



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR ROMATİZMAL HASTALIKLARDA
ENTESOPATİ SIKLIĞI VE
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE FONKSİYONEL SON DURUM
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ekrem SÜLEYMAN

ARALIK-2016

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

İNFLAMATUAR ROMATİZMAL HASTALIKLARDA
ENTESOPATI SIKLIĞI VE
HASTALIK AKTİVİTESİ İLE FONKSİYONEL SON DURUM
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ekrem SÜLEYMAN

DANIŞMAN:
Prof. Dr. Kemal NAS

ARALIK-2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Kemal NAS danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Ekrem SÜLEYMAN tarafından tez başlığı “İNFLAMATUAR ROMATİZMAL HASTALIKLARDA ENTESOPATİ SIKLIĞI VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE FONKSİYONEL SON DURUM ÜZERİNE ETKİSİ” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı .../.../... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Kemal NAS

İmza

Prof. Dr. Ayhan KAMANLI

İmza

Yard. Doç. Dr. Şükrü Burak TÖNÜK

İmza

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

İmza

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 31.10.2016 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: .../.../.....

Adı-Soyadı: Dr. Ekrem SÜLEYMAN

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım klinik şefimiz Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU'na; tez danışmanı hocam Prof. Dr. Kemal Nas'a ve Prof. Dr. Ayhan KAMANLI'ya;

Beraber çalıştığım ve tanıdığım için kendimi şanslı addettiğim; tezimi oluşturma sürecinde tüm aşamalarda yardım eden; hiçbir zaman unutamayacağım sabır, emek ve destekleri için müteşekkir olduğum Uzm. Dr. Nedim KABAN ve Uzm. Dr. Halil HARMAN'a;

Hayatımın her anında yanımda olan sevgili eşim ile canım kızlarıma;
Kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.
Saygılarımla

Dr. Ekrem SÜLEYMAN

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TÜRKÇE ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	viii
KISALTMA VE SİMGELER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ENTEZ VE ENTEZİT.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Entezopatinin klinik ile ilişkisi.....	3
2.1.3 Anatomik özellikler.....	5
2.1.4 Entezitlerin klinik özellikleri	8
2.1.5 Entezlerde yeni kemik formasyonu ve inflamasyon arasındaki bağlantı.....	9
2.1.6 Bazı sistemik hastalıkların seyrinde görülen entezopati.....	10
2.1.6.1 Spondiloartropatiler.....	10
2.1.6.2 Romatoid artrit.....	12
2.1.7 Görüntülemeye entesopatik lezyonlar.....	13
2.1.7.1 US'de görülen entezopatiler.....	15
2.2 ROMATOİD ARTRİT.....	16
2.2.1 Etyoloji.....	17
2.2.1.1 Genetik.....	17
2.2.1.2 T hücre reseptör genleri.....	17

2.2.1.3 Hormonal durum.....	17
2.2.1.4 Enfeksiyon.....	17
2.2.2 Patogenez.....	18
2.2.3 Tanı Kriterleri.....	19
2.2.4 Klinik Bulgular.....	21
2.2.5 Eklem Tutulumu.....	22
2.2.6 Eklem Dışı Bulgular.....	23
2.2.7 Laboratuvar.....	25
2.2.8 Sinovyal Sıvı Analizi.....	25
2.2.9 Radyolojik Bulgular.....	25
2.2.10 Kötü prognoz belirteçleri.....	26
2.2.11 Hastalık aktivitesi değerlendirme.....	27
2.2.12 Tedavi.....	27
2.2.13 EULAR 2013 RA kılavuzu.....	29
2.2.14 2013 EULAR önerileri.....	32
2.3 ANKİLOZAN SPONDİLİT.....	34
2.3.1 Tanım.....	34
2.3.2 Epidemiyoloji.....	34
2.3.3 Etyopatogenez.....	35
2.3.4 Klinik.....	36
2.3.4.1 İskelet sistemine ait bulgular.....	36
2.3.4.2 Eklem dışı bulgular.....	39
2.3.5 Laboratuvar.....	40
2.3.6 Görüntüleme.....	40
2.3.7 Sakroiliak eklemlerde aktif inflamatuvar lezyonların (pozitif MRG) tanımı	45
2.3.8 Tanı kriterleri.....	45
2.3.9 Prognoz.....	48
2.3.10 Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi.....	48
2.3.11 Tedavi.....	49
2.3.11.1 Farmakolojik olmayan tedaviler.....	50
2.3.11.1.1 Egzersiz, fizyoterapi ve eğitim.....	50

2.3.11.1.2 Yaşam tarzı değişiklikleri.....	50
2.3.11.2 Cerrahi tedavi.....	50
2.3.11.3 Farmakolojik tedaviler.....	52
2.3.11.3.1 Non-steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar.....	52
2.3.11.3.2 Kortikosteroidler.....	52
2.3.11.3.3 Hastalık modifiye edici ilaçlar.....	53
2.3.11.3.4 Biyolojik tedaviler.....	53
2.3.11.3.4.1 ASAS (2010) kılavuzuna göre anti-TNF tedavisine geçmek için gerekli olan kriterler.....	54
2.3.11.3.4.2 Ankilozan spondilitte anti-TNF- α tedavi kontrendikasyonları..	55
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
3.1 Ultrasonografik Değerlendirme.....	58
3.2 Klinik değerlendirmede kullanılan ölçekler.....	61
3.3 İstatistiksel analiz.....	63
4. BULGULAR.....	64
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	71
KAYNAKLAR.....	78
EKLER.....	104
Ek 1: Standart Veri Formu.....	104

TÜRKÇE ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada romatoid artrit (RA) ve aksiyel spondiloartropati (SpA) hastalarında ultrasonografik ve klinik olarak entesopati sıklığını ve bu durumun hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 33 aksiyel SpA, 21 RA ve 30 sağlıklı olgu dahil edildi. Klinik ve fonksiyonel değerlendirmede BASDAI, BASFI, ASQoL, DAS28, HAQ, enteseal ağrı için VAS, entezit US değerlendirmesi için MASEİ skorlaması kullanıldı. Ultrasonografik olarak tüm hasta ve kontrol gruplarında 172 diz, ayak bileği ve dirsek bölgesi muayene edildi.

BULGULAR: Entezit fizik muayenesi total skorları aksiyel SpA grubunda 1.97 ± 2.68 , RA grubunda 2.43 ± 1.80 , kontrol grubunda 0.23 ± 0.12 idi. Aksiyel SpA grubu ile RA grubu arasında entezit fizik muayenesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.123$). MASEİ indeksine göre kuadriseps tendon enteziti ve distal patellar ligament entezitinde aksiyel SpA ve RA grubu arasında anlamlı fark gözlenemedi (MASEİ 3,4,5) ($p=0.993$, $p=0.124$, $p=0.652$). Onun dışındaki tüm MASEİ entezit noktalarında ultrasonografik olarak Aksiyel SpA hastaları istatistiksel olarak daha yüksek entezit skoruna sahipti ($p<0.05$). Aksiyel SpA hasta grubunda BASDAI skorları ile entezit fizik muayene toplam skorları ve MASEİ toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki tespit edildi ($r=0.739$, $p=0.0001$, $r=0.516$, $p=0.002$). ASQoL toplam skorları ile MASEİ toplam skorları arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0.466$, $p=0.006$). HAQ toplam skorları ile MASEİ toplam skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=0.213$, $p=0.065$).

TARTIŞMA VE SONUÇ: Aksiyel SpA hastalarında RA'dan farklı olarak ultrasonografik ve klinik olarak entezit araştırılması için kalkaneal entezit bölgesine odaklanılmalıdır. Aksiyel SpA'da ultrasonografik entezit yaşam kalitesinde bozulma ile birlikte.

ANAHTAR KELİMELER: entezit, entezopati, romatoid artrit, spondiloartropati, ultrasound

SUMMARY

Clinical Entesopathy Frequency In Inflammatory Rheumatic Diseases And Its Effect On Disease Activity And Functional End Status

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: We aimed to investigate the frequency of ultrasonographic, clinical entesopathy and the relationship between entesopathy and disease activity, functional status in patients with rheumatoid arthritis (RA) and axial SpA.

MATERIALS AND METHODS: Thirty three axial SpA, 21 RA patients and 30 healthy subjects were included the study. The clinical and functional evaluations relied on the BASDAI, BASFI, ASQoL, DAS28, and HAQ, and on a VAS for enthesal pain, as well as on the MASEI. Knee, ankle and elbow were examined with US bilaterally in 172 joint regions.

RESULTS: The enthesitis physical examination scores were 1.97 ± 2.68 , 2.43 ± 1.80 , 0.23 ± 0.12 in axial SpA, RA and healthy subjects, respectively. There was no statistically significant difference between axial SpA and RA about enthesitis physical examination scores ($p= 0.123$). A significantly significant difference did not find between axial SpA and RA in quadriceps tendon enthesitis and distal patellar ligament enthesitis according to MASEI index (MASEI 3,4,5) ($p=0.993$, $p=0.124$, $p=0.652$). Other MASEI enthesit scores were statistically higher in axial SpA group than RA and healthy subjects ($p=0.008$). Positive correlations were found between BASDAI scores and enthesitis pyhsical examination scores, MASEI total scores ($r= 0.739$, $p= 0.0001$, $r=0.516$, $p=0.002$). There was moderately positive correlation between ASQoL total scores and MASEI total scores ($r=0.466$, $p=0.006$). HAQ total scores did not correlate with MASEI total scores ($r=0.213$, $p=0.065$).

CONCLUSION: Ultrasonographic enthesitis is associated with impaired quality of life in axial SpA. MASEI 1 and 2 is spesific enthesal regions in MASEI index for axial SpA. We should focus on the calcaneal enthesit region for clinical investigation and ultrasonographic entesopathy in axial SpA different from RA.

KEYWORDS: enthesitis, entesopathy, rheumatoid arthiritis, spondyloarthropathy, ultrasound.

KISALTMA VE SİMGELER

ACPA: Anti-sitrüline peptit antikor

ACR: American College of Rheumatology

AKŞ: Açlık kan şekeri

ANA: Antinükleer antikor

Anti-CCP: Siklik sitrülünize peptid antikor

AS: Ankilozan spondilit

ASAS: Ankilozan spondilit Çalışma Grubu

ASQoLQ: Ankylosing Spondylitis Quality of Life

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi

BASRI: Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi

bDMARDs: Biyolojik DMARD'lar

CRP: C-reaktif protein

csDMARDs: Konvansiyonel sentetik DMARD'lar

DAS28: Disease Activity Score

DISH: Diffüz idiopatik skeletal hiperostozis

DİF: Distal interfalangial

DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: European League Against Rheumatism

FK: Fibrokartilaj

GK: Glukokortikoidlerler

GUESS: Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System

HAQ: Health Assessment Questionnaire

Hb: Hemoglobin

IL: İnterlökün
İBA: İnflamatuar bel ağrısı
KF: Kalsifiye fibrokartilaj
KİÖ: Kemik iliği ödemi
KR: Konvansiyonel radyografi
KT: Kostotransvers
KV: Kostovertebral
MASEİ: Madrid Sonografik Entesit indeksi
MKF: Metakarpofalangial
MMP: Metalloproteinaz
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
mSASSS: Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru
MTX: Metotreksat
NFK: Non-kalsifiye fibrokartilaj
NRS: Numerical Rating Scale
NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
PD: Power doppler
PG: Proteoglikan
PİF: Proksimal interfalangial
PLT: Platelet
RA: Romatoid artrit
RANKL: Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand
RF: Romatoid faktör
Sİ: Sakroiliak
SpA: Spondiloartropati
SSZ: Sülfasalazin
TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α
US: Ultrason
VAS: Visual Analog Scale

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: Beyaz kan hücresi

TGF- β : Transforming growth faktör- β



ŞEKİLLER DİZİNİ

Grafik 4.1: Aksiyel SpA ve RA hastaları ile kontrol grubunun entesit fizik muayene toplam skorlarını karşılaştıran grafik

Grafik 4.2: Aksiyel SpA ve RA hastalarının MASEİ toplam skorları ile entesit fizik muayene toplam skorlarını karşılaştıran grafik

Grafik 4.3: Aksiyel SpA hasta grubunda entesit fizik muayenesi toplam skorları, MASEİ toplam skorları ve BASDAI skorları arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

Grafik 4.4: RA hasta grubunda entesit fizik muayenesi toplam skorları, MASEİ toplam skorları ve DAS 28 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1.1: Entezopatiyle ortaya çıkan çeşitli tıbbi hastalıklar

Tablo 2.2.1: 2010 Amerika Romatoloji Derneği (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) Romatoid Artrit Tanı Kriterleri

Tablo 2.2.2: RA'da sistemlerin tutulumu

Tablo 2.2.3: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

Tablo 2.3.1: Calin kriterleri

Tablo 2.3.2: Modifiye Berlin kriterleri

Tablo 2.3.3: ASAS kriterleri

Tablo 2.3.4: Newyork kriterlerine göre sakroileit evreleri

Tablo 2.3.5: Sakroiliak eklemin görüntülenmesi

Tablo 2.3.6: AS için modifiye New York kriterleri 1984

Tablo 2.3.7: Aksiyel SpA ASAS sınıflandırma kriterleri

Tablo 2.3.8: Periferik SpA sınıflama kriterleri

Tablo 2.3.9: ASAS remisyon ve cevap kriterleri

Tablo 4.1: Grupların klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 4.2: Grupların MASEİ skorları

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1.1: Supraspinatus tendonunun fibrokartilajinöz entezinin longitudinal kesiti

Resim 2.1.2: Aşil entez organının görünümü

Resim 2.1.3 : (A)Entez organının şematik anatomisi (B) Eklem ile kasılan entez organı

Resim 2.1.4: Entezopatik lezyonların histopatolojik görüntüsü

Resim 2.1.5: Entezopatilerin radyografik olarak görünümü

Resim 2.1.6: Ayakta görülen entezopainin MRG görüntüsü

Resim 2.1.7: US'de görülen entezopatik lezyonlar

Resim 2.2.1: Romatoid artrit patogenezi

Resim 2.2.2: RA'da elde görülebilen deformateler

Resim 2.2.3: Romatoid artrit radyolojik bulguları

Resim 2.2.4: RA birinci basamak tedavisi

Resim 2.2.5: RA ikinci basamak tedavisi

Resim 2.2.6: RA üçüncü basamak tedavisi

Resim 2.3.1: Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru (mSASSS)

Resim 2.3.2: Newyork kriterlerine göre sakroileit evreleri

Resim 2.3.3: AS'de lomber lateral grafide vertebral kareleşme ve fraktür, sindesmofit ve Romanus lezyonunun görünümü

Resim 2.3.4: AS'de lomber AP ve lateral grafide üçlü ray belirtisi ve bambu kamışı görünümü

Resim 2.3.5: Spondiloartropatilerde kullanılan MRG sekansları

Resim 2.3.6: Sakroiliak eklem MRG'de STIR sekansında kemik iliği ödemi

Resim 2.3.7: ASAS/EULAR AS tedavi önerileri

Resim 3.1: Entezal bölgelerin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi sırasında hasta ve probun pozisyonunu gösteren fotoğraf

Resim 3.2: Değerlendirmeye alınan entezal bölgelerin ultrasonografik görüntüsü



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) ve romatoid artrit (RA) farklı patolojilerle karakterize otoimmün inflamatuvar artropatilerdir. Genellikle entezleri tutan inflamatuvar proses AS için karakteristiktir (Braun et al. 2000). Oysaki RA'da eklem sinoviyası primer antijenik hedefdir. Sinoviyadan gelen moleküllerin ve inflamatuvar hücrelerin lokal difüzyonunun RA'da komşu tendonların çevresinde ve tendonlarda görülen inflamatuvar değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Grassi et al. 1998, Kaibara et al. 2008). Patellar ve aşil tendonlarının diz ve ayak bileği eklemi sinoviyası ile yakın ilişki içerisinde olması, lokal inflamatuvar prosesese direkt olarak maruz kalmalarını kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda RA'da eklem sinoviti ile ilişkili olarak bu tendonların enteziti gösterilmiştir (Falsetti et al. 2009). Entezler, yüksek oranda sinir sonlanmaları nedeniyle oldukça sensitif ve metabolik olarak oldukça aktif olup, kemikteki tendon, ligament ve kapsüller insersiyonlardır (Resnick and Niwayama. 1983). Entezler, tendon-kas kompleksinde stresin yoğunlaştığı yerdir ve bu nedenle mikro hasarlara yatkındır (M. Benjamin and McGonagle 2009).

