ± 10.0 yıl idi. Başlangıç ile tanı arasında geçen süre HLA-B27 pozitiflerde 2.9 ± 3.9 yıl, negatiflerde ise 2.3 ± 3.3 yıl olup bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

AS grubunda HLA-B27 pozitif olan hastaların % 93'ünde (107 hasta) inflamatuvar bel ağrısı, %28'inde (33 hasta) topuk ağrısı, %26'sında (30 hasta) periferik artrit, %61'inde (71 hasta) kalça ağrısı, %7.8'inde (9 hasta) üveit, %3.4'ünde (4 hasta) protez mevcuttu. HLA-B27 pozitif hastaların radyolojik bulguları karşılaştırıldığında hastaların %20'sinde (33 hasta) Aşil tendiniti, %25'inde (37 hasta) topuk dikenini, %22'sinde (30 hasta) sindesmofit mevcuttu.

Klinik ve radyolojik bulguların HLA-B27 pozitifliği ile ilişkisi değerlendirildiğinde sadece sindesmofit varlığı ile HLA-B27 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.044$). Protezi olan 6 hastanın 4'ünde (%66) HLA-B27 pozitifliği, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Amiloidozu olan 2 hastanın 2 sinde de HLA-B27 pozitif olarak saptandı (Tablo.14). Tüm AS'li hastalarda radyolojik olarak sakroiliitin derecesine bakıldığında; 2 hastada (%1.2) grade I, 43 hastada (%26.4) grade II, 69 hastada (%42.3) grade III ve 49 hastada (%30.1) grade IV sakroiliit saptandı.

Tablo 14: AS'li hastalarda HLA-B27 durumuna göre klinik ve radyolojik bulguların karşılaştırılması

	HLA-B27 pozitif n=115(%)	HLA-B27 negatif n=48(%)	P
İnflamatuvar Bel Ağrısı	107(%93)	43(%89.5)	0.528(AD)
Topuk Ağrısı	33(%28.6)	18(%37.5)	0.200(AD)
Periferik Artrit	30(%26)	10(%20.8)	0.550(AD)
Kronik Artrit	2(%1.73)	0	1(AD)
Kalça Ağrısı	71(%61.7)	29(%60.4)	1(AD)
Üveit	9(%7.82)	4(%8.33)	1(AD)
Protez	4(%3.84)	2(%4.16)	1(AD)
Aşil Tendiniti	23(%20)	10(%20.8)	1(AD)
Topuk Dikeni	29(%25.2)	8(%16.6)	0.300(AD)
Sindesmofit	26(%22.6)	4(%8.33)	0.044*
Böbrek tutulumu	2(%1.73)	-	-

AD: Anlamli Değil

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

PsA grubundaki 51 hastanın klinik ve radyolojik özellikleri ile HLA-B27 arasındaki ilişki tablo 15'te gösterilmiş olup bu özelliklerle HLA-B27 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

PsA grubunda hastalığın tutulum şekli ile HLA-B27 arasındaki ilişkiye bakıldığında, HLA-B27 pozitif olan 8 hastanın 3'ünde (%37.5) poliartiküler, 2'sinde (%25) oligoartiküler, 3'ünde (%37.5) spondilitik tutulum vardı. Spondiliti olan hastalarda HLA-B27 pozitiflik oranı %37.5 idi. Bu oran diğer gruplardan daha yüksekti ve istatistiksel olarak sınırda anlamlıydı (p=0.05). HLA-B27 negatifliği ile oligoartiküler ve poliartiküler tutulum arasında da sınırda anlamlı ilişki mevcuttu (p=0.05) (Tablo 16).

Tablo 15: PsA'lı hastalarda HLA-B27 durumuna göre klinik ve radyolojik bulguların karşılaştırılması

	HLA-B27 pozitif n=8(%)	HLA-B27 negatif n=43(%)	P
İnflamatuvar Bel Ağrısı	5(%62.5)	12(%27.9)	0.090(AD)
Topuk Ağrısı	2(%25)	10(%23.2)	1(AD)
Periferik Artrit	8(%100)	40(%93)	1(AD)
Kronik Artrit	8(%100)	40(%93)	1(AD)
Kalça Ağrısı	2(%25)	4(%9.3)	0.234(AD)
Üveit	1(%12.5)	2(%4.6)	0.400(AD)
Aşil Tendiniti	-	4(%9.3)	-
Topuk Dikeni	1(%12.5)	8(%18.6)	1(AD)
Sindesmofit	1(%12.5)	2(%4.6)	0.400(AD)
Erozyon	1(%12.5)	9(%20.9)	1(AD)
AC fibrozisi	-	1(%2.3)	-