Spondiloartropatilerin karakteristiği olan entezlerde meydana gelen inflamatuvar değişikliklerin kombinasyonu entezit olarak tanımlanır. Entezit erken fazda ödem, inflamatuvar infiltrasyon ve destrüktif fibrokartilaj lezyonları ile karakterizedir; takiben subkondral kemik ve fibrokartilajdaki vasküler proliferasyon kemik erozyonları, reaktif skleroz ve entesofitoza yol açan enkondral ossifikasyonun reaktivasyonuna neden olur (Resnick and Niwayama 1983, McGonagle et al. 1999, Benjamin et al. 2000, Kraushaar and Nirschl 1999, Paolaggi et al. 1984).

Entezit, klinik olarak spontan başlangıçlı ağrı ve entez üzerine presyonla hassasiyet veya hareket kısıtlılığı ile ortaya çıkar, fakat sıklıkla asemptomatiktir (Pasero and Olivieri). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonda (US) saptanan ilişkili

yapısal değişiklikler entez ve tendonların hipervaskülaritesi ve kalınlaşmasıdır (Benjamin et al. 2007, Frediani et al. 2002). Entezit AS'nin primer özelliği olmasına rağmen, sinovyum ve tenosinovyumdaki inflamatuvar değişikliklere sekonder olarak da meydana gelebilir (Benjamin and McGonagle, 2009). Son yıllarda yapılan görüntüleme çalışmaları, entezitin sanıldığı gibi aksine fokal bir patoloji olmaktan çok yaygın bir inflamasyonun parçası olduğunu desteklemektedir. Komşu yumuşak dokudaki ödem, kalsifikasyon, subentezeal osteopeni gibi değişiklikler, inflamasyonun çevre dokulara yayıldığını göstermektedir. "Entezis organ" konsepti McGonagle ve ark. tarafından bu görüşten yola çıkarak öne sürülmüştür (Moriggl et al. 2001, McGonagle et al. 2007).

US, hem erken (ödem, kalınlaşma) hem de geç değişiklikleri (erozyon ve entezofitöz) saptamadaki yeterliliği nedeniyle periartiküler yumuşak dokuları değerlendirmek için seçilen bir yöntemdir; aynı zamanda ucuz, biyolojik olarak zararsız ve kolayca tekrar edilebilir bir teknik olması nedeniyle (Manger and Kalden 1995) bu çalışmada, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğimizde RA ve aksiyel SpA gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda ultrasonografik ve klinik olarak entesopati sıklığını ve bu durumun hastalık aktivitesi ve fonksiyonel son durum ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 ENTEZ VE ENTEZİT

2.1.1 Tanım

Entez; tendon, ligament, fasya ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma yeri olarak tanımlanır. Metabolik, inflamatuvar, travmatik ya da dejeneratif herhangi bir pataolojik süreçte entezlerin tutulumu entezopati olarak adlandırılırken, entezit terimi entez inflamasyonu ile sınırlandırılmıştır. Aslında entezopati, sıklıkla injuri ya da aşırı kullanım ile ilişkili lokal süreçte olduğu gibi, sistemik bozuklukları içeren çoğu kas iskelet sistemi hastalığının iyi bilinen bir özelliğidir. Entezit lokal bir düzensizlikle sınırlı kaldığında, bu patoloji ile ilgili sorunların çoğu geleneksel olarak ortopedik cerrahlar tarafından tedavi edilmektedir.

Ancak, bazen entezopati çok sayıda tendon ve ligamentin yapışma yerlerini etkilerken, bazen de rekürren paternde ortaya çıkabilir; hatta generalize bile olabilir. Bu evrede, hastalar kronik, yaygın, iyi tanımlanamayan kas iskelet sistemi ağrıları nedeniyle genellikle bir romatoloğa yönlendirilir. Çoğu hastada tanı konulması, özellikle de entezopati sistemik bir hastalığın ilk ya da tek bulgusu olduğunda, basit olmayabilir (Gleb et al. 2007).

2.1.2 Entezopatinin klinik ile ilişkisi

Entezopatiler, hem tedavi edilen hastalarda hem de karşılaşılan hastalık durumlarında, romatologlar tarafından görülen kas-iskelet bozukluklarının önemli bir grubunu temsil eder. Bir anket çalışmasında, ilk kez tek bir romatoloğa muayene olan 3670 hastanın 630'unda entezopatinin radyolojik kanıtı bulunmuştur; fakat genel populasyonda entezopati klinik olarak daha da yaygın olabilir. Örneğin, 8 ila 16 yaş arasındaki 234 sağlıklı çocuğun 68'inde en az bir entez üzerinde lokalize ağrı (entezalji) ve bunların % 10'unda 3 veya daha fazla noktada hassasiyet bildirdi. 872 iskeleti inceleyen bir

başka çalışmada ise bulunan entezofitlerin önemli bir bölümünü diffüz idiopatik skeletal hiperostozis (DISH), spondiloartropati (SpA), kalsiyum pirofosfat dihidrat hastalığı ya da daha az sıklıkta RA oluşturmuştur; buna rağmen romatizmal hastalık tanısı konmamış bireylerde entezofitlerin çoğu kaydedilmiştir. Ek olarak, "yaşla ilişkili entezal dejenerasyon", yaşlanan bir nüfusta entezopatilerin yüksek prevalansını açıklamak için tekrar tekrar kullanılırken, nüfus yaşlandıkça bu problem daha da belirginleşecektir.

Entez anatomisi ve fizyolojisi konusundaki son gelişmeler entezopati fenomeni için yeni perspektiflere izin vermiştir. Örneğin, delta ağrı lifleri ile yapısal olarak donatılmış olan entezlerden kaynaklanan ağrı, "bilinmeyen etyoloji" varsayımları da dahil olmak üzere kas iskelet sistemi ağrısının önemli bir kaynağı olabilir. Buna ek olarak, "entez organı" kavramı tendinit, osteit, bursit ve / veya sinoviti birbiri ile ilişkilendirir ve bazı entezopatilerin seyrinde bunların bir kısmının veya hepsinin görülmesini açıklar. Her durumda, entezopati birçok tıbbi koşulun parçası olarak iyi bilinir ve bu nedenle eğer birincil bozukluk bilinmiyorsa uygun bir muayene her zaman endikedir (Tablo 2.1.1) (Gleb et al. 2007).

Tablo 2.1.1: Entezopatiyle ortaya çıkan çeşitli tıbbi hastalıklar

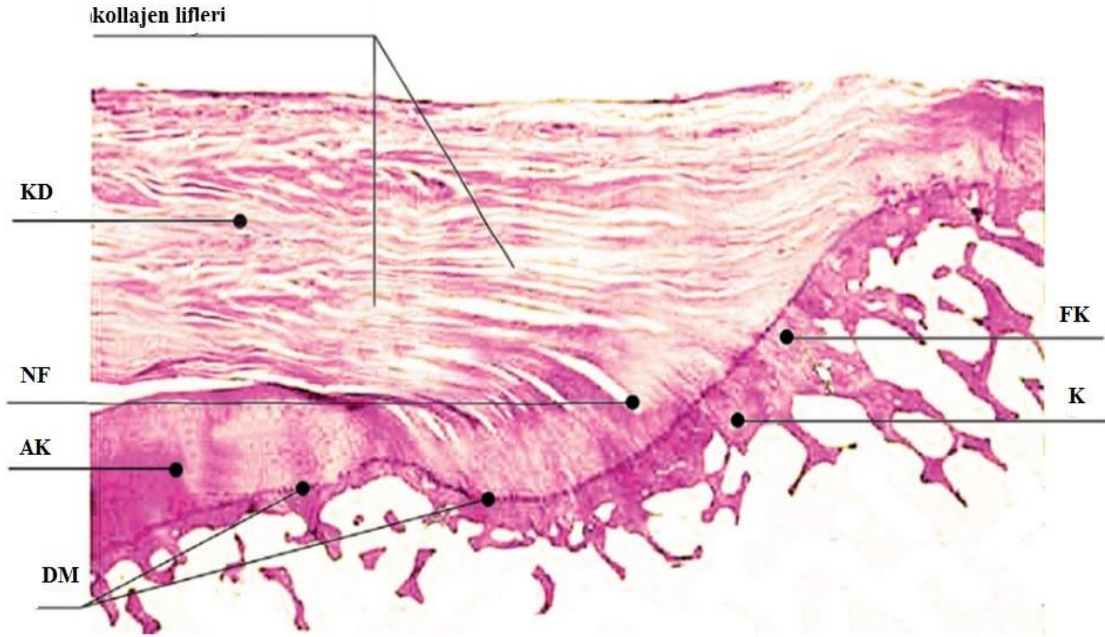
Romatizmal hastalıklar	Metabolik ve endokrin bozukluklar	İlaç ile ilişkili durumlar
Spondiloartropatiler	Hiperparatiroidizm	Florid
Romatoid artrit	Hipoparatiroidizm	Fluorokinolonlar
Kondrokalsinoz	X'e bağlı hipofosfatemi	Glikokortikosteroidler
Osteoartrit	Akromegali	Retinoidler
DISH	Hemokromatozis	
SAPHO Sendromu	Okronozis	
	Ailesel Hiperkolesterolemi	
	Diabetes Mellitus	
	Kronik böbrek yetmezliği	

2.1.3 Anatomik özellikler

Entezlerin fibröz ve fibrokartilajinöz (FK) olmak üzere iki tipi vardır. Kemik gibi sert bir materyal ile anatomik bağlantıları olan bu yapılar, mikro ve parsiyel hasar için ortak bir alandır. Literatüre göre, entezler SpA için aynı zamanda öncül yerlerdir.

SpA'da, hastalık ağırlıklı olarak mekanik strese maruz kalan entezleri, özellikle de fibrokartilajinöz kısımları etkiler. FK entezler 4 kısımdan oluşur:

1. Fibröz parça (gevşek ve uzunlamasına yerleşmiş fibroblastlar ve yoğun fibröz bağ dokusu);
2. Yoğun kondrositler ile birlikte damar ve hücreler için bariyer oluşturan proteoglikanları (PG) içeren ekstrasellüler matriksten oluşmuş non-kalsifiye FK;
3. Kalsifiye FK ve
4. Kemik (resim 2.1.1) (Iwona et al.2015)



Resim 2.1.1: Supraspinatus tendonunun fibrokartilajinöz entezinin longitudinal kesiti: yoğun konnektif doku (KD), non-kalsifiye fibrokartilaj (NFK), kalsifiye fibrokartilaj (KF), kemik (K), artiküler kartilaj (AK), doku matriksi (DM)

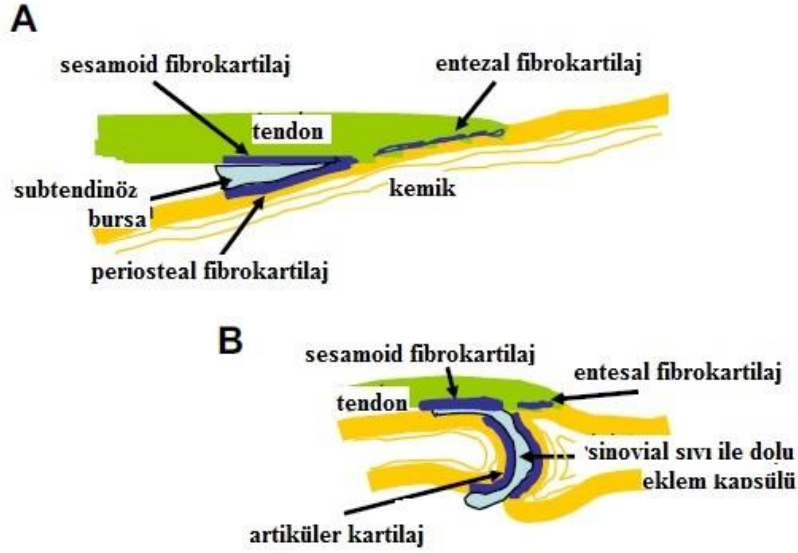
Kalkaneal tuberositasın (kalkaneal bursal duvar) posterior kısmını örten periosteal FK'ın aşıl tendon bursa duvarında olduğu gibi, FK, stres benzeri kompresyona maruz kalan entez adaptasyonunun bir sonucu olarak konnektif doku ve kıkırdağın yoğun lifleri arasında sentezlenen transizyonel bir dokudur.

Bir diğeri ise sesamoid FK olarak adlandırılır. Aşıl tendonunun (tendinöz bursal duvar) ventral parçasında meydana gelir ve ayağın hareketi sırasında kalkaneal tuberositasın üst parçasında kendini sarar. Tendonlarda olduğu gibi, NFK da, tip I, III, V ve VI kollajen, PG (dekorin, biglikan, fibromodulin ve lumikan) ve aynı zamanda kıkırdakta da bulunan tip II kollajen ve agrekanı da içermektedir. Periosteal ve sesamoid FK'da vaskularizasyon ve inervasyon yoktur. Bu durum, kısmen santral sinir sisteminde aksonal büyümeyi inhibe eden ana glikozaminoglikandan (kondrotin sülfat) oluşan agrekanın varlığından kaynaklanıyor olabilir. Yaşlı hastalarda, dejenerasyon FK'da damar ve sinirlerin oluşumuna neden olur (Iwona et al.2015) (Resim 2.1.2).



Resim 2.1.2: Aşıl entez organının görünümü (Amy et al 2016)

Entez fizyolojisini anlamadaki son gelişmeler, çoğu tendon ve ligamentin bağlanma bölgelerine oblik bir şekilde yaklaştıkları, bağlanmadan hemen önce yapışılacak kemik kesitine çok yakın seyrettikleri anatomik gözlemlerden elde edilmektedir (Resim 2.1.3).



Resim 2.1.3 : (A) Entez organının şematik anatomisi (B) Eklem ile kasılan entez organı (Gleb et al. 2007)

Bu yapışma öncesi temasın öneminin değerlendirilmesi, ana fonksiyonu stresin dağıtılması olan entezlerde ve entez yakınlarındaki ilişkili doku tabakası olan “entez organı”nın tanımlanmasını sağlamıştır. Bu nedenle, “entez organı” yalnızca tendon/ligament– kemik bağlantısından çok daha fazlasıdır ve aynı zamanda yağ yastıkçığı, bursa ve/veya sinovium ile birlikte komşu tendon ve kemik FK’dan oluşmaktadır. Burada sinovial boşluğa bitişik sesamoid ve/veya periosteal kıkırdak ya da FK eklem boşluğunu kaplayabilir ya da yapışma bölgelerinde subtendinöz bursa parçalarını oluşturabilir. Entezlerin sinovial boşluk ya da bursalar ve periosteal- ya da fibro- kıkırdak ile yakın ilişkisi, subtendinöz bursit ya da periostit/ osteit gibi entezal ilişkili fenomeninin anatomik temelini daha iyi anlamayı mümkün kılmaktadır. Diğer taraftan, entez organı, kıkırdak dokusunda zengindir ve kıkırdağı hedef alan herhangi bir sistemik hastalıkta tutulabilir. Ancak “entez organı”nın varlığının özellikle

hareketli eklemlerle ilişkili olduğu belirtilmelidir. Bu durum her tendon ve ligaman için geçerli olmasa da çoğuna uyarlanabilir.

Mikroskobik seviyede, kemiğin, eklem kırırdağı ve entezal FK ile bağlantısı arasında dikkat çekici paralellikler tanımlanmıştır. Bu paralellikler, kalsifiye FK ve subkondral kemik arasındaki düzensiz bir arayüz olan ve kemik iliği damarları ile ilişkili ince bir subkondral tabakanın varlığından ve kalsifiye ve non kalsifiye FK arasındaki sınırı belirleyen bir ya da daha fazla göstergeden oluşmaktadır (Gleb et al. 2007).

2.1.4 Entezitlerin klinik özellikleri

Aşil ve patella tendonu gibi geniş insersiyonların belirgin şişliği, uzamış sertlik ve ağrı şeklinde ortaya çıkan entezit, karakteristik olarak AS, psoriatik artrit ve reaktif artritte görülür. Bu tip lezyonlar, eklem şişliği ve/veya ekstra artiküler lezyonlar ile ilişkili olduğunda, SpA'nın klinik olarak tanınması oldukça basit hale gelir; izole bir fenomen olarak ortaya çıktıklarında ve enfeksiyon ya da sedef hastalığı öyküsü bulunmadığında ise tanı zorluğu ortaya çıkabilir. Bu tip durumlarda, hastalar spor hekimine ya da ortopedi kliniklerine yönlendirilebilir ve aşil tendonu çevresindeki entez organının mekanik olarak ilişkili olduğu bir durum olan Haglund deformitesi gibi alternatif durumlar için tedavi alabilirler.

Bu senaryolar, radyografik incelemeler normal olduğunda ve kan inflamatuvar belirteçleri yükselmediğinde daha olasıdır. Diğer taraftan, entez temelli izole patolojiler görüntülendiğinde yaygın kemik ödemi görülür. Kemik biyopsisi gibi gerekli olmayan girişimler, primer klinik tanı konulamamışsa düşünülebilir.

Entezit, sıklıkla ağrı, tutukluk ve çok fazla şişlik olmaksızın tendon insersiyonlarının hassasiyetiyle ortaya çıkar. Ancak, şişlik alt ekstremitedeki geniş tendon insersiyonlarında baskın bir özellik olabilir. Bu hastalık paterni, klinik olarak aşil tendonu ve patellar tendon insersiyonlarında görülmesinin yanında, plantar fasya, dirsek epikondilleri; diz, vertebraların spinöz süreçleri etrafında ve iliak krest de dahil olmak üzere diğer bölgelerde de görülebilir. Genellikle bu tür entezit, SpA'nın sinoviyal eklem şişliği, daktilit veya aksiyal hastalık (hepsi görüntülemeye entezal veya entezal temelli bir patolojiye sahiptir) da dahil olmak üzere diğer özellikleri ile birlikte görülebilir.

Eklem şişliği olmadığında, entesitin tanınması zor olabilir. SpA tamamiyle inflamatuvar bir hastalık olmasına rağmen, entez nispeten avasküler bir yapıdadır ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) dahil inflamasyon belirteçleri, entez ile ilişkili patolojilerde yükselmez. Bu durum, inflamatuvar aktivitenin mutlaka inflamatuvar belirteçlerinin yükselmesiyle ilişkili olmadığı AS'ye eşlik eden inflamatuvar sırt ağrısında en iyi şekilde gösterilmiştir. Bu nedenle, entez ile ilişkili hastalığı olan bazı vakaların gözden kaçırılması, yanlış teşhis edilmesi ve romatologlara sevk edilmemesi oldukça olasıdır (McGonagle and Benjamin 2009).

2.1.5 Entezlerde yeni kemik formasyonu ve inflamasyon arasındaki bağlantı

RA'da eklem inflamasyonu kemik kaybıyla ilişkilidir ve eklem hasarı ve sakatlığa yol açmaktadır. Sinovitin supresyonu kemik hasarını ve en sonunda da sakatlığı önler. Aksine, AS'deki inflamasyon yeni kemik formasyonu ile ilişkilidir. Aksiyel iskelette bitişik vertebraya bağlı iki komşu entez arasında oluşan yeni kemik formasyonu, kendiliğinden engelliliğe neden olan spinal ankiloza yol açar. Bu nedenle AS'de; inflamasyon, yeni kemik oluşumu ve sakatlık arasındaki ilişki, paradoksun bir parçası gibi gözükmemektedir çünkü inflamasyon genellikle kemik üzerinde katabolik bir etki göstermektedir.

Yapışma yerlerindeki kemik değişikliklerinin mekanizması daha yeni yeni incelenmeye başlanmıştır. Normal entezlerde yaşla birlikte yeni kemik oluşumuna eğilim vardır.

Aşil tendonunda, kemik spurlar genellikle yapışma yerinin daha çok distal parçasında meydana gelir. SpA'da, erozyonlar hastalığın erken aşamasında entezlerin proksimal parçasında görülür, fakat geç hastalıkta erozyonlar iyileşmiş gözükmemektedir ve büyük spur formasyonları yapışma yerinin distal parçasında meydana gelmektedir. Bu nedenle, insanlarda, hastalığın inflamatuvar fazı ile yeni kemik formasyonu arasında anatomik, biyomekanik ve zamansal farklılık vardır ve bu kemik formasyonunun inflamasyondan kaynaklandığını ve ayrı bir faz olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan modellerinde, inflamasyon ile kemik oluşumu arasındaki ayrışma daha belirgin olmakla birlikte, bu gözlemin doğruluğu açıklanmalıdır.

Bütün bunlar, aktif entezitin gerçek yerinde paradoksal olarak devam eden veya hızlanmış spinal füzyona neden olabilen AS'de inflamasyonun bastırılması, bir kaç yıl önceden tahmin edilen birşey olduğundan, özellikle SpA açısından klinik uygulamaya oldukça uygundur.

AS'de aktif inflamatuvar atakların yeni kemik formasyonunu inhibe etmesi ihtimal dahilindedir ve bu atakların efektif terapötik supresyonu beklenmeden yeni kemik formasyonuna neden olabilir. Bu durum, orta-uzun süreli longitudinal çalışmalarla desteklenmeyi beklemektedir. Klinik pratikte, anti-TNF ajanlarla tedavi edilen hastaların spinal mobilitesi azalmamaktadır fakat radyografileri kullanarak yapılan yeni kısa dönem takip çalışmaları, biyolojik tedavilere rağmen AS'de entezal yeni kemik oluşumu ile ilişkili spinal füzyonun ilerleyebileceğini ifade etmektedir. Ancak, günümüze kadar bu bağlamda yapılmış çalışmaların çoğu, nispeten hassas olmayan radyografik ölçümlerin yapıldığı hastalardan oluşmaktadır. Erken hastalıktaki çalışmalar anti-TNF tedavisinin tendon yapışma yerlerinde yeni kemik oluşumunu önleyip önlemeyeceğini gösterecektir. Bu durum, inflamatuvar atrit ataklarında entezal yeni kemik formasyonunu ve muhtemelen hastalık sonrası gelişebilecek sakatlığı engelleyeceğinden önemlidir (McGonagle and Benjamin 2009).

2.1.6 Bazı sistemik hastalıkların seyrinde görülen entezopati

2.1.6.1 Spondiloartropatiler

SpA'daki entezopati, sistemik bir süreçte, entezal tutulumun tipik bir örneğidir. Entezlerin, SpA'da inflamasyonun ana hedefi olduğunu savunan hipotezler tekrar tekrar önerilmiş ancak mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. SpA'lı hastaların yaklaşık % 50'sinde tanı konulan periferik artrit, tüm SpA formlarında ve hastalık gelişiminin tüm evrelerinde defalarca tanımlanmıştır. FK ve mikrotravmanın SpA'daki hastalık lezyonu ile ilişkili iki majör faktör olduğu bildirilmiştir.

Mekanik olarak indüklenen entezopati HLA B27 pozitif hastalarda otoimmunitiyi FK/kemiğe doğru yönlendirebilir. Plantar fasya entezopatisi olan hastalarda HLA B27 pozitifliği ve MRG'deki kemik patolojisinin yaygınlığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu üzerinde durulmaktadır. Bundan dolayı, SpA ile ilişkili entezitler ve hastalıktan genellikle etkilenen spinal ligamentler ile birlikte, yaygın tutulum yeri olan aşil

tendonu ve plantar fasyanın belirgin FK içeriği vardır. Her ne kadar MRG ve US klinik değerlendirmeye yardımcı olarak düşünülse de, her ikisi de SpA ile ilişkili entezitlerin değerlendirilmesinde çok hassas yöntemlerdir. SpA seyrinde, bazı entezal tutulumların tanısında klinik değerlendirmeye göre görüntülemenin üstünlüğünün gösterilmiş olması takdire değerdir ve bazı hastaların değerlendirilmesinde ve takibinde yararlı bir araç olabilir. Yaklaşık SpA hastalarının %40-50'sinde görülen bir bulgu olan ve MRG ile gösterilmiş periferik osteit ve kemik ödeminin spesifik olmasada karakteristik olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda SpA'daki diffüz vertebral osteitin, entezit ile ilişkili olabileceği söylenmektedir.

Yakın zamanda inflamatuvar eklem semptomları olmaksızın entezit oluşabileceği yetişkin SpA'da rapor edilmiştir. Bu hastaların tanısı önemli ölçüde gecikebilir. İnflamatuvar göz hastalığı, psöriatik döküntü, barsak inflamasyonu ya da SpA ile ilişkili hastalığın aile öyküsünü saptamaya yardımcı olan eksiksiz bir anamnez ve fizik muayenenin bu tanıları koymada hayati önemi olabilir. Artmış ESH ve CRP seviyelerinin yardımcı olabilir fakat genellikle normal aralıktadırlar.

Bilateral plantar fasiit ya da omuzda deltoid kasın origosunun tutulumu gibi entezitlerin karakteristik dağılımı bazen hekimi tanıya götürebilir. İnflamatuvar eklem semptomları olmaksızın entezit ile ortaya çıkan şüpheli SpA'nın şüpheli tanısı HLA B27 pozitifliği ile daha ileri götürülebilir ya da görüntülemeye sakroileitin olmasıyla doğrulanabilir.

NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar), fizik tedavi ve kortikosteroid enjeksiyonları entezal semptomları düzeltebilir fakat kronik SpA ve entezit olan hastalarda uzun dönemde hastalık modifiye edici ilaçlar düşünülmelidir. Sulfasalazin bu hastalarda uzun dönemde ilk seçenek sistemik tedavi olarak kullanılmaktadır ancak psöriatik entesopati hastalardaki etkinliğini doğrulamada son sistematik derlemeler başarısız olmuştur. Metotreksat özel olarak entezit tedavisinde değerlendirilmemiştir. Diğer bir taraftan, birkaç çalışma infliksimab ve etanerseptin hem klinik semptomları hem de MRG'de görülen ve entezit tedavisinde akut inflamasyonun göstergesi olan kemik iliği ödemi hafifletmede dikkat çekici bir yararı vardır. Anti-TNF ajanların bu etkisinin, hastalığın inflamatuvar içeriğinden daha ziyade, hastalık patogenezinin

mekanizması üzerine olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır. Osteit tedavisinde ayrıca bifosfanatların da yararlı etkisinin olduğu görülmüştür (Gleb et al. 2007).

2.1.6.2 Romatoid artrit

SpA'da entezal tutulum daha belirgindir ve muhtemelen hastalığı ana özelliği iken, RA'daki entezopatinin genellikle sinovial inflamasyona ikincil olduğuna inanılmaktadır. RA'daki entesopati daha az dikkat çekicidir ve SpA'da tipik olarak saptanan klinik görünümünden farklıdır. Ancak, bir çalışmaya göre, AS ve RA'lı hastalarda US ile saptanan entezal anormalliklerin prevalansı birbirinden farklı değildir. Bu gözlemin önemi, AS ve RA'daki entezal patolojinin ortak bir nedenselliğini ifade etmesinden ziyade yaygın doku reaksiyonlarını vurgulamasıdır. Erken RA'lı hastaların yarısından daha fazlasında el ya da ayaklarda tenosinovit görülmektedir. Bu hastaların da %90'ından fazlasında tendon tutulumu inflame eklem bitişğinde meydana gelir. En sık ekstansor karpi ulnaris ardından fleksor karpi radialis tendonu tutulur.

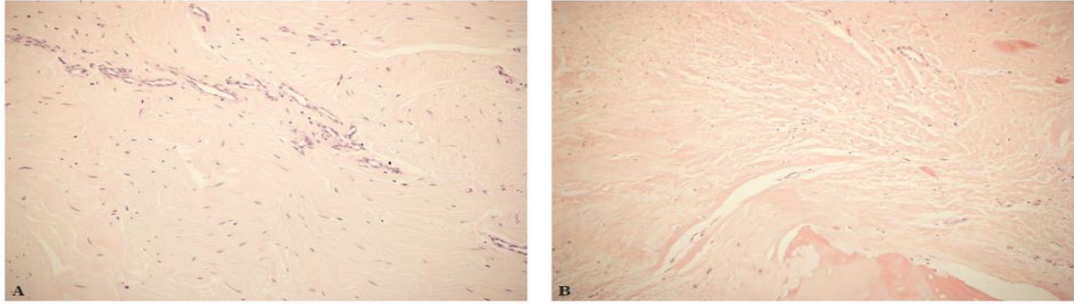
RA'daki tenosinoviyal inflamasyonun, kemik erozyonlarına yakın geliştiği ve muhtemelen tendonun tenosinoviyal pannus tarafından invazyonunu yansıttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bir erken RA çalışmasında, MRG, 10 hastanın 4'ünde el ekleminde inflamasyon yokken tenosinoviti ortaya koymuştur. Bu açıdan, entez FK'nın kendisinin RA'da olası bir antijenik hedef olarak hizmet edebileceği önerisi önemlidir.

Erken RA'da tendon tutulumunun klinik önemi daha sonraki tendon rüptürü ve engellilik için prediktif olabilmesidir ve bu açıdan hastalığın anti TNF ajanlarla agresif olarak tedavi edilmesini haklı çıkarmaktadır. Bununla birlikte, yapılan bir çalışma RA ve juvenil idiopatik artritli 87 hastadaki tenosinovitin etanersept ile tedavisinin etkinliğini doğrulayamamıştır ve bu tedavi tarzının daha ileri çalışmalarını zorunlu kılmaktadır (Gleb et al. 2007).

2.1.7 Görüntüleme entezopatik lezyonlar

Entezopatik (aynı zamanda entezit olarak yorumlanan) lezyonların görüntüleme özellikleri entezlerin fibröz kısmında ve bitişik tendon bölgesinde hasar sonrası gelişen skarlar, damarların oluşması, tabakalara ayrılmış yırtıklar, aynı zamanda entezlerin FK ve kemiksi kısımlarında görülen erozyon ve kistlerdir. Tabakalara ayrışmanın olması ve düzensiz yapıdaki kollajen lifleri nedeniyle entezopatik olarak değişime uğramış entezler kalınlaşır, damarsal yapılar (inflamatuvar tamir ve takiben onarım sürecinde yer alırlar) ve granülasyon dokusu içerir.

Bu tip durumlarda, histopatolojik incelemeler lif hasarı, skar, dejeneratif değişikliklerin (hiposelüler alanlar, hiyalinizasyon, lipid infiltrasyonu) yanında rüptür ve tamir sürecinin özelliklerini gösterir (Resim 2.1.4) (Iwona et al.2015).



Resim 2.1.4: Entezopatik lezyonların histopatolojik görüntüsü

- A.** Fibröz doku ile çevrili tendonda fibröz inflamatuvar granülasyon dokusu: fibrozis, az sayıdaki fibroblastlar ve küçük kan damarları **B.** Fokal nekroz içeren yapışma yerindeki tendon içindeki dejeneratif değişiklikler (sağ alt köşe).

Hematoksilen&Eozin boyası, 200x

Rufai et al. yaşlı hastalarda entezopatik olarak değişmiş aşil tendon entezlerinin histopatolojik değerlendirilmesinde FK'ın üç bölgesinde de dejeneratif değişiklikleri göstermişlerdir. Entezofitleri (US değerlendirmesinde hasar sonrası oluşan mineralize skarlar olarak adlandırmışlar) ve sesamoid, periosteal FK ve ligamentlerin tabakalara ayrıştığını gözlemlemişlerdir.

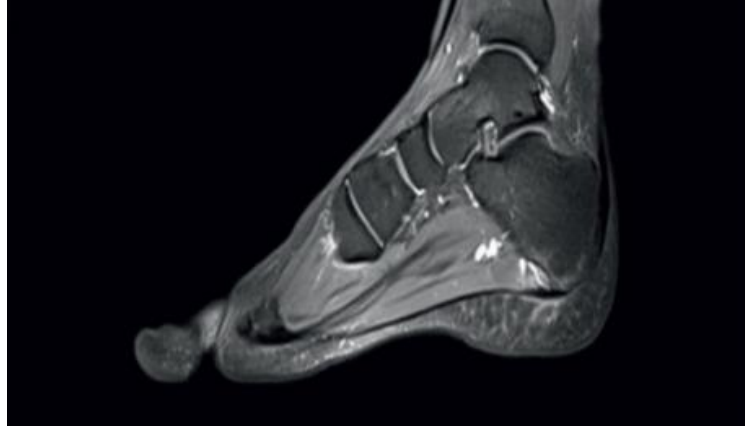
Entezopatilerin başlangıç fazında, radyografilerde entezal kemiksi içerikte osteoporoz ve yumuşak dokuda kalınlaşma görülmektedir. İleri bulgular olarak subkondral skleroz, entezofit ve erozyonlar görülmüştür. (Resim 2.1.5).



Resim 2.1.5 Entezopatilerin radyografik olarak görünümü

A. Flexor digitorum brevisin yapışma yerindeki kalkaneal tuberositasın alt yüzünde oluşan mineralize skarlar (inferior spur olarak adlandırılan entesofit), ossifikasyon reaksiyonları birlikte bulunan medial malleol üzerindeki erozyonlar; **B.** Sol taraftaki aşıl tendon entezinin kemiksi kısmı üzerindeki erozyon; **C.** Kuadriseps femoris tendonunun patellar entezi ve patellar ligamentteki mineralize skarlar

MRG'de, entezlerin fibröz parçası düşük su içeriği nedeniyle genellikle görülür. Enteze komşu yumuşak dokudaki değişiklikler daha belirgindir (örneğin bursa ve yağ dokusundakiler). MRG subkondral dokuda kemik iliği ödemi saptayan tek görüntüleme modalitesidir (Resim 2.1.6).