AD: Anlamlı Değil

Tablo 16: PsA'lı hastalarda tutulum şekli ile HLA-B27 arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

	HLA-B27(+) n=8(%)	HLA-B27(-) n=43(%)
Poliartiküler	3(%37.5)	29(%67.5)
Oligoartiküler	2(%18)	9(%20.9)
Spondilit	3(%37.5)	5(%11.6)

Hastalarda anti-TNF kullanımı ve HLA-B27 arasındaki ilişkiye bakıldığında AS grubunda HLA-B27 pozitif hastaların 45'inde (45/115 hasta), PsA grubunda ise HLA-B27 pozitif olan hastaların 4'ünde (4/8) anti-TNF kullanımı mevcuttu. HLA-B27 pozitifliği ile anti-TNF kullanımı arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların kullandıkları tüm tedavilerin karşılaştırması Tablo 17'da verilmiştir.

Tablo 17: AS ve PsA'lı hastalarda tedavinin karşılaştırılması

	AS (%) n=163	PsA (%) n=51
NSAİİ	88 (%53.9)	3(%5.8)
SZP	99(%60.7)	5(%9.8)
MTX	14(%8.5)	40(%78.4)
KS	27(%16.5)	44(%86)
Leflunomid	0	3(%5.8)
Anti-TNF	58(%35.5)	12(%23.5)

5. TARTIŞMA

Spondiloartropatiler (SpA), ortak klinik, genetik ve epidemiyolojik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Bu grubun belli başlı üyeleri arasında ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psoriatik artrit (PsA) ve enteropatik artrit yer alır (70). SpA ile HLA-B27 arasında sıkı bir bağlantı bulunmaktadır. Bu bağlantı AS’de en belirgindir. Diğer SpA grubu hastalıklarda ise azalan sıklıkta da olsa HLA-B27 bağlantısı mevcuttur. HLA-B27 ile AS arasında çok güçlü bir ilişkinin varlığının bilinmesine karşın, bunun fonksiyona katkısı bugün için tam olarak açıklanamamıştır (51).

AS’li hastalarda yapılan birçok çalışmada hastalık insidansının erkeklerde 2-5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (40). Bizim çalışmamızda AS’li hastalarda erkek/kadın oranı 2.4 olup bu sonuç diğer çalışmalarla benzerdi.

AS’de HLA-B27 görülme sıklığı farklı ırk ve etnik gruplarda değişiklik gösterir. Bu sıklık Kuzey Avrupa ülkelerindeki AS’li hastalarda %95, Japonya’daki AS popülasyonunda %83, Türkiye’deki AS’li hastalarda da ortalama %70 olarak bildirilmiştir (51). Biz de çalışmamızda AS grubunda HLA-B27 görülme sıklığını %70.5 olarak saptadık. Bu oran Avrupa ve Japonya’daki oranlardan düşük olmakla birlikte Günel ve ark.’nın Türk popülasyonunda yaptığı çalışmayla uyumluydu (51).

Feldtkeller ve ark.’nın çalışmasında başlangıç yaşı 25.1 ± 8.5 yıl (40) olarak belirtilmekte olup Türk popülasyonunda bu değer 23.5 ± 8.9 yıl (51) olarak bildirilmektedir. Çalışmamızda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 28.3 ± 9.0 olup bu değerler literatürle uyumluydu. Bazı yayınlar HLA-B27 pozitif hastalarda hastalığın daha erken yaşta başladığını bildirmektedir (71). Zhen Wu ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise genetik ve başlangıç yaşı arasında bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (126). Bizim çalışmamızda da hastalığın başlangıç yaşı ile HLA-B27 arasında pozitif bir ilişki saptanmadı.

Feldtkeller ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada HLA-B27 pozitif olanlarda başlangıç yaşı ile tanı arasındaki sürenin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Bu ilişkiden yola çıkılarak aşikar klinik ve fizik muayene bulguları olan hastalarda HLA-B27’nin bir tarama testi olarak kullanılabilceği söylenmiştir (40). Bizim çalışmamızda ise başlangıç yaşı ve tanı arasında geçen süre ile HLA-B27 pozitifliği arasında ilişkili saptanmadı. Bu bulgumuz HLA-B27’nin de içinde olduğu MHC genlerinin

hastalığın şiddeti ve yaşla ilişkisi olmadığını savunan önceki çalışmaları destekler niteliktedir (53).

AS'de klinik olarak periferik artrit, aksiyel tutulumla oranla daha nadirdir. Periferik artrit klasik tutulumu alt ekstremitede asimetric mono-oligoartrit şeklindedir. Yapılan çalışmalarda periferik artrit sıklığının %23-%75 arasında değiştiği gösterilmiştir (48). Feldtkeller ve ark.'nın yaptığı çalışmada AS'li hastalarda kalça tutulumu ve periferik artrit HLA-B27 pozitif hastalarda yüksek olduğu; fakat bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (40). Sonkar ve ark.'nın seronegatif spondiloartropatilerde kalça, omuz, diz eklemi tutulumu ile HLA-B27 pozitifliği arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği bir çalışmada HLA-B27 pozitif olan hastalarda bulguların daha ciddi olduğu bildirilmiştir (110). Çalışmamızda periferik artrit tutulum sıklığı %24.5 olup periferik artritli hastalarda HLA-B27 pozitiflik oranının daha yüksek olduğu gözlemlendi; fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu veriler Gunal ve ark.'nın yaptığı çalışmadakine benzerdi.

Gunal ve ark.'nın yaptığı çalışmada inflamatuvar bel ağrısı, topuk ağrısı, kalça ağrısı, entezit, Aşil tendiniti, periferik artrit gibi AS'nin klinik bulguları ile HLA-B27 pozitifliği arasında herhangi bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (51). Bizim çalışmamızda sadece sindesmofit varlığı ile HLA-B27 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Diğer klinik ve radyolojik bulgular ile HLA-B27 arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Üveit AS'de görülen en sık ekstraartiküler bulgu olup sıklığı %25-40 arasında değişmektedir. Periferik artriti olan hastaların üveit geliştirme ihtimalinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (83). Sugimoto ve ark. akut anterior üveiti olan AS'li hastalarda HLA-B27 pozitifliğinin klinik ve radyolojik bulgularla ilişkisini değerlendirmişler ve sonuçta üveit ile HLA-B27 pozitifliği arasında bir ilişki saptanmadığı bildirmişlerdir. Ayrıca radyolojik ve klinik olarak spondilitik değişikliklerin HLA-B27 pozitif olan hastalarda daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir (112). Feldtkeller ve ark. AS'li hastalarda HLA-B27 pozitifliği ile üveit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandığını bildirmiştir ($p<0.01$). Bu çalışmada 943 AS'li hastada HLA-B27 pozitifliğine bakılmış ve HLA-B27 pozitif olan 852 hastanın % 41'inde üveit saptanırken negatif olanların %26'sında

üveit saptandığı bildirilmiştir (40). Bizim çalışmamızda AS'li hastalarda üveit görülme sıklığı %7.9 olup üveiti olan hastaların %69'unda (9/13 hasta) HLA-B27 pozitif saptandı. Üveiti olan ve olmayan hastalarda HLA-B27 pozitifliği açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Feldkeller ve ark.'nın çalışmasında üveit sıklığı (40/943 hasta) bizdeki orandan (13/115 hasta) daha düşük olmasına rağmen hasta sayısı oldukça yüksekti. Bu nedenle sonuçlarımız farklı çıkmış olabilir.

PsA'da erkek/kadın oranı farklı çalışmalarda değişiklik göstermesine rağmen ortalama 1:1 olarak bildirilmiştir (42). Çalışmamızda PsA grubunda erkek/kadın oranı 0.6 olarak bulundu.

Brezilya'da yapılan bir çalışmada PsA'lı hastaların %20.5'inde (21/102) HLA-B27 pozitif saptanırken psoriatik spondiliti olan hastalarda bu değer %64.7(11/17) olarak bildirilmektedir (19). Çalışmamızda PsA grubunda %15.6 (8/51 hasta) oranında HLA-B27 pozitifliği saptandı. Sadece spondilitli PsA'lı hastalara bakıldığında bu oran %37.5 bulundu. Her iki değer de yayınlarda bildirilenlerden daha düşüktü. Bu düşük oranlar hasta sayımızın az olmasından veya etnik farklılıktan kaynaklanmış olabilir.