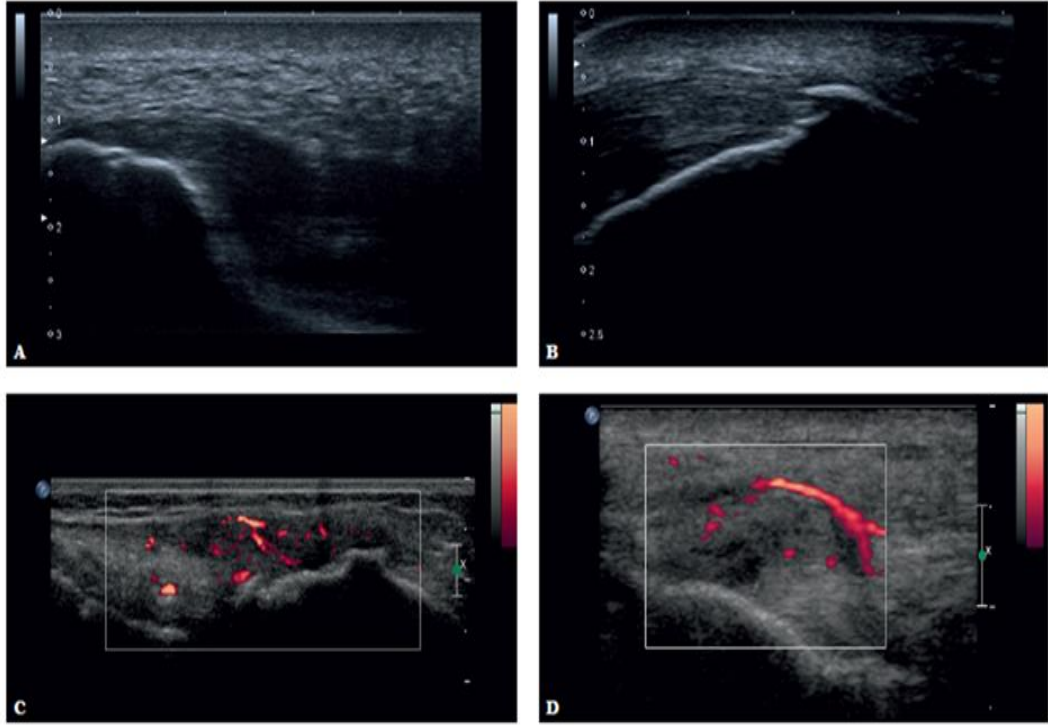


Resim 2.1.6: Ayakta görülen entezopatinin MRG görüntüsü

(Plantar aponevroz entezinin kemiksi kısmındaki kemik iliği ödemi, entez kalınlaşmış ve komşu yumuşak dokuda şişlik görülüyor)

2.1.7.1 US'de görülen entezopatiler

US, entezleri görüntülemeye seçilen bir modalitedir. Literatürde entezitin US belirtileri entezin ekojenitesinin azalması (düzensiz fibriller yapısı nedeniyle), entezlerde kalınlaşma (kollajen lif hasarı nedeniyle), yapısal lezyonların varlığı, örneğin çok yönlü yaralanmalar ve bu tip yaralanmalar sonrası oluşan skarlar (tendon veya ligament benzerlerinden hyalinize, mineralize ya da ossifiye olanlara kadar değişen entezofitler), entezlerin kemik içeriğindeki erozyonlar ve doppler incelemesinde görülen artmış vaskülaritedir (Resim 2.1.7).



Resim 2.1.7: US'de görülen entezopatik lezyonlar:

A. Plantar fasyanın kemiksi kısmında minör gode ile birlikte kalınlaşmış, hipoekoik entez; **B.** Fibröz ve FK bölgelerde mineralize skarlar (enthesofitler) olan hipoekoik Aşil tendonu entezi ve takiben tabakalara ayrışma hasarı; **C.** İnflamatuvar onarım işlemi damarlarının intratendinöz hasarı nedeniyle iliotibial bandın kalınlaşmış ve hipoekoik tibia entezi; düzensiz kemik kısmı; **D.** İnflamatuvar onarım işlemi damarları ile intratendinöz hasara bağlı olarak ortak ekstansör tendonun kalınlaşmış ve hipoekoik humeral entezi (Iwona et al. 2015)

2.2 ROMATOİD ARTRİT

RA; kronik, inflamatuvar, otoimmün, sistemik, sakatlığa yol açan ve beklenen yaşam süresini azaltan romatizmal bir hastalıktır. Etyolojide genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin rolü olduğu düşünülse de henüz kesin nedeni bilinmemektedir. Tüm dünyada görülme sıklığı ortalama %1'dir ve kadınlarda 2-3 kat fazla görülür (Haris 1993, Wordsworth 1994, Edmonds 1997).

2.2.1 Etyoloji

2.2.1.1 Genetik

RA'lı hastaların birinci derece akrabalarında %15-31, tek yumurta ikizlerinde %30, ayrı yumurta ikizlerinde %5 oranında RA gelişebilir. RA nedenlerinin ancak %30'u genetik faktörlere bağlanabilir. HLA-DR4 ile RA arasındaki ilişki 1978'de Statsny tarafından bildirilmiştir (Stastny 1978). HLA-DRB1 RA'lı hastalarda güçlü genetik ilişkiyi gösterir. DR4 ile ilgili DQW7 alleli sadece ciddi seyirli olgularda belirgin yüksek saptanırken DR1 ise NSAIİ'lerle kontrol edilebilen olgularda yüksektir (Öncel ve Peker 2002).

2.2.1.2 T hücre reseptör genleri

DR4 ile TCR genlerinin kombinasyonunu taşıyanlar sadece HLA-DR4 taşıyanlardan daha fazla riske sahiptir buda TCR geninin DR4 ile karşılıklı etkileşim yoluyla RA'e genetik yatkınlığı arttırdığını göstermektedir (Öncel ve Peker 2002).

2.2.1.3 Hormonal durum

RA'lı erkeklerde testosteron düzeyi kontrollerden %25 daha düşüktür. Bazı çalışmalarda RA'lı kadınlarda da testosteron ve dehidroepiandesteronsülfat düşük saptanmıştır. Serum östrojen düzeyleri RA'lı hastalarda normaldir. Hamilelikte RA'da %75 oranında remisyona girer fakat doğumdan sonra özellikle laktasyon döneminde alevlenmeler görülür. Bunun nedeni prolaktin olabilir. Prolaktin proinflamatuvar bir hormondur. Oral kontraseptifler RA gelişme riskini %50 azaltır ancak hormon replasman tedavisi koruyucu değildir. RA'lı olgularda kortizol düzeyi düşük bulunmuştur (Öncel ve Peker 2002).

2.2.1.4 Enfeksiyon

Etyolojide suçlanan viral etkenler; EBV, Parvovirüs B-19, Retrovirüsler (HTLV-1) iken bakteriyel etkenler mycoplasma fermentans, mikobakterium tuberculosis, proteus mirabilis ve E.coli' dir. Ayrıca sigara, obezite, kan transfüzyonu, iklim, diet, aşırı kullanım gibi çevresel faktörler RA gelişimi için risk faktörüdür (Öncel ve Peker 2002).

2.2.2 Patogenez

RA'da immün aktivasyonun primer hedefi sinovyumdur (Paleolog and Miotla 1998). Sinovyumun özellikle T hücreler ve makrofajlar gibi mononükleer hücrelerle infiltrasyonu ve sinovyal intimal çizgi hiperplazisi hastalığın özellikleridir (Athanasou and Quinn 2009). Romatoid sinovyumun kıkırdak, kemik ve bağları erozyona uğratan invaziv kısmına "pannus" denir. Kıkırdak-pannus bileşkesinde, fibroblast benzeri sinoviositler ve makrofajlar kıkırdağı penetre eden dokuda kümeleşirler (Shiozawa et al. 1983). Sinovyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve sitokinler (IL (interlökin)-1, IL-6 ve TNF- α (Tümör nekrozis faktör- α) fibroblast benzeri sinovyal hücrelerin çoğalmasına, kondrosit matriks üretiminin azalmasına ve metalloproteinaz (MMP) üretiminin artışına neden olur. IL-1, TNF- α 'ya göre daha fazla eklem hasarına yol açar. Polimorfonükleer hücreleri ortama çeken IL-8 veya T hücre aktivasyonu yapan IL-15 gibi diğer sitokinler, inflamatuvar cevabın oluşmasında etkili olurlar (Strand and Kavanaugh 2004, Dayer 2004). İnflamatuvar pannus kapsüler sınıra dayandığında komşu kıkırdak ve kemikte invazyon meydana gelir. Bu durum radyolojik incelemede, romatoid artrit için tipik olan marjinal erozyon şeklinde görülür (Sharp et al. 1991).

Yakın dönemde elde edilen kanıtlar, sinovyumda oluşturulan siklik sitrülünize peptide (CCP) karşı antikörlerin, romatoid sinovitte rolü olabileceğini düşündürmektedir (Lipsky et al. 2008). İnflamasyon osteoklastların periferik kandan gelmelerini, maturasyon hızlarını ve aktivite seviyelerini artırır. Osteoklastik farklılaşma için etkili olan faktörlerden, Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand (RANKL), IL-1 ve TNF- α romatoid sinovyumda bulunmuştur. RANKL osteoklastik farklılaşmada önemli role sahiptir. IL-1 ve TNF- α , RANKL üretimini artırır ve her ikisi de osteoblast apoptozunu artırarak yeni kemik yapımını engeller (Zwerina et al. 2004). Romatoid sinovyumda fibroblastlar ve aktif T hücreleri, RANKL sentezlerler ve bu şekilde osteoklast migrasyonunu ve aktivitesini arttırırlar. RA'da bu inflamatuvar sitokinler sinovyumda, sinovyal sıvıda ve sistemik dolaşımda artarak rezorpsiyonun artması ve kemik yapımının azalması sonucunda lokal ve sistemik kemik kaybına yol açarlar (Strand and Kavanaugh 2004, Dayer 2004).

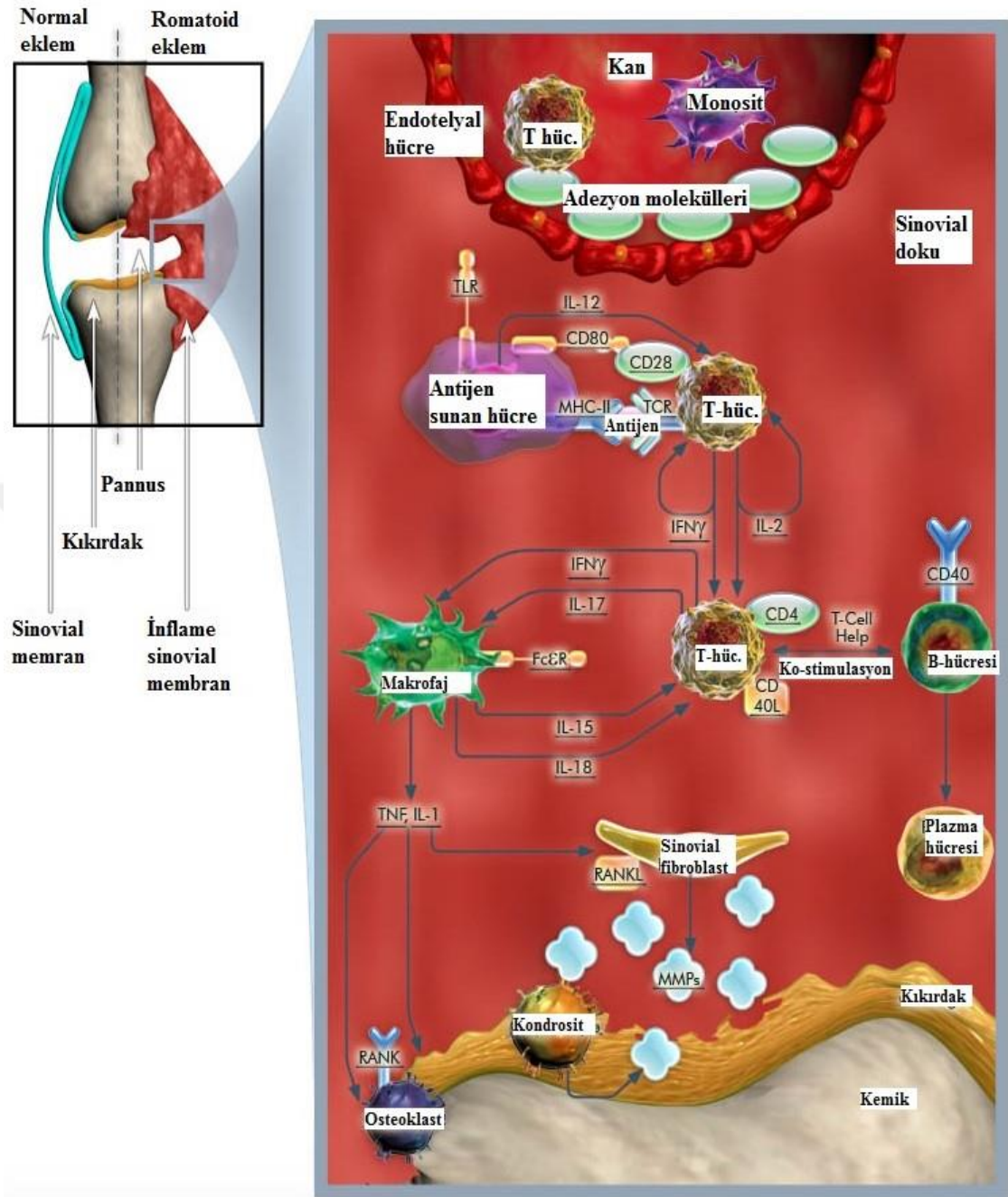
Proliferatif sinovit, tendonları infiltre eder, nodüller oluşturur, yapısal özelliklerini değiştirir, fonksiyon bozukluğuna ve bazen de spontan rüptürlere neden olur.

Romatoid artritli hastaların %50 kadarında el ve el bileği tendonlarını çevreleyen tenosinovyal dokularda çoğalma görülür (Brown and Brown 1988).

Sonuç olarak RA'daki eklem hasarı sinovyal intimal tabakanın komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için çoğalması sonucunda meydana gelir. Pannustaki temel hücreler fibroblast benzeri sinoviositler ve makrofajlardır. Fibroblast benzeri tip B sinoviositler MMP'ler, sitokinler ve araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar ve yıkıcı enzimler üretirler (Firestein 1996). Bunlar kıkırdak ve kemik yıkımında etkili olan temel hücrelerdir. Makrofajlar IL-1 ve TNF- α üreterek patolojik döngüyü hızlandırırlar, yeni kan damarları oluşumunu artırarak çoğalan pannusun daha derine inmesini sağlarlar (Burmester et al. 1997, Bresnihan 1999). Romaoid artrit patogenezi resim 2.2.1'de özetlenmiştir.

2.2.3 Tanı Kriterleri

RA tanısı için uzun süre 1987 Amerika Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology: ACR) kriterleri kullanılmakta iken bu kriterlerin erken tanıdaki yetersizliği nedeniyle 2010 yılında yeni kriterler belirlendi (Tablo 2.2.1) (Neogi et al. 2010). 2010 ACR/EULAR (The European League Against Rheumatism) RA tanı kriterlerine göre, en az bir eklemden sinovit ve tablo-1'deki puanlamaya göre 6-10 arası puan varsa ve sinoviti açıklayan daha iyi başka bir tanı yoksa kesin RA'dır. Bu kriterlerin sensitivitesi ve spesifitesi %70'dir.