Yapılan çalışmalarda periferik tutulumlu PsA'lı hastalarda HLA-B27 sıklığında anlamlı artış saptanmazken aksiyel tutulumlu PsA'lı hastalarında %45 oranında HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır (15,37). Bonfiglioli ve ark.'nın yaptığı çalışmada HLA-B27 pozitif PsA'lı hastalarda spondilitin daha fazla gözleendiği, oligoartritin ise daha az görüldüğü, poliartrit ile ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (19). Queiro ve ark.'nın yaptığı çalışmada da HLA-B27 pozitif PsA'lı hastalarda spondilitik tutulumun daha fazla olduğu bildirilmiştir (99). Bizim çalışmamızda PsA'lı hastalarda HLA-B27 pozitifliği ile spondilit arasındaki sınırda anlamlı bir ilişki ($p=0.05$) saptandı.

PsA'lı hastaların %7-16'sında akut anterior üveit görülebilmektedir (5). Queiro ve ark.'nın yaptığı çalışmada PsA'lı hastalarda HLA-B27 pozitifliğinin üveit geliştirme riskiyle korele olduğu bildirilmiştir (99). Bizim çalışmamızda PsA'lı hastalarda belirtilenden daha düşük oranda üveit (%5.9) saptandı. HLA-B27 pozitifliği ile üveit arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Gladman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada HLA antijenleriyle hastalığın progresyonu (eklem erozyonu) arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (43). Çalışmamızda eklem erozyonu ile HLA-B27 arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak AS grubunda HLA-B27 pozitiflik oranı Türkiye'de bildirilen orana benzer şekilde bulundu. HLA-B27 pozitifliği ile klinik ve radyolojik bulgular arasında sindesmofit varlığı dışında anlamlı ilişki saptanmadı. Önceki yayınlarda belirtilen üveit ile HLA-B27 arasındaki ilişki bu çalışmada tespit edilemedi. PsA grubunda HLA-B27 pozitiflik oranı yayınlardaki değerlerden daha düşük saptandı; spondiliti olan PsA grubunda HLA-B27 pozitifliği periferik gruptan daha yüksekti ($p=0.05$). Klinik ve radyolojik bulgularla HLA-B27 arasında bir ilişki tespit edilmedi. Mevcut çalışmalarda hasta sayısı daha yüksek olup bu farklı sonuçların hasta sayısı ve etnik farklılıktan kaynaklanmış olduğunu düşünmekteyiz. Bizim toplumumuzda daha net verilere ulaşabilmek için daha geniş hasta popülasyonunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Spondiloartropatiler (SpA), ortak klinik, genetik ve epidemiyolojik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Bu grubun belli başlı üyeleri arasında ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psoriatik artrit (PsA) ve enteropatik artrit yer alır. SpA ile HLA-B27 arasında sıkı bir bağlantı bulunmaktadır. Bu bağlantı AS'de en belirgindir. Diğer SpA grubu hastalıklarda ise azalan sıklıkta da olsa HLA-B27 bağlantısı mevcuttur. HLA-B27 ile AS arasında çok güçlü bir ilişkinin varlığının bilinmesine karşın, bunun fonksiyona katkısı bugün için tam olarak açıklanamamıştır. Biz bu çalışmada hastalıkların şiddeti ile HLA B-27 arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Sonuç olarak AS grubunda HLA-B27 pozitiflik oranını %70.5 olarak bulduk. Bu oran Türkiyede yapılan diğer çalışmalara benzerdi. HLA-B27 pozitifliği ile periferik artrit, üveit, aşil tendiniti, topuk dikenini gibi klinik ve radyolojik bulgular arasında ilişki saptanmadı. arasında sindesmofit varlığı dışı anlamlı ilişki saptanmadı. PsA grubunda HLA-B27 pozitiflik oranını % 15.6 bulduk. Bu oran literatürlerdeki değerlerden daha düşüktü. Klinik ve radyolojik bulgularla HLA-B27 arasında bir ilişki saptanmadı. Spondiliti olan PsA grubunda HLA-B27 oranı %37.5 olup bu değer periferik tutulumu olan gruplardan yüksekti ($p=0.05$). Mevcut çalışmalarda hasta sayısı daha yüksek olup bu farklı sonuçların hasta sayısı ve etnik kökenden kaynaklanmış olduğunu düşünmekteyiz. Bizim toplumumuzda daha net verilere ulaşabilmek için daha geniş hasta popülasyonunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Amaç: AS ve PsA tanılı hastalarda HLA B-27 sıklığının tespit edilmesi ve hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri ve tedavi şekilleri ile HLA B-27 geni arasındaki ilişkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: AS tanısı konulan 163 olgu ve PsA tanısı konulan 51 olgu çalışmaya alındı. Hastaların poliklinik takip dosyaları taranarak demografik özellikleri, klinik ve radyolojik bulguları, tedavi şekilleri ve HLA B-27 gen analizi sonuçları kaydedildi. Hastaların HLA B-27 analizleri Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda real-time PCR yöntemiyle yapılmıştır.

Bulgular: AS grubunda 163 hastanın 115'inde (%70.55), PsA grubunda ise 51 hastanın 8'inde (%15.69) HLA B-27'nin pozitif olduğu saptandı. AS grubunda sindesmofit varlığı ile HLA B-27 pozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.044$). PsA grubunda spondiliti olan hasta grubunda HLA B-27 pozitifliği periferik tutulumlara oranla daha yüksekti ($p=0.051$). Her iki grupta da diğer klinik bulgularla HLA B-27 varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: AS grubunda HLA-B27 pozitiflik oranı literatürdekine benzer şekilde bulundu. HLA-B27 pozitifliği ile klinik ve radyolojik bulgular arasında sindesmofit varlığı dışında anlamlı ilişki saptanmadı. PsA grubunda da HLA-B27 pozitiflik oranı yayınlardaki değerlerden daha düşük saptanırken klinik ve radyolojik bulgularla aralarında bir ilişki saptanmadı. Mevcut çalışmalarda hasta sayısı daha yüksek olup bu farklı sonuçların hasta sayısı ve etnik kökenden kaynaklanmış olduğunu düşünmekteyiz. Bizim toplumumuzda daha net verilere ulaşabilmek için daha geniş hasta popülasyonunda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, psoriatik artrit, HLA-B27

8. ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the frequency of HLA-B 27 gene expression in patients with AS and PsA, also to assess the relationship between HLA-B 27 gene expression and demographic, clinical, radiological features and treatment modalities of patients.

Material and Method: 51 patients diagnosed with PsA (PsA, n=51) and 163 patients with ankylosing spondylitis (AS, n=163) were included in the study. The demographic, clinical, radiological features and treatment modalities and HLA-B 27 gene analyses of patients were obtained from hospital records. HLA-B 27 gene were analysed with real-time PCR method at Department of Medical Genetics of Kocaeli University.

Results: HLA B-27 allele frequency was in AS group %70.55 (115/163), in PsA group %15.69 (8/51). When we investigated the relation between HLA B-27 allele and clinical findings; in AS group there was a statistical significant relationship between HLA B-27 gene expression and presence of syndesmophytes.

In PsA group HLA B-27 gene expression was seen higher in patients with spondylitis than patients with peripheral arthritis (p=0.05). There were no correlation between other clinical and radiological findings and HLA B-27 gene expression in any group.

Conclusions: HLA-B27 gene expression frequency in AS group was found similar with other studies in literature. There were no statistical significant relationship between HLA B-27 gene expression and clinical, radiological findings beside presence of syndesmophytes. HLA-B27 gene expression in PsA group was found less frequent than other studies in literature while any relation was not found between HLA B-27 gene expression and clinical, radiological findings. However, these studies were larger and we thought that the difference between results may be due to ethnic difference and the number of patients in the studies. Larger studies are needed in order to get more accurate information.

Key Words: Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, HLA B-

9. KAYNAKLAR

1. Allen RL, Raine T, Haude A, et al. Leukocyte receptor complex encoded immunomodulatory receptors show differing specificity for alternative HLA-B27 structures. *J Immunol* 2001; **167**:5543–5547.
2. Alper S, Peker Ö, Avcı O ve ark. Psoriasis Vulgariste Psoriatik Artrit görülme sıklığı. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1997; **3(2)**:93-6.
3. Altan L, Bingol U, Karakoc Y ve ark. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001; **30**:255–259.
4. Beuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004; **51**:154-159.
5. Banares A, Garcia CH, Gutierrez BF, Jover JA. Eye involvement in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Cliri North Am* 1998; **24(4)**:771-847.
6. Bennett PH, Burch TA. The epidemiological diagnosis of ankylosing spondylitis. In: Bennett PH, Wood PHN, ed. *Population studies of the rheumatic diseases*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1968:305-13.
7. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003; **70**:191–203.
8. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; **48(6)**:1667-75.
9. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004; **63(9)**:1046-1055.
10. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; **41**:58-67.
11. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, et al. Two-year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 229-234.

12. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; **62(9)**:817-24.
13. Breban M. Animal models and in vitro models for the study of aetiopathogenesis of spondyloarthropathies. *Bailleres Clin rheumatol* 1998 Nov; **12(4)**:611-26.
14. Bennet RM. Psoriatic Arthritis. WJ Koopman(ed). In: *Arthritis and Allied Conditions*. Williams&Wilkins, Baltimore 1997:1229-40.
15. Berwerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. HLA-B27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet*. 1974; **290**:1117-1119.
16. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, et al. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a three-year open study. *Clin Rheumatol* 2000; **19(2)**:114-7.
17. Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, et al. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur J Immunol* 2003; **33**:748-759.
18. Birnie GG, McLeod TI, Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; **22(6)**:452-5.
19. Bongiflioli R, Conde R, et al. Frequency of HLAB-27 alleles in Brazilian Patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; **27**:709-712.
20. Borrego F, Masilamani M, Kabat J, et al. The cell biology of the human natural killer cell CD94/NKG2A inhibitory receptor. *Mol Immunol*. 2005; **42**:485-488.
21. Boyle LH, Gaston JS. Breaking the rules: the unconventional recognition of HLA-B27 by CD4+ T lymphocytes as an insight into the pathogenesis of the sponyloarthropathies. *Rheumatology(Oxford)* 2003; **42**:404-412.
22. Brinker MR, Rosenberg AG, Kull L, et al. Primary noncemented total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: clinical and radiographic results at an average follow-up period of 6 years. *J Arthroplasty* 1996; **11**:802-812.
23. Brown MA, Brophy S, Bradbury L, et al. Identification of major loci controlling clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003; **48**: 2234-2239.

24. Brown MA, Kennedy LG, Mac Gregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; **40**:1823–1828.
25. Brown MA, Laval SH, Brophy S, Calin A. Recurrence risk modelling of the genetic susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2000; **59**:883–886.
26. Brown MA, Wordsworth BP, Reveille JD. Genetics of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; **20**(6 Suppl 28):S43-49.
27. Bulkley BH, Roberts WC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973; **48**:1014-1027.
28. Bywaters EG. Historical perspectives in the aetiology of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol*. 1983; **22**:1-4.
29. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; **42**:2325–2329.
30. Clements CS, Kjer-Nielsen L, Kostenko L, et al. Crystal structure of HLA-G: a nonclassical MHC class I molecule expressed at the fetal-maternal interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**:3360-3365.
31. Cowling P, Ebringer R, Ebringer A. Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1980; **39**:545–549.
32. Dangoria NS, Delay ML, Kingsbury DJ, et al. HLA B-27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2002; **277**:23459-23468.
33. Dougados M, Amor M, Wijiya M. Criteria of the classification of spondyloarthropathies. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 1990; **57**:85-89.
34. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; **34**:1218-27.
35. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1995; **38**:618–627.

36. Dumolard A, Gaudin Ph, Juvin R, et al. SAPHO Syndrome or psoriatic arthritis? *A Familial Case Study Rheumatology* 1999; **38**:463-67.)
37. Edmonds J, Morris RI, Metzger AL, et al. Follow-up study of juvenile chronic polyarthritis with particular reference to histocompatibility antigen W27. *Ann Rheum Dis.* 1974; **33**: 289-292.
38. Ekman P, Saarinen M, He Q, et al. HLA-B27 transfected and HLA-A2 transfected human monocytic U937 cells differ in their production of cytokines. *Infect Immun* 2002;**70**:1609-1614.
39. Espinoza LR, Cuellar ML. Psoriatic arthritis and spondylitis: A clinical approach. In: Clin A, Taurog JD. *The Spondylartritides. New York: Oxford University Press,* 1998;**97**-111.)
40. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003 Mar; **23**(2): 61-6.
41. Fraile A, Collado MD, Mataran L, et al. TAP1 and TAP2 polymorphism in Spanish atients with ankylosing spondylitis. *Exp Clin Immunogene.* 2000;**17**:199 - 204.
42. Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *Rheum. Dis Clin North Am*1998; **24**(4): 829-44.
43. Gladman DD, Farevvell VT, Kopciuk KA, Cook RJ. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998; **25**:730-33.
44. Gladman DD, Farevvell VT, Wong K, et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 ;**41**: 1105.
45. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; **41**:1105.
46. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J, et al. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001; **28**:1288–1293.
47. Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; **346**(18):1349-56.
48. Gran JT, Ostensen M, Husby G. Acilincal comparison between males and females with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1985;**12**:126-129.

49. Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, et al. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with.
50. Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1999; **42**:2319-24.
51. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, Gul A, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008; **75**:299-302.
52. Haibel H, Brandt H, Rudwaleit M, et al. Results of an open-label 20 week trial of adalimumab in the treatment of active ankylosing spondylitis *Arthritis Rheum.* 2004; **50**:217.
53. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum.* 2001; **44**:1396-1400.
54. Hanauer SB, Stathopoulos G. Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 1991; **6(3)**:192-219.
55. Helliwell PS, Hickey P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; **57**:135-40.
56. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* **58**:15-25.
57. Hohler T, Schaper T, Schneider PM, et al. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum* 1998; **41**:1489-1492.
58. Huang F, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DT. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002; **47**:249-254.
59. Inman RD, Payne U. Determinants of synoviocyte clearance of arthritogenic bacteria. *J Rheumatol* 2003; **30**:1291-1297.
60. Jenkinson T, Armas J, Evison G, et al. The cervical spine in psoriatic arthritis: A clinical and radiological study. *Br J Rheumatol* 1994; **33**:255-59.

61. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, et al. Psoriatic Arthritis: Outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;**33**:834-39.
62. Kabasakal Y. Spondilartritler. Dođanavřargil E, Gümüřdiř G(ed). *Romatoloji Elkitabı*. İzmir. Güven Kitapevi, 2003;501-539.
63. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. *Rheumatology* 2003; **42**:1460-8.
64. Karaoğlan B, Gül O, Koca İ, Karabay Y. Psoriasis Vulgariste Psoriatik Artrit insidansı, hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular. *Romatol Tib Rehab* 1992; **3(3)**:10-14.
65. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005; **32**:1290-8.
66. Kerslake RW, Mitchell LA, Wortington BS. CT and MRI of the cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis. *Clin Radiol* 1992; **45**:134-136.
67. Kchir MM, Mtimet S, Kochbati S, et al. Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 1992; **19**:913-6.
68. Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J. The epidemiology of chronic rheumatism. Vol. I. Oxford: Blackwell Scientific; 1963.
69. Kelley J, Walter L, Trowsdale J. Comparative genomics of major histocompatibility complexes. *Immunogenetics* 2005; **56**:683-695.
70. Keser G. Spondiloartritlerin sınıflandırılması. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji*. 2004;**4(1)**:1-12.
71. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA B-27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1977; **20**:909-912.
72. Khan MA. Spondyloarthropathies in non-Caucasian populations of the world. *Adv Inflamm Res* 1985; **9**:91-99.
73. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002; **136**:896 – 907.

75. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA B-27 homodimers. *Arthritis Rheum* 2002; **46**:2972-2982.
76. Kuon W, Holzhutter HG, Appel H, et al. Identification of HLA-B27 restricted peptides from the Chlamidya trachomatis proteome with possible relevance to HLA B-27- associated diseases. *J Immunol* 2001; **167**:4738-4746.
77. Lambert JR, Wright V. Psoriatic Spondylitis: A Clinical and Radiological Description of the Spine in Psoriatic Arthritis *QJM* 1977; **46(4)**: 411-425.
78. Lee CC, Lee SH, Chang IJ, Lu TC, Yuan A, Chang TA, et al. Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; **44**:1538-41.
79. Lehtinen K. Cause of death in 79 patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1980; **9(3)**:145-7.
80. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; **52**:174–176.
81. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease and spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994;**37**: 23-31.
82. Lee JH, Jun JB, Jung S, et al. Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients. *J Korean Med Sci* 2002; **17**:669-673.
83. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995; **54**:128-152.
84. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003; **30(6)**:1356-63.
85. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; **28**:144–155.
86. Maksymowych WP, Tao S, Vaile J, Suarez-Almazor M, et al. LMP2 polymorphism is associated with extraspinal disease in HLA-B27 negative Caucasian