Resim 2.2.1: Romatoid artrit patogenezi

(<http://www.ebioscience.com/resources/pathways/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis.htm>)

Tablo 2.2.1: 2010 Amerika Romatoloji Derneği (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) Romatoid Artrit Tanı Kriterleri

	Puan
Taranması gereken hedef popülasyon	
1. Klinik olarak en az bir eklemde saptanmış sinovit (şişlik)	
2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti	
Tanı: Puanlama sonucunda, skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir.	
A. Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	2
4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem)	5
B. Seroloji (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA	2
Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA	3
C. Akut faz parametreleri (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)	
Normal CRP veya normal ESR	0
Anormal CRP veya anormal ESR	1
D. Semptomatik süre	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

RF: Romatoid faktör; **ACPA:** Anti-sitrüline peptid antikor; **ESR:** Eritrosit sedimentasyon hızı; **CRP:** C-reaktif protein

2.2.4 Klinik Bulgular

Kronik bir poliartrit olan RA, genellikle yavaş ve sinsi bir şekilde başlar. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, yaygın kas-iskelet ağrıları ilk ve spesifik olmayan yakınmalardır. Haftalar bazen aylar süren süreçte artralji, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlik gelişebilir. RA'nın tipik kliniğinden biri olan sabah tutukluğu, uyku sırasındaki inflame dokulardaki ödeme bağlıdır ve hareketin başlayıp kasların kullanımıyla damarlarda dolasım hızlanır ve ödem azalarak tutukluk kaybolur (Sokka

and Pincus 2005). Hastalığı ilerlemesiyle tutulan eklem sayısı artar. %25 hastada bu progresif seyir olmadan hastalık akut baslar. Sistemik başlangıç sekli ateş, anemi, plörezi, perikardit, döküntü gibi eklem dışı klinik bulgularla seyreder ve daha çok orta yaşlı erkeklerde görülür. Palindromik başlangıç, ortalama iki-üç gün süren, düzensiz aralıklarla tekrarlayan, akut mono veya oligoartiküler artrit ile karakterizedir. Polimiyaljik başlangıç ise ileri yastaki kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konulur (McCarty 1993, Ergin ve ark. 2000).

2.2.5 Eklem Tutulumu

Eklem ağrısı birçok hastada ana semptomdur. Ölçülmesi zor olmasına ve farklı kültürlerde farklı şekillerde ifade edilmesine rağmen hastalığın seyrini belirlemede ve tedavinin etkinliğini belirlemede önemli bir parametredir (Sokka and Pincus 2005).

RA'da eklemler simetrik bir şekilde tutulurlar. Klinikte eklemlerde ağrı, şişlik ve hassasiyet olur. Bu bulgular RA tanısı koymak için kullanılmakla beraber şiş ve hassas eklem sayısı hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve tedavinin izleminde de kullanılır. Zamanla inflamasyonun yaptığı hasara bağlı deformiteler gelişir.

Eklemlerdeki sıvıya bağlı olarak tendon ve ligamanlarda gerilme olur ve bu durum deformite ile sonuçlanır. En çok korkulan eklemlerin başında; Metakarpofalangeal (MKF) eklemler, proksimal interfalangeal (PİF) eklemler ve el bilekleri gelir (% 70- 90). Özellikle elde flexör tendonlarda tenosinovit, interosseal kaslarda atrofi, el bileğinin ekstansiyonu ve parmakların fleksiyonunda kısıtlanma, karpal tünel sendromu, erken evrede elin tamamında görülen boksör eldiveni görünümü, ulnar deviasyon, düğme iliği deformitesi, kugu boynu deformitesi, dirsek tutulumunda epikondilit, olekranon bursiti, uzun süreli diz tutulumunda kollateral ve çapraz bağlarda laksite, valgus deformitesi atlantoaksiyel subluksasyon görülebilmektedir (Gögüs 2002). Resim 2.2.2'de RA'da elde oluşabilecek deformiteler görülmektedir. Dizler, dirsekler ve metatarsofalangeal eklemler de % 60'ların üzerinde bir oranla olaya katılırlar. Kalça, omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle C1 ve C2 daha az tutulan eklemlerdir (ancak oran yine de % 40-50'lerde seyreder) (Wolheim 1998, Gordon and Hastings 2003). RA'da dorsal

ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalangeal (DİF) eklemlerin tutulması olağan değildir.



Resim 2.2.2: RA'da elde görülebilen deformiteler

<http://clinicalexamskills.blogspot.com.tr/2010/10/rheumatoid-arthritis-some-hand-findings.html>

2.2.6 Eklem Dışı Bulgular

RA'li hastaların %50'sinde hastalık süresince herhangi bir zamanda, eklem dışı bulgular ortaya çıkabilir (Tablo 2.2.2'de RA'nın sistemik tutulumu görülmektedir).

Tablo 2.2.2: RA'da sistemlerin tutulumu

Deri	Romatoid nodüller (%25-50)
Hematolojik	Normokrom normositer anemi (%25-30), Trombositoz, Trombositopeni (<%5), lenfadenopati
Felty sendromu	Nötropeni, büyük granüllü lenfositler, trombositopeni ile beraber splenomegali
Karaciğer	Transaminazlarda spesifik olmayan artış
Akciğer	Plevrada kalınlaşma, plevral efüzyon, pulmoner nodüller, difüz interstisyel akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, Caplan sendromu, Krikoaritenoid eklem artrit (pulmoner arterit, pulmoner hipertansiyon, büzülmüş akciğer<%5)
Kalp	Perikardit, valvulit <%5, hızlanmış ateroskleroz
Göz	Keratokonjunktivit sikka (% 10-15), episklerit, sklerit, üveit <%5, ülseratif keratit <%5
Nörolojik	Periferik tuzak nöropati, servikal subluksasyona bağlı servikal miyelopati
Kas	Kas atrofisi, infalmatuar miyozit <%5
Böbrek	Membranöz glomerulonefrit, reaktif amiloid
Damar	Küçük damar vaskülit, sistemik vaskülit <%5

(<http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Romatoid-Artrit.pdf>)

2.2.7 Laboratuvar

RA tanısı için spesifik bir test yoktur. Bununla beraber Ig'nin Fc parçası ile reaktivasyon veren bir otoantikor olan RF hastaların üçte ikisinden fazlasında bulunur. Ancak RF sağlıklı insanların %5'inde bulunduğundan RA için özgün değildir. RF sıklığı yaşla birlikte artar ve 65 yaş üzeri bireylerin %10-20'sinde test pozitifdir. RA dışında sistemik lupus eritematoz, Sjögren sendromu, lenfoma, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz, interstisyel pulmoner fibroz, infeksiyöz mononukleoz, hepatit b, tüberküloz, lepra, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, viseral layşmanyazis, şistozomiyazis ve malarya da RF pozitifliğine neden olabilir (Lipsky et al. 2008). Yüksek titrede RF pozitifliği daha ağır bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (Goodson et al. 2008). Antinükleer antikorlar (ANA) da RA'lı hastaların serumlarında %15-20 oranında gözlenebilir.

Siklik sitrülünize peptid antikor (Anti-CCP) son yıllarda tanımlanmış ve 2010 RA sınıflama kriterleri arasında yer almış olan önemli bir serolojik testtir. RF ile karşılaştırıldığında benzer duyarlılığa sahiptir ancak özgünlüğü %95'leri geçmektedir. RF'ye benzer şekilde daha ağır bir hastalık seyri gösterebilir. Genellikle anemi ve lökositoz hastalık aktivitesi ile koreledir. Eozinofili saptanırsa, genellikle ciddi sistemik hastalığa işaret eder (Lipsky et al. 2008).

2.2.8 Sinovyal Sıvı Analizi:

Sinovyal sıvı aktif hastalık döneminde artar ve açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı mm³ 'te 5000-50 000 arasında ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur. Genelde glukoz düzeyi serumdan düşüktür ve protein miktarı %3,5 mg'in üzerindedir. Müsin pıhtı deneyi bozuktur. Tedaviye dirençli artritlerde enfeksiyon açısından kültür gerekir (Anderson 1993, Mc Carty 1993).

2.2.9 Radyolojik Bulgular

İlk olarak ön-arka el ve bazen ayak grafilerini değerlendirilir. Hastalığın başlangıcında sinovyal inflamasyon ve sıvı üretimine bağlı periartiküler yumuşak doku şişliği ve eklem aralığında genişleme görülür. Periartiküler osteoporoz hiperemiyi gösterir. Periostit, kıkırdağın pannusla destrükte olmasına bağlı eklem aralığında daralma,

subkondral psödokistler gibi eroziv değişiklikler görülür. Geç dönemde eklem yüzeyinde düzensizlikler, sublüksasyonlar, genel osteoporoz, eklem deformiteleri, kırıklar, skleroz, dejeneratif ve destrüktif değişiklikler ve kemik ankilozu görülebilir (Mc Carty 1993, Harris 1993, Gögüs 2002). Resim 2.2.3'te RA'lı bir hastanın el grafisi gösterilmiştir.



Resim 2.2.3: Romatoid artrit radyolojik bulguları

(<https://radiopaedia.org/articles/rheumatoid-arthritis-musculoskeletal-manifestations-1>)

2.2.10 Kötü prognoz belirteçleri (Dilsen 1996).

- Kadın olmak.
- Sinsi başlangıç
- Simetrik tutulum
- Başlangıçtaki aktivitenin uzun sürmesi
- Erken dönemde birçok eklemdede efüzyon
- Kilo kaybı, iştahsızlık, hafif ateş gibi genel semptomların olması
- Romatoid nodüllerin erken dönemde oluşması
- Ekstraartiküler bulgular
- Erken dönemde radyolojik erozyonların görülmesi
- RF'nin hastalığın erken döneminde ortaya çıkması ve yüksek titrede olması
- Kriyoglobülinemi
- HLA DR4 ve DR1 pozitifliği
- Anti-Ra 33 antikoru bulunması
- Yüksek ESH, trombositoz, eozinofili

- Hastanın negatif tutumu
- Düzenli ve yeterli temel tedavinin verilmemesi
- Özellikle uzun etkili ilaçlara cevap alınamaması

2.2.11 Hastalık aktivitesi değerlendirme

RA'lı hastalarda kullanılan Disease Activity Score (DAS28), 28 eklemin muayenesinde hassas ve şiş eklem sayısı, ESH veya CRP ve genel sağlık değerlendirmesi Visual Analog Score (VAS) ile belirlenerek bir formülle hesaplanır. DAS28 değerlendirmesinde, $\leq 3,2$ düşük hastalık aktivitesi, $> 3,2$ ile $\leq 5,1$ orta şiddette hastalık aktivitesi, $> 5,1$ ise yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edilir. $DAS28 \leq 2,6$ remisyon olarak kabul edilir (Aletaha et al. 2008).

2.2.12 Tedavi

RA tedavisinde kullanılan hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar tablo 2.2.3'te (Smolen et al. 2013)  zetlenmiştir.

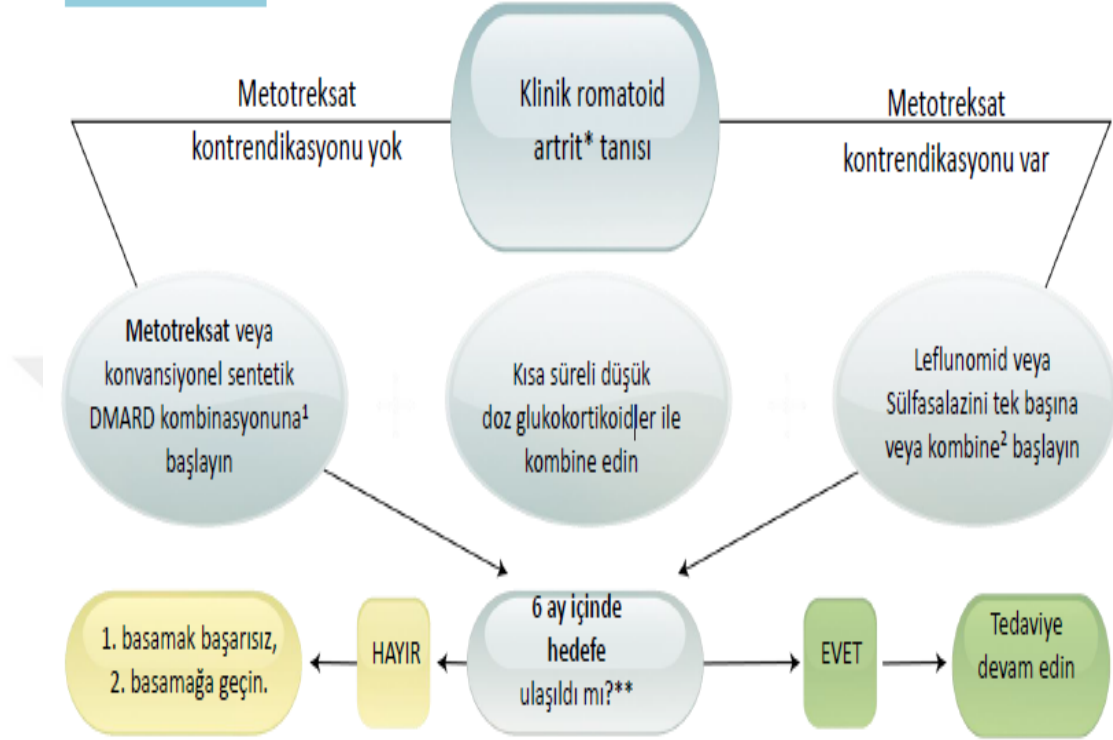
Sentetik DMARD'lar (sDMARDs) Biyolojik DMARD'lar (bDMARDs)

-
- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Konvansiyonel Sentetik (csDMARD)<ul style="list-style-type: none">• Metotreksat (MTX)• Sulfasalazin• Leflonamid
• 'Hedefli' Sentetik (tsDMARD)<ul style="list-style-type: none">• Tofasitinib
(JAKs –janus kinaz) | <ul style="list-style-type: none">• Biyolojik ajanlar (bDMARDs)<ul style="list-style-type: none">• Tümör nekrosiz faktör inhibitörleri<ul style="list-style-type: none">• Adalimumab• Sertolizumab pegol• Etanersept• Golimumab• İnfliksimab
• T hücre ko-stimulasyon inhibitörü<ul style="list-style-type: none">• Abatasept
• Anti B hücresi ajanı<ul style="list-style-type: none">• Rituximab
• İL-6 reseptör blokorü<ul style="list-style-type: none">• Tocilizumab
• İL-1 inhibitörü<ul style="list-style-type: none">• Anakinra
• Biyosimilar ajanlar (bsDMARD) |
|--|--|
-

Tablo 2.2.3 Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD)

2.2.13 EULAR 2013 RA kılavuzu (Smolen et al. 2013)

1. Basamak



Resim 2.2.4: RA birinci basamak tedavisi

<http://docplayer.biz.tr/3930184-Ra-tedavisinde-2013-eular-onerileri.html>

* 2010 ACR-EULAR sınıflandırma kriterleri erken teşhisin yararını desteklemektedir.

**Tedavi hedefi ACR-EULAR tanımlamasına göre klinik remisyona ulaşmaktır. Eğer remisyona ulaşılamayacak durumda ise hedef en azından düşük hastalık aktivitesine 6 ay sonunda erişmek olmalıdır. Ama eğer 3 ay içinde bir iyileşme görülmez ise tedavi değiştirilmelidir.

1. En sık kullanılan kombinasyon metotreksat, sülfasalazin ve hidrosiklorokini kapsamaktadır.

2. Sülfasalazin ya da leflunomidin metotreksat dışındaki kombinasyonları yeterince araştırılmamıştır.

2. Basamak



Resim 2.2.5: RA ikinci basamak tedavisi

(<http://docplayer.biz.tr/3930184-Ra-tedavisinde-2013-eular-onerileri.html>)

‡ Çok yüksek hastalık aktivitesi; erken eklem hasarı; RF/ACPA yüksek düzeylerde

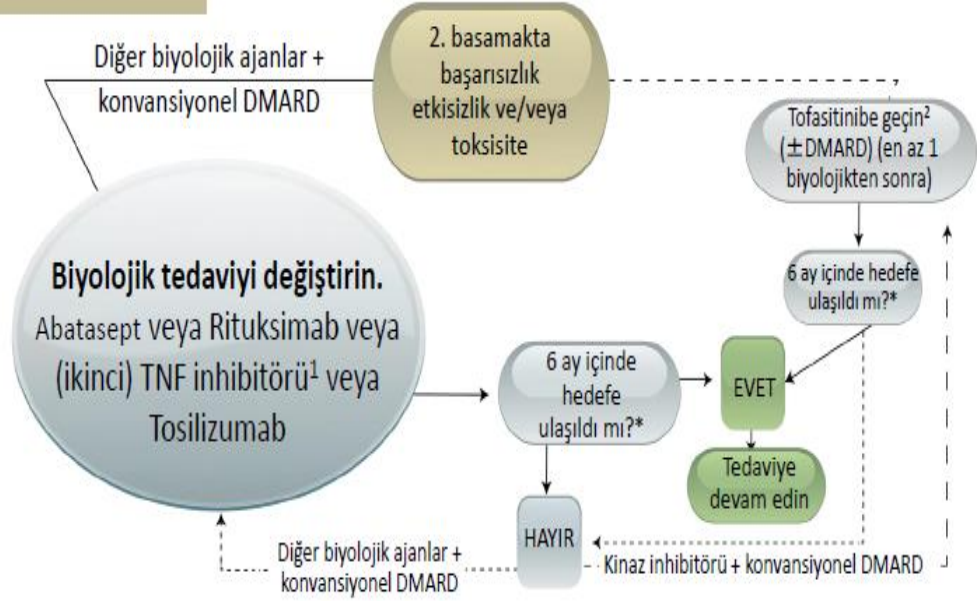
*Tedavi hedefi ACR-EULAR tanımlamasına göre klinik remisyona ulaşmaktır. Eğer remisyona ulaşılamayacak durumda ise hedef en azından düşük hastalık aktivitesine 6 ay sonunda erişmek olmalıdır. Ama eğer 3 ay içinde bir iyileşme görülmez ise tedavi değiştirilmelidir.

1 Bu durumlar metinde detaylandırılmıştır.

2 Sülfasalazin ya da leflunomidin metotreksat dışındaki kombinasyonları yeterince araştırılmamıştır.

*** TB, lenfoma, demiyelizan hastalıklar

3. Basamak



Resim 2.2.6: RA üçüncü basamak tedavisi

(<http://docplayer.biz.tr/3930184-Ra-tedavisinde-2013-eular-onerileri.html>)

*Tedavi hedefi ACR-EULAR tanımlamasına göre klinik remisyona ulaşmaktır. Eğer remisyona ulaşılamayacak durumda ise hedef en azından düşük hastalık aktivitesine 6 ay sonunda erişmek olmalıdır. Ama eğer 3 ay içinde bir iyileşme görülmez ise tedavi değiştirilmelidir.

1 Adalimumab, sertolizumab, etanersept, golimumab, infliksimab ya da üzerinde yeterince çalışma yapılan ve FDA/EMA tarafından kabul edilmiş diğer biyobenzerleri

2 Türkiye’de ruhsatlandırılmamıştır.

2.2.14 2013 EULAR önerileri (Smolen et al. 2013)

Öneri 1: RA tanısı konar konmaz derhal DMARD’lar ile tedaviye başlanmalıdır.

Öneri 2: Tedavi, remisyonu veya düşük hastalık aktivitesine ulaşmayı amaçlamalıdır. Remisyonu kati bir şekilde tanımlamak için tek başına DAS28 <2,6 kabul edilmez. Remisyon sadece RA belirti ve bulgularına göre değil ayrıca maksimal fonksiyonel düzelme sağlanması ve yapısal hasarın ilerlemesinin durdurulmasıyla ilgilidir.

Öneri 3: Aktif hastalıkta izlem sık olmalıdır (1-3 ay), tedavi başladıktan itibaren ilk 3 ay içerisinde hiçbir iyileşme olmazsa veya 6 ay sonunda tedavi hedefine ulaşılmamışsa tedavi ayarlaması yapılmalıdır. Tedavi hedefine 6 ay içerisinde ulaşılmalıdır. 3 ayda iyileşme görülse bile bir çok tedavi stratejisinde maksimal etkinliğin 6 aydan önce görülmeyeceği akılda tutulmalıdır. Bu birçok biyolojik ajan için de geçerlidir.

Öneri 4: MTX aktif RA lı hastada ilk tedavi stratejisinin parçası olmalıdır. MTX yüksek etkinliği olan bir ajandır. Monoterapi olarak veya glukokortikoidlerle (GK), csDMARDs ve bDMARDs ile kombine olarak kullanılabilir. MTX, GK eklenmiş veya eklenmemiş haliyle monoterapi olarak başladığında düşük hastalık aktivitesi olan hastalarda %70 iyileşme sağlar. Doz optimizasyonu ve folik asit kullanımı önemlidir. MTX maksimal etkinliğe 4-6 ayda ulaşır. Bu bağlamda optimal doz 25-30 mg /hafta'dır. Doz kısıtlayıcı yan etkilerinde dozu azaltılabilir.

Öneri 5: MTX kontrendikasyonları durumlarında (veya erken intoleransta) ilk tedavi stratejisinin bir parçası olarak leflonamid veya sulfasalazin düşünülmelidir. Genellikle MTX iyi tolere edilir (folik asit desteği unutulmamalıdır). Ama bazı güvenlik sorunları vardır. Karaciğer ve böbrek hastalıklarında kontrendike olabilirler. Özellikle MTX kaynaklı akciğer hastalığı endişe verici bir durumdur. Bu tip durumlarda leflonamid ve sulfasalazin alternatif ilaçlardır. MTX ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalarda etkilerinin MTX ile benzer oldukları gösterilmiştir. Bu iki ilaç diğer biyolojik ajanlarla kombine edilebilirler. Sulfasalazin'in optimal terapötik dozu 3-4 g/gün'dür. Olması gereken leflonamid dozu ise 20 mg/gün'dür. Bahsedilen diğer ajanlarla olduğu gibi bu ilaçların da riskleri ve kontrendike olduğu durumlar önemlidir. Sulfasalazinin gebelikte güvenli olarak kabul edilir. Bunlar dışında hidroksiklorokin ve klorokin gibi antimalaryal ilaçlarda RA da kullanılabilir (Özellikle kombine tedavilerde). Çok hafif hastalarda monoterapi olarak tercih edilebilir. Gebelikte güvenlidirler. Ama diğer ajanlarla aynı ölçüde hasarın ilerlemesini geciktiremezler. RA'da azatioprin ve siklosporinde monoterapi veya kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılabilir.

Öneri 6: RA tanısını alan hastalarda GK eklenmesine bakılmaksızın csDMARD monoterapisi veya csDMARDs kombinasyon tedavisi kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalar; csDMARDs kombinasyonunun MTX monoterapisinde üstün olduğunu belirtiyor ve bazı çalışmalar bu kombinasyonun etkinliğinin bDMARDs'a benzer

olduğunu ifade ediyor. Genel olarak csDMARDs'ların kombine tedavisinde MTX olmalıdır.

Öneri 7: Düşük doz GK'ler başlangıç tedavi stratejisinin bir parçası olarak kabul edilebilir (bir veya daha fazla csDMARDs ile kombine edilebilir). 6 aya kadar kullanılabilir. Klinik olarak tolere edildiği ölçüde mümkün olan en kısa sürede azaltılarak kesilmelidir. Düşük doz GK'in ifade ettiği değer 7,5 mg/gün prednizona (veya daha düşük) veya eşdeğeri anlamına gelir. Yapısal ve işlevsel etkinliği csDMARDs ile birleştirildiğinde TNF inh ve MTX kombinasyonu benzer etkinliğe sahiptir. GK, DMARDs aktivitesini artırmak için kullanılabilir. GK olabildiğince kısa süreli kullanılması önerilir.

Öneri 8: İlk DMARDs stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılmadıysa, kötü prognostik faktörlerin yokluğunda başka bir csDMARD stratejisine geçilmesi düşünülmelidir. Kötü prognostik faktörler varlığında bDMARD eklenmesi düşünülmelidir. Riski tanımlamak RA tedavi yaklaşımında çok önemlidir. Bu riskler; yüksek hastalık aktivitesi, otoantikörlerin pozitifliği (RF ve/veya anti CCP) eklem hasarının erken gelişmesidir.

Öneri 9: MTX ve/veya diğer csDMARDs stratejilerine yetersiz cevap veren hastalarda glukokortikoid içeren veya içermeyen bDMARDs (TNF inhibitörleri, abatacept veya tosilizumab, ve belli koşullar altında rituksimab), MTX kombinasyonu başlanabilir. Mevcut öneri TNF inh başlanmasıdır. Abatacept ve tosilizumab ile karşılaştırıldığında TNF inh uzun süre kullanımında daha uygun olduğu görüşü vardır. TNF inhibitörleri ile ilgili tecrübeler diğer bDMARDs 'lardan daha fazladır. Diğer bDMARDs ile kıyaslandığında İL-1 inh etkileri zayıftır. Bununla beraber bazı hastalarda yanıt verebilir. Rituksimab, TNF inhibitörleri yetersiz yanıt varsa kullanılabilir. Lenfoma özgeçmiş, profilaksi kullanımının kontrendike olduğu latent tbc hastaları, tbc endemik bölgelerinde yaşayan hastalarda, demyelizan hastalık öyküsü olanlarda rituksimab ilk bDMARDs tercihi olabilir. Rituksimab kullanımının kanser oluşumu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar yoktur. Onun dışında rituksimab en ucuz biyolojik ajandır. Bütün bDMARDs, MTX veya diğer csDMARDs ile kombine edilebilirler. Ne TNF inhibitörleri, ne rituksimab /abatacept'in tek başına kullanımları, MTX'in tek başına kullanımından daha üstün bulunmamıştır. Oysa kombine edildikleri takdirde etkinlik çok artmaktadır. Sadece tosilizumab'ın monoterapisi

MTX ve diğer csDMARDs üstün olduğu kanıtlanmıştır. Veriler, tüm biyolojik ajanlarla beraber MTX kombinasyonunu desteklemektedir.

Öneri 10: İlk bDMARD başarısız olursa hastalar başka bir bDMARD ile tedavi edilmelidir. Eğer ilk TNF inhibitör tedavisi başarısız olursa hasta başka bir TNF inhibitörü veya etki mekanizması farklı olan başka bir biyolojik ajan alabilir.

Öneri 11: Biyolojik tedavinin başarısızlığından sonra tofacitinib düşünülebilir. Bir biyolojik ajan değildir. Sentetik kimyasal bir bileşendir.

Öneri 12: GK azaltıldıktan sonra hastanın remisyonu kalıcıysa, bDMARDs'lar yavaş yavaş azaltılabilir (özellikle bu tedavi csDMARDs'larla kombineyse)

Öneri 13: Uzun süre remisyon sağlanan vakalarda csDMARDs dozunun dikkatli azaltılması düşünülebilir. Bu kararı hasta ve hekim beraber vermelidir.

Öneri 14: Yapısal hasarın ilerlemesi, komorbitideler ve güvenlik sorunları gibi hastalık aktivitesinden ayrı faktörler tedavinin yeniden düzenlenmesi gerektiğinde hesaba katılmalıdır

2.3 ANKİLOZAN SPONDİLİT

2.3.1 Tanım

AS; özellikle omurga ve sakroilak eklemleri etkileyen, ekstraartikuler klinik bulgular gösterebilen, etiyojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Seronegatif SpA'ların prototipidir (Arasıl 2000).

2.3.2 Epidemiyoloji

AS prevalansı beyaz ırkta % 0.5-1 arasındadır, siyah ırkta oldukça nadir görülür. Semptomlar sıklıkla geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde başlar. Hastalığın 16 yaşından önce ya da 45 yaşından sonra başlangıç göstermesi çok nadirdir. Erkek/kadın oranı yaklaşık 5/1 olup kadınlarda hastalık genellikle daha yavaş ilerler (Khan 1997, Gran and Husby 2003). AS gelişimi ile HLA B27 arasında güçlü bir birliktelik saptanmıştır. AS'li olgularda %90-95 HLA B27 pozitifliği saptanırken normal bireylerde bu oran %4-7 arasında değişmektedir. HLA B27 pozitif bireylerde AS ise %5-10 olarak bildirilmektedir (Schlosstein 1973, Brewerton et al. 1973, Van der Linden et al. 1984). AS'li hastaların %20'sinde pozitif aile öyküsü vardır. Yapılan

bir çalışmada AS'li ailelerin çocuklarında hastalık görülme şansının daha fazla olduğu saptanırken, hastalığın bu ailesel olgularda sporadik olgulara göre daha hafif seyrettiği tespit edilmiştir (Calin et al. 1993). Calin ve ark. (1999) tarafından yapılan bir çalışmada ise AS'li kadınların çocuklarında erkek hastaların çocuklarına oranla daha fazla AS ortaya çıktığı saptanmıştır.

2.3.3 Etyopatogenezi

Kesin etiyoloji belli değildir. HLA B27 doku grubu ile güçlü bir ilişki olması, diğer romatolojik hastalıklara göre genetik faktörlerin daha ön planda rol oynadığını düşündürmektedir. Çevresel faktörlerden özellikle bazı infeksiyon etkenlerinin tetikleyici rol oynayabileceği belirtilmekle birlikte etyolojideki rolleri tam açıklığa kavuşmamıştır. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, AS'li hastalarda *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı oluşan immünoglobulin IgG ve IgA antikor düzeylerinin arttığı görülmüştür (Ahmedi et al. 1998). Hastalığı tetikleyen bir mikroorganizmanın varlığını düşündüren diğer bir bulgu AS'li hastaların sakroiliak eklem biyopsilerinde makrofajlar, T hücreleri, yüksek düzeylerde TNF- α ve transforming growth faktör- β (TGF- β) bulunmasıdır (Doğanavşargil 1996, Ringrose 1999).

Hastalık sürecinde kas iskelet sisteminde etkilenen yapılar; sinoviyal eklemler (apofizer ve sakroiliak eklemler), kartilajinöz eklemler (manubriosternal eklemler, intervertebral diskler ve simfizis pubis), ligamanların kemiğe tutunma noktaları, eklem kapsülleri ve ligamentöz yapılardır (Vernon 2003). En erken ve tipik bulgular sakroiliak eklemden görülür. Subkondral kemik plağında düzensizliği takiben kemikte yüzeysel erozyon ve fokal skleroz gelişir. Erozyonunun ilerlemesiyle eklem aralığında yalancı genişlemeler görülür. Zaman içerisinde fibrozis, kalsifikasyon, interosseöz köprüleşme, ossifikasyon ve son olarak ankiloz gelişir. Klasik olarak sakroiliit bilateral ve simetrikdir (Dougados 2001, Salonen and 2003).

Sakroiliak eklem tutulumunu takiben genellikle lumbal bölgeden başlayarak yukarı doğru ilerleyen vertebra tutulumu gerçekleşir. Aksiyel iskelette; apofiziyal, diskovertebral, kostovertebral (KV), kostotransvers (KT) eklemler ve paravertebral ligamanlar etkilenir.

Diskovertebral bileşkenin anterior kısmında inflamasyon sonucu oluşan 'osteit' ilk bulgudur. Vertebra korpusunun anterosuperior ve inferiorunda oluşan fokal kemik

erozyonu kareleşmeye yol açar ve bu erozyon sonrası gelişen reaktif skleroz parlak bir görünüme (Romanus lezyonu) neden olur. Anulus fibrosusun superfisiyal tabakasındaki inflamasyon sonrası gelişen ossifikasyon sonucu anterolateral kısımda belirgin olmak üzere 'sindesmofit' adı verilen vertikal kemik köprüleri oluşur. Tipik olarak sindesmofitler bilateral, simetrik ve marjinaldir. Eş zamanlı inflamatuvar değişiklikler apofiziyel eklemlerde ankiloza ve bazı spinal ligamanların ossifikasyonuna neden olur. Vertebral kolonun tam füzyonuyla "bambu kamışı" görünümü ortaya çıkar. Uzun süreli AS'de motilitede azalma sonucu spinal osteoporoz görülür (Dougados 2001, Salonen and Brower 2003).

2.3.4 Klinik

AS'de klinik bulguları, iskelet ve iskelet dışı bulguları olarak sınıflandırmak mümkündür. İskelet bulguların içinde sakroiliit ve spondilit, kök eklem aritri, periferik eklem aritri, entezit, osteoporoz, vertebral kırık ve spondilodiskit sayılabilir.

2.3.4.1 İskelet sistemine ait bulgular:

En çok görülen semptom ağrı ve tutukluktur. Bel ağrısı %75 olguda ilk bulgu olarak görülebilir ve daha çok sinsi ve künt özelliktedir. Erken dönemde gezici tarzda ve yer değiştiren kalça ağrıları daha sonra iki taraflı ve süreklilik kazanabilir. Ağrı posterior uyluğa yayılabilir ve siyatalji ve kalça patolojisi ile karışabilir. Gece ağrısı özellikle sabaha karşı görülmektedir. İnflamatuvar bel ağrısı (İBA)'nın karakteristik özellikleri, ağrının istirahatla artması ve egzersiz ile azalmasıdır. İBA kriterleri Calin ve ark. (Calin et al. 1977) (Tablo 2.3.1), Rudwaleit ve ark. (2006) (Tablo 2.3.2), ASAS uzman kriterleri olarak tanımlanmıştır. (Sieper et al. 2009) (Tablo 2.3.3)

Tablo 2.3.1: Calin kriterleri

1. 40 yaşından önce başlaması
 2. Sinsi başlangıç
 3. En az üç aydır devam etmesi
 4. Bel ağrısı ve tutukluğun sabahları ve uzun süreli istirahat sonrası artması
 5. Egzersiz ile düzelmesi
-

*4/5 kriter bulunması gerekir (Bu kriterlerin sensitivitesi %95, spesifitesi %76'dır).