- and Mexican Mestizo patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000; **27**:183–189.
87. Marks SH, Barnett M, Calin A. Ankylosing Spondylitis in women and man: a case-control study. *J Rheumatol* 1983; **10**:624-628.
88. Maytin M, Leopold J, Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep* 1999; **1**:156–164.
89. McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, Benjamin M. The concept of a” synovioenthesal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007; **56**:2482-91
90. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H et al. Forty-year mortality from cardiovascular diseases and all causes of death in the US Railroad cohort of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* 2004; **19(5)**:417-24.
91. Metzger AL, Morris RI, Bluestone R, et al. HLA W27 in psoriatic artropathy. *Arthritis Rheum* 1975; **18**:111-115.
92. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, et al. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; **39**:85–89.
93. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; **3**:55-78
94. O'Neill TW, King G, Graham IM, Molony J, Bresnihan B. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1992; **51**:652-4.
95. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol* Feb;**35(2)**:305-9.
96. Ostendorf B. Methotrexate lacks efficiency in the treatment of severe ankylosing spondylitis compared with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 1998;**4**:129-136.
97. Özel S, Tetik S, Ünal B, Koca İ. Psoriasis Vulgariste Psoriatik Artrit görülme sıklığı. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1997; **3(4)**:259-61.
98. Popov I, Dela Cruz CS, Barber BH, et al. Breakdown of CTL tolerance to self HLA B*2705 induced by exposure to Chlamidya trochomatis. *J Immunol*. 2002; **169**:4033-4038.

99. Queiro R, Gonzalez S, López-Larrea C. HLA-C locus alleles may modulate the clinical expression of psoriatic arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R185(doi:10.1186/ar2097)
100. Reveille J.D, Arnett F.C. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *The American Journal of Medicine* (2005) **118**;592–603.
101. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002; **41(11)**:1330-2.
102. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999; **26**:966–70.
103. Russell AS. Rheumatology History. In: Hochberg M, et al. Section 9: *Spondyloarthropathies*. Spain: Elsevier 2003:1145.
104. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; **29(3)**:160-2.
105. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**:73-7.
106. Salvarani C, Olivieri I, Cantini F, et al. Psoriatic Arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:299-305).
107. Sant SM, O'Connell D. Cauda equina syndrome in ankylosing spondylitis: A case report and review of the literature. *JCR* 1995; **14**:224-6.
108. Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Société de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol*. 1999; **26**:2622-7.
109. Smeddegar G, Bjork J. Sulphasalazine mechanism of action in rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol* 1995; **34**:7-15.
110. Sonkar GK, Usha. Role of HLA-B27 in diagnosis of seronegative spondyloarthropathies. *Indian J Pathol Microbiol* 2007 Oct; **50(4)**:908-13.
111. Stone MA, Payne U, Schentag C, Rahman P, et al. Comparative immune responses to candidate arthritogenic bacteria do not confirm a dominant role for *Klebsiella pneumoniae* in the pathogenesis of familial ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; **43**:148–155.

112. Sugimoto H, Shinozaki T, Ohsawa T et al. Ankylosing spondylitis with acute anterior uveitis correlation between HLA-B27 and clinical and radiologic findings *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1993 Apr 25; **53(4)**:387-94.
113. Sweeney S, Gupta R, Taylor G, et al. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol* 2001; **28**:1862–1866.
114. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994 Dec 1; **180(6)**:2359-64.
115. Taylor HG, Wardle T, Beswick EJ, Dawes PT. The relationship of clinical and laboratory measurements to radiological change in ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1991; **30**:330–5.
116. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM. Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 2000; **160**:2969–2975.
117. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. *Br J Rheumatol* 1994 Feb; **33(2)**:133-8.
118. Van der Heijde D, Bellamy N, Cbalin A, et al. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spodylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol*. 1997; **24**:2225-2229.
119. Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008; **67(9)**:1218-21.
120. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; **27**:361–8.
121. Van der Linden SJ, van der Heijde D. Spondylarthopathies: ankylosing spondylitis. In:
Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed.* Philadelphia: WB Saunders, 2000:1039 –1053.

122. Van der Linden S, Van der Heijde D. Classification of spondyloarthropathies. In: Hochberg M, et al, eds. *Rheumatology. Section 9: Spondyloarthropathies*. Spain: Elsevier; 2003;1149-1151.
123. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; **27**:241–249.
124. Van Royen BJ, De Gast A. Lumbar osteotomy for correction of thoracolumbar kyphotic deformity in ankylosing spondylitis: a structured review of three methods of treatment. *Ann Rheum Dis* 1999; **58**:399–406.
125. Wong K, Gladman DD, Husted J, et al. Mortality studies in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; **40(10)**:1868-72.
126. Zhen WU, Zhiming Lin, et al. Clinical features of ankylosing spondylitis may correlate with HLA-B27 polymorphism. *Rheumatol Int* 2008 Apr; **1007**:296-8.