Tablo 2.3.2: Modifiye Berlin kriterleri

1. Sabah tutukluğu >30 dakika sürmesi
2. Egzersizle düzelmesi
3. Gecenin ikinci yarısında ağrı nedeniyle uyanma,
4. Gezici gluteal ağrının bulunması.

*En az 2 kriterin bulunması gerekir. Bu kriterin sensitivitesi %70, spesifitesi %81 olarak bildirilmektedir

Tablo 2.3.3: ASAS kriterleri

1. <40 yaş başlaması
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersiz ile rahatlamanın olması
4. İstirahat ile rahatlamanın olmaması
5. Gece ağrısı (Kalkmakla düzelen)

*Bu kriterlerden 4'ünün bulunması önerilmektedir. Bu kriterlerin sensitivitesi %77, spesifitesi %91,7 olarak belirtilmiştir.

Tendonların kemiğe yapışma bölgesinin inflamasyonu olan entezit bölgelerinde; kostosternal bileşkeler, spinöz çıkıntılar, iliak kanatlar, büyük torakanterler, tüber iskiadikumlar, tibial tüberküller ve topuklar gibi eklem dışı kemik yapılarda hassasiyete yol açar. Genç yaşta başlayan AS'de %20 oranında görülen topuk ağrısı, plantar fasiit ya da aşil tendinitinin işaretçisidir (Şenel ve Erdal 2002). Yorgunluk, kırıklık, iştahsızlık, hafif ateş gibi semptomlar da İBA'ya işaret edebilir. Bel ağrısı pek çok nedene bağlı olabileceği için, tanıda ayırt edilmesi oldukça önemlidir. Ağrının egzersizle düzelmesi, istirahat ile artması, duyu-motor semptom olmaksızın kalçalara, toraksa yayılım göstermesi, üç aydan uzun sürmesi, gece sırt ağrılarının olması, 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu, 35 yaşından önce sinsi başlangıç inflamatuvar ağrının ayırımında önemli özelliklerdir. Sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan özellik, ağrının gece hastayı yataktan kalkmak zorunda bırakmasıdır. Ağrının uykudan uyandırdığı zamanlarda bazı hastalarda uykusuzluk şikayeti olabilir. Bu hastalar gece yataktan kalkıp hareket etme ihtiyacı duyabilirler. Özellikle juvenil başlangıçlı AS'de aksiyal tutulum gelişmeden önce uzun süreli entezit ve oligoartrit olabilir. KV

eklemler dahil olmak üzere torakal omurga tutulumu ve entesitis nedeniyle öksürükle artan, bazen plöritik tarzda sırt ve göğüs ağrısı olabilir (Van der linden et al. 2005, Şenel ve Erdal 2002). Bazen semptomlar kalçalar ve omuzlar gibi kuşak eklemlerden başlayabilir veya kök eklem tutulumu olabilirse de genelde klasik başlangıç şekli bir veya iki taraflı sakroiliit şeklindedir. Aşil tendinitine bağlı topuk ağrıları ve periferik eklemlerde yerleşen monoartritler de (omuz, kalça vs.) bir ön belirti olabilir. Topuk ağrısı sık rastlanan bir şikayettir. Omuz ve kalça dışındaki periferik eklemlerin tutulumu primer AS'de çok sık görülmez. Bu eklemler olguların 1/3'ünde tutulur. Periferik tutulum aksiyal hastalık inaktif hale geldikten sonra da başlayabilir. Periferik eklem tutulumu söz konusu ise ilgili eklemde hareket kısıtlılığı ve ağrı oluşabilir (Van der linden et al. 2005). Kalça tutulumu genellikle bilateraldir, yavaş başlangıçlıdır ve daha ağır seyredir. İlk 10 yılda tutulum olmaz ise daha sonra gelişmesi nadirdir. Kalça tutulumu özellikle prognoz açısından çok büyük öneme sahiptir. Birçok hastada geç dönemde kalçalarda fleksiyon kontraktürleri görülür. Bu nedenle erekt postürü sağlamak için dizler bir miktar fleksiyona getirilerek yürümeye çalışılır. Hastalığın klasik seyrinin vertebral kolonun füzyonu şeklinde olması dolayısıyla, kalça tutulumu olan olgularda beden hareketleri ve postür daha ciddi derecelerde etkilenmektedir. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri kısıtlanmakta, işgücü kayıpları artmaktadır. Bu sonuç, hastaları sıklıkla total kalça artroplastilerine götürmektedir (Kabasakal 1999, Khan 2003). KV eklemleri de içeren torasik vertebra tutulumunun yanı sıra, KV alandaki entezit ile manibriosternal ve sternoklaviküler eklemlerin inflamasyonu da göğüs ağrısına neden olur. Bu göğüs ağrısı perikardit ve angina pektoris taklit edebilir. Öksürme ve aksırma ile ağrı belirginleşir. Bazı hastalar AS tanısı konmadan önce hekime göğüs ağrısı öyküsü verirler (Erken 1994, Kabasakal 1999, Khan 2003). Hastaların %10'unda temporomandibular eklemler etkilenebilir ki bu da lokal ağrıya ve dental maloklüzyona yol açabilir (Remus et al. 1997, Khan 2003, Van et al. 2005). Servikal disfonksiyon ve atlantoaksiyel dislokasyon temporomandibuler tutulumu ilerletir. Temporomandibuler eklem tutulumunun sıklığının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir (Remus et al. 1997). AS'de klinik bulgular hastalığın erken dönemlerinde bazen minimaldir. Bu dönemde tipik AS bulgularını gözlemek zor olsa da lomber omurgadaki hareket kısıtlılığını ve sakroiliiti belirlemek olasıdır. Bu eklemlerin fiziksel strese uğraması ağrı ve hassasiyete neden olur. Lomber

omurgada sıklıkla bir miktar hareket kaybı vardır. Bu kısıtlılık erken dönemde ağrı ve kas spazmına bağlıdır. Hastalık ilerledikçe normal lordoz giderek azalır ve hasta öne eğik pozisyonda kalır. Sırtta kifoz, boyunda sabit fleksiyon oluşur, torakal omurganın da katılımı ile anterofleksiyon postürü gelişir. Bu durum kişi dik pozisyonda duvara yaslandığında oksiput-duvar veya, tragus-duvar mesafesinin ölçümü ile objektif olarak gösterilebilir ve her iki ölçüm AS'li hastanın izleminde kullanılan parametrelerdendir. Abdominal solunumun ön planda olması nedeni ile karın bombeleşir ve futbol topu karın görüntüsü ortaya çıkar. Kalça eklemi tutulumu ile kalçalardaki fleksiyon deformitesi postüre de yansır. Hasta ayakta dururken vücut ağırlık merkezinin dengelenmesi için dizler hafif fleksiyonda durur. Bu postür değişiklikleri çoğu zaman hastalık başlangıcından itibaren 10 yıldan daha uzun sürede ortaya çıkar (Khan 2003, Kabasakal 1999).

Kötü seyirli AS'li hastalarda uzun dönemde osteoporoza sıklıkla rastlanır. Geç dönemde ankiloz ve rijiditenin neden olduğu immobilizasyon sonucu osteoporoz ortaya çıkabilir fakat inflamasyon, ilaçlar, lokal ve sistemik mediyatörler (IL-1, TNF α , TGF β , PG'ler) gibi faktörlere bağlı olarak erken dönemde de gelişebilir. Trabeküler osteopeni ve ligamentöz kalsifikasyonların mekanik etkisi ile minör travmalarla bile ankiloz vertebra fraktürler gelişebilir. Özellikle servikal bölgedeki fraktürler kuadripleji veya parapleji ile sonuçlanabilir. Mortalite ve morbidite oranları yüksektir (Haslock 2003, Khan 2002, Maghraoui 2004).

2.3.4.2 Eklem dışı bulgular

İskelet dışı bulgular AS'de akut anterior üveit, kardiyovasküler tutulum, akciğer tutulumu, kauda ekina sendromu, barsak mukoza lezyonları ve amiloidoz ve diğerleri görülen iskelet dışı bulgularıdır. Akut anterior üveit AS'nin en sık görülen eklem dışı bulgusudur (%25-40). HLA-B27 pozitif hastalarda daha siktir. Hastalarda çoğunlukla ani başlayan göz ağrısı, ışığa duyarlılık ve görmede bulanıklık vardır (Ritchlin 2006). Genellikle tek taraflıdır, sekel bırakmaz ve rekürrensler görülür.

AS'de kalp tutulumu nadir görülmekle birlikte aort yetmezliği, üçüncü derece kalp bloğu, perikardit gibi sorunlar eşlik edebilir (Bergfeldt 1997). Hastaların %1'inde görülen üst pulmoner lobfibrozisi (apikal fibrozis) uzun süreli AS'nin nadir bir komplikasyonudur. Bu olgularda kavitasyon gelişerek kavitelerde aspergillus kolonize

olabilir. İnterstisiyel infiltrasyonlar ve plevral kalınlaşmalar da eşlik eden akciğer problemleri arasında görülebilir (Turetschek et al. 2000, El Maghraoui 2005).

AS'li hastalarda böbrek tutulumu genellikle sekonder amiloidoz şeklinde olmakla birlikte IgA nefropatisi de görülebilir. Uzun süre NSAİİ kullanımına bağlı ilaç toksisitesi görülebilir (Singh et al. 2007).

AS hastalarının %26-69 kadarında subklinik terminal ileit ve proksimal kolonda inflamasyon bulunmaktadır. Fakat bu inflamasyon genellikle asemptomatik seyretmektedir. Ancak %6 kadar hastada inflamatuvar barsak hastalığı gelişmektedir. (Smale et al. 2001, De Keyser et al. 2002)

Omurgada instabilite, kırıklar, enflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, atlantoaksiyel sublüksasyon, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir ve kuadriplejiye yol açabilir (Van der linden et al. 2005). Yavaş ilerleyen tip AS'de lomber ve sakral bölgede duyu kaybı, daha az sıklıkla alt ekstremitelerde güçsüzlüğü ve ağrısı, mesane ve rektum disfonksiyonuna yol açan kauda ekuina sendromu görülebilir. Acil nöroşirurjik girişim gerekebilir (Khan 1998).

2.3.5 Laboratuvar

AS için tanısal bir laboratuvar yoktur. ESH ve CRP her zaman olmamakla birlikte genellikle artmıştır. CRP artışı ise aktivite takibinde daha anlamlıdır. Hafif anemi ve IgA düzeylerinde artış görülebilir. Hastalık şiddetli ise alkalen fosfataz düzeylerinde artış görülebilir (Khan 1994). RF ve ANA genellikle negatiftir. HLA-B27'nin duyarlılığı %95, özgüllüğü %90 olmakla birlikte AS için tanısal bir test değildir.

2.3.6 Görüntüleme

Görüntüleme AS'nin tanısı ve sınıflandırılmasında çok önemlidir. En çok kullanılan yöntemler konvansiyonel radyografi (KR) ve MRG yöntemidir. KR dezavantajları, iyonize radyasyon içermesi ve erken değişikliklere duyarlı olmaması sayılabilir. Bath Ankilozan Spondilit Radyolojik İndeksi (BASRI) ve Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru (mSASSS) (Resim 2.3.1) KR üzerindeki iki değerlendirme

örneğidir. Bu indekse göre pelvis grafisi, lomber AP ve lateral grafi ve servikal lateral grafide hastanın SI (sakroiliak) eklemi, her iki kalça eklemi ve omurga tutulumu değerlendirilir. BASRI'da SI eklem değerlendirilmesi, New York evrelemesine göre yapılır. (Ulusoy ve Özgöçmen 2012) (Tablo 2.3.4) (Resim 2.3.2)



Resim 2.3.1: Modifiye Stoke Ankilozan Spondilit Spinal Skoru (mSASSS)

<http://www.asas-group.org/publications/ASAS-handbook.pdf>

Tablo 2.3.4: Newyork kriterlerine göre sakroileit evreleri

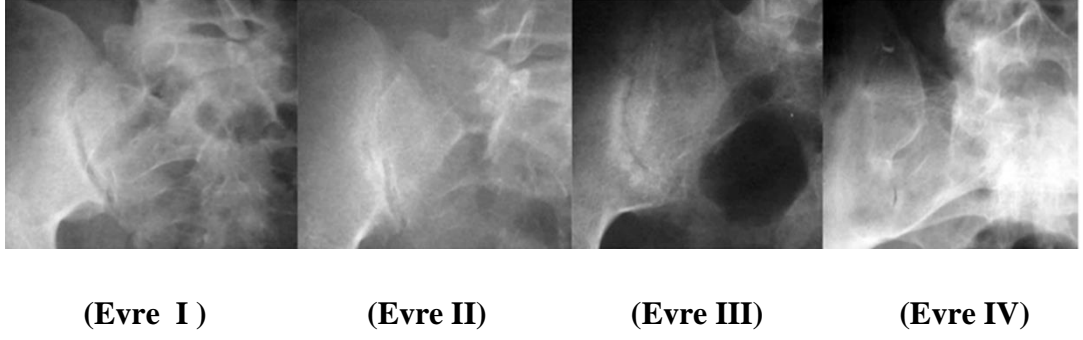
Evre 0: Normal

Evre 1: Şüpheli değişiklikler

Evre 2: Minimal anormallik- eklem mesafesinde değişiklik olmaksızın, erozyon ve skleroz olan küçük lokalize alanlar

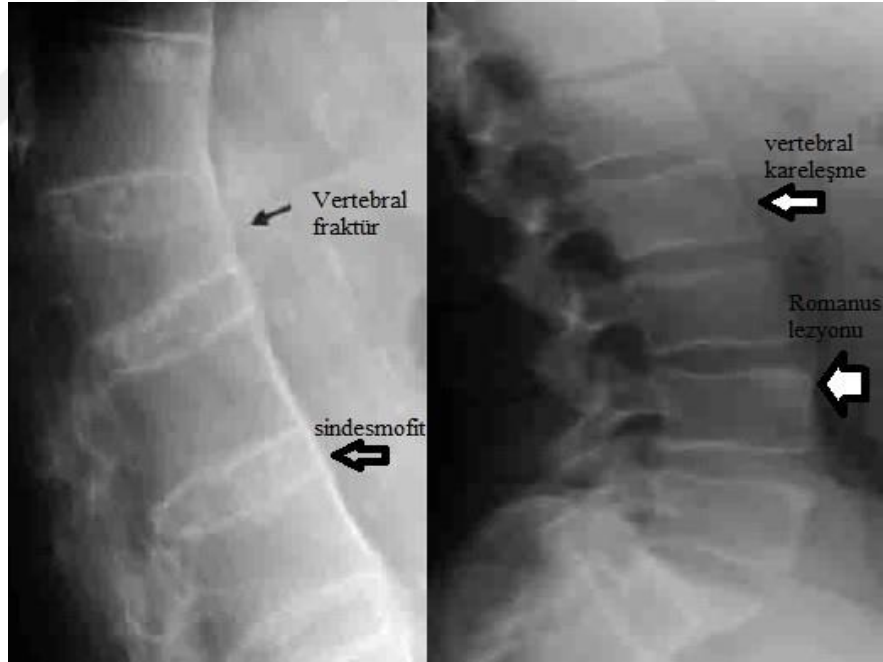
Evre 3: Bariz anormallik- erozyon ve skleroz bulguları, genişleme, daralma veya parsiyel ankiloz gibi bulgulardan birinin veya daha fazlasının da eşlik ettiği orta veya ileri sakroileit

Evre 4: Şiddetli anormallik- total ankiloz



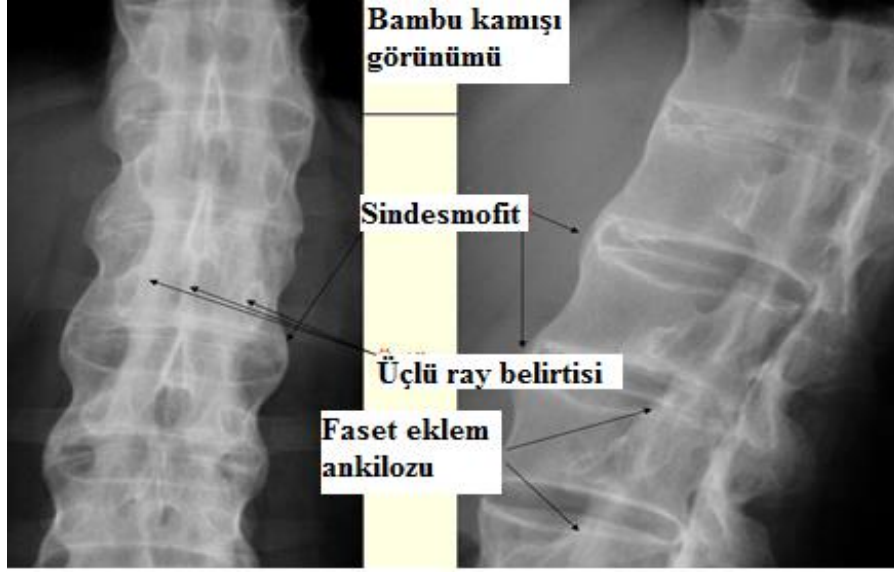
Resim 2.3.2: Newyork kriterlerine göre sakroileit evreleri

KR ile omurga görüntülenmesinde vertebral kareleşme, spondilitis anterior (Romanus lezyonu), marjinal parlayan köşe, spondilodiskit (Anderson lezyonu), faset eklem kapsülü ve spinal ligamanların ossifikasyonu, sindesmofitler, Bambu kamışı görünümü, üçlü ray görünümü, vertebral osteopeni ve fraktürler ve intervertebral disklerde kalsifikasyonlar görülebilir (Ulusoy ve Özgöçmen 2012) (Resim 2.3.3) (Resim 2.3.4).



Resim 2.3.3: AS'de lomber lateral grafide vertebral kareleşme ve fraktür, sindesmofit ve Romanus lezyonunun görünümü

<http://www.asas-group.org/publications/ASAS-handbook.pdf>



Resim 2.3.4: AS'de lomber AP ve lateral grafide üçlü ray belirtisi ve bambu kamışı görünümü

(<http://slideplayer.biz.tr/slide/2737774/>)

MRG'nin, erken kemik ve yumuşak dokuda oluşan değişikliklere (kapsülit, sinovit, subkondral kemikliliği inflamasyonu gibi) olan hassasiyeti ve iyonize radyasyon riskinin olmaması avantajlarıdır. Eklemler T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve STIR sekanslarla taranır. Akut inflamasyonu görüntülemek amacıyla kontrast madde kullanılır. MRG'de akut inflamasyon ve yapısal hasar farklı çalışma gruplarına göre skorlanmıştır. MRG, sakroiliitte, eklem içi inflamasyonu, kıkırdak değişikliklerini ve alttaki kemik iliği ödemi göstermede yüksek derecede duyarlı ve özgündür (Maksymowych et al. 2005). Spondiloartropatilerde kullanılan MRG sekansları resim 2.3.5'de gösterilmiş ve sakroiliak MRG'de görülebilecek akut ve kronik inflamatuvar lezyonlar tablo 2.3.5'de verilmiştir (<http://www.asas-group.org/publications/ASAS-handbook.pdf>).

Sekans	BOS (sıvı)	İntervertebral disk (sıvı)	Subkutan yağ dokusu	Aktif inflamatuvar lezyonlar
T1-ağırlıklı	hipointens	hipointens	hiperintens	hipointens
T2-ağırlıklı (Yağ baskısız)	hiperintens	hiperintens	hiperintens	hiperintens
STIR*	hiperintens	hiperintens	hipointens	hiperintens
T2-ağırlıklı (Yağ baskılı)	hiperintens	hiperintens	hipointens	hiperintens
T1-post Gd (Yağ baskılı)	hipointens	hipointens	hipointens	hiperintens

Resim 2.3.5: Spondiloartropatilerde kullanılan MRG sekansları

(<http://www.asas-group.org/publications/ASAS-handbook.pdf>)

Tablo 2.3.5: Sakroiliak eklemnin görüntülenmesi

Aktif inflamatuvar lezyonlar / akut değişiklikler (en iyi STIR veya T1 kontrastlı kesitlerde)

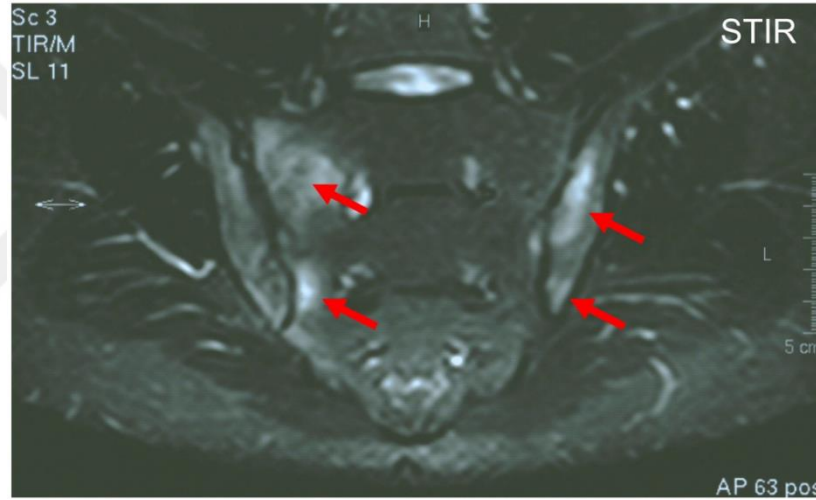
- Kemik iliği ödemi (osteit)
- Kapsülit
- Sinovit
- Entezit

Kronik İnflamatuvar lezyonlar / yapısal hasarlar (en iyi T1 kesitlerde)

- Skleroz
- Erozyonlar (çevreleyen inflamatuvar değişiklikler olabilir)
- Yağ depolanması/infiltrasyonu
- Kemiksi köprüleşmeler/ankiloz

2.3.7 Sakroiliak eklemlerde aktif inflamatuvar lezyonların (pozitif MRG) tanımı

Sakrolilit için oldukça fazla fikir verici olan kesin subkondral kemik iliği ödemi/osteitin varlığı mutlaka gerektirir. Sinovit, kapsülit veya entezitin kemik iliği ödemi olmaksızın varlığı aktif sakroileit ile uyumlu ancak kesin tanı koymak için yeterli değildir. Kemik İliği Ödemi (KİÖ)/ osteit, STIR ve/veya kontrastlı T1 ağırlıklı yağ baskılı görüntülerde hiperintense sinyal değişiklikleri. Hiperintens sinyal ne kadar güçlü ise o kadar aktif inflamasyonu yansıtır (hiperintens sinyal yoğunluğu damarlar ve spinal sıvıya benzerdir). T1 sekanslarda KİÖ hipointens sinyal olarak görülür. KİÖ aktif sakroiliit için belirleyicidir ancak diğer patolojilerde de olabilir. Etkilenen kemik iliği alanı eklem çevresinde lokalizedir. KİÖ, erozyonlar gibi yapısal lezyonlarla ilişkili olabilir (Rudwaleit et al. 2009) (Resim 2.3.6).



Resim 2.3.6: Sakroiliak eklem MRG’de STIR sekansında kemik iliği ödemi

<http://www.asas-group.org/publications/ASAS-handbook.pdf>

2.3.8 Tanı kriterleri

AS’nin teşhisinde ortalama 8 yıllık gecikmeler mevcuttur (Rudwaleit et al. 2004). Bu süre bazı çalışmalarda daha da uzun bulunmuştur (Özgöçmen et al. 2009). Bodur ve TRASD-İP çalışma grubunun 1381 AS hasta üzerine yaptıkları çalışmada, bu gecikme, ortalama 5 yıl olarak bulunmuştur (Bodur et al. 2012).

Tanı için 1961 Roma, 1966 Newyork ve son olarak 1984 Modifiye Newyork kriterleri geliştirilmiştir. AS için 1984 modifiye New York Kriterleri bazı eksikliklerine rağmen

tanıda yardımcı olur (Tablo 2.3.6) (Arasıl 2000). Ancak lomber omurgada hareket kısıtlılığı gelişmesi, göğüs ekspansiyonun azalması ve sakroiliitin belirgin hale gelmesi bir süreç gerektirmekte, erken dönemde gelişmemektedir. Bazı vakalarda hastalığın periferik eklemlerden ya da ekstra-artiküler olarak başlaması, aksiyal (Tablo 2.3.7) ve periferik SpA kriterlerinin (Tablo 2.3.8) gelişmesine yol açmıştır. Bu gelişen kriterlerle erken tedavi ve sakatlığın önlenmesi amaçlanmaktadır (Rudwaleit et al. 2009).

Tablo 2.3.6: AS için modifiye New York kriterleri 1984

1. Radyolojik kriterler

a. Sakroiliit; \geq bilateral grade II veya tek taraflı Grade III -IV

2. Klinik kriterler

a. 3 aydan daha uzun süreden beri aşağı bel bölgesinde egzersiz ile düzelen istirahatte rahatlamayan ağrı

b. Sagittal ve frontal planda lomber omurganın hareketlerinde sınırlanma

c. Sağlıklı olan yaş ve cinsiyetiyle uyumlu kişilere göre göğüs ekspansiyonunda sınırlanma

*Radyolojik kriterlerden herhangi biri ile en az bir klinik kriterin olması kesin AS tanısı koydurur

Tablo 2.3.7: Aksiyel SpA ASAS sınıflandırma kriterleri

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

Görüntülemelerde sakroiliit* + ≥1 SpA bulgusu#	veya	HLA-B27 + ≥2 SpA bulgusu#
--	------	---------------------------------

#SpA bulguları

- Artrit
- Entezit (topuk)
- Üveit
- Daktilit
- Psöriyazis
- Crohn/kolit
- NSAIDlere iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- CRP yüksekliği

***Görüntülemelerde sakroiliit**

- Görüntülemelerde sakroiliit MRI'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fikir vericidir
- Modifiye New York kriterdenne göre kesin radyografik sakroiliit

Duyarlılık %82.9, Özgünlük:%84.4

Tablo 2.3.8: Periferik SpA sınıflama kriterleri

Artrit veya entezit veya daktilit
ve

≥1 SpA bulgusu

- Psöriyazis
- Üveit
- Crohn, kolit

- Öncü infeksiyon

- HLA B27

- Görüntülemelerde sakroiliit

≥2 SpA bulgusu

- Artrit
- Entezit
- Daktilit
- İnflamatuvar bel ağrıları
- Geçmişte bel ağrısı
- SpA için aile öyküsü

Özgünlük: % 82.9, Duyarlılık: % 77.8

2.3.9 Prognoz

AS'li hastaların çoğunda prognozun iyi olduğu bildirilmiştir. Fakat kalça tutulumu, persistan yüksek ESH ($> 30\text{mm/saat}$), NSAIİ'lara kötü yanıtı, lomber hareketlerde kısıtlanma, daktilit (el veya ayakta sosis parmak), oligoartrit ve başlangıç yaşının 16'dan az olması gibi durumlar kötü prognostik faktörlerolarak bildirilmektedir. İlk iki yılda kalça tutulumu ya da üç faktör varsa kötü prognostik seyir gösterilir (Amor et al. 1994).

2.3.10 Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

AS'de aktivite ölçümü, hastanın fonksiyonel düzeyi, aktivite düzeyi, spinal mobilitate ve yapısal hasara göre değerlendirilmelidir. Hastanın fonksiyonel düzeyi, işlevsellik ile ilgili sorulardan oluşan formlarla değerlendirilir. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) ve Dougados Fonksiyon İndeksi bu amaçla kullanılan örnek iki indekstir (Ozer et al. 2005).

Hastalığın aktivite düzeyi 6 sorudan oluşmaktadır ve yanıtları hasta tarafından VAS veya NRS (Numerical Rating Scale) üzerinde işaretlenir. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) > 4 hastalığın aktif olduğunun göstergesidir. BASDAI'daki tüm sorular geçen hafta ile ilişkilidir. 6.soru hariç VAS kullanılabilir. Sorgulanan parametreler; yorgunluk, spinal ağrı, periferik artrit, entezit, sabah tutukluğu şiddeti ve sabah tutukluğu süresi ile ilgilidir (Akkoc et al. 2005).

Spinal mobilitateyi değerlendirmede servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, oksiput-duvar mesafesi, göğüs ekspansiyonu, el yer mesafesi, lateral spinal fleksiyon miktarı ve intermalleolar mesafe bakılabilir. Ancak, Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI) ile omurga mobilitesi ve kalça mobilitesi bileşik bir indekste kombine edilerek 5 farklı ölçümden oluşturulmuştur. Bu ölçümler tragus-duvar ölçümü, servikal rotasyonların ölçümü, Modifiye Schober testi, lomber lateral fleksiyonların ölçümü ve intermalleolar mesafe ölçümünü içermektedir (Jenkinson et al. 1994).

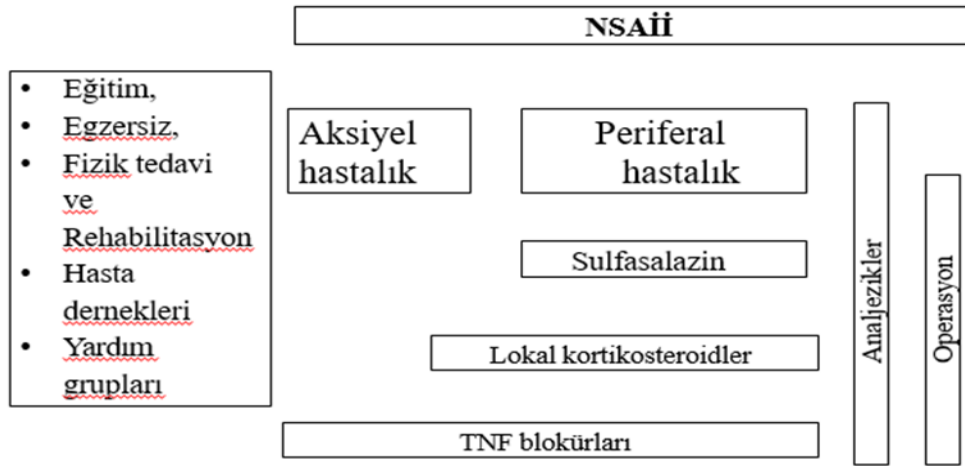
Periferik artrit değerlendirilmesi toplam 44 eklem üzerinden yapılmalıdır. Bu eklemler akromioklaviküler eklem, sternoklaviküler eklem, omuz, dirsek, el bilek, karpometakarpal eklemler, interfalangeal eklemler, metakarkofalangeal eklemler,

proksimal interfalangeal eklemler, dizler, ayak bilekleri, metatarsofalangeal eklemlerden oluşmaktadır. Derecelendirme yoktur. Tüm bölgeler 0-1 arası skorlanır. Toplam skor 0-44 arası değişmektedir (Ann Rheum Dis 2009).

Entezit için Mander ve MASES entezit skorları değerlendirilebilir. MASES entezit skoru daha kolay ve pratiktir, toplam 13 bölgeden oluşmaktadır. Bu bölgelerin presyonu ağrı oluşturuyorsa pozitif olarak değerlendirilmelidir. MASES entezit skorundaki noktalar; 1.kostokondral sağ/sol, 7.kostokondral sağ/sol, spinailiaka anterior superior sağ/sol, krista iliaka sağ/sol, spina iliaka posterior sağ/sol, L5 prosesus spinosus ve Aşil tendon proksimal insersiyon sağ/soldan oluşmaktadır. Tüm bölgeler 0-1 arası skorlanır. Toplam skor 0-13 arasındadır (Heuft et al. 2003)

2.3.11 Tedavi

Tedavideki esas amaç semptom ve inflamasyonu kontrol altında tutarak, ilerleyen yapısal hasarı engellemek ve sağlıklı ilişkili hayat kalitesini uzun dönemde en üst seviyede tutmaktır (Lavie et al. 2007). Resim 2.3.7’de AS’de tedavi yaklaşımı özetlenmiştir (Zochling 2006).



Resim 2.3.7: ASAS (Ankilozan spondilit Çalışma Grubu) /EULAR AS tedavi önerileri (Zochling et al. 2006)

2.3.11.1 Farmakolojik olmayan tedaviler

2.3.11.1.1 Egzersiz, fizyoterapi ve eğitim

Farmakolojik olmayan tedavilerin en önemli kısmı hasta eğitimi ve düzenli egzersizlerdir. Ev egzersizleri etkindir. Su içinde veya su dışında bir terapistin gözetimi altında yapılan kişisel veya grup egzersizleri ev egzersizlerinden daha etkilidir (Braun et al. 2011). Fizyoterapi de AS'li hastaların tedavisinin en önemli parçalarından biridir. AS'li hastaların tedavisinde fizyoterapi anti-inflamatuvar tedaviye ek olarak kullanılmalıdır. Fizyoterapide amaç; hareket kısıtlılığı gelişmesini engellemek/geciktirmek, semptomları iyileştirmektir. Fizyoterapi hastaya tanı konduktan sonra başlanmalı ve multidisipliner devam etmelidir. Asıl istenen fleksiyon deformitesini engellemek olduğundan omurga egzersizlerinde ekstansiyon / sırt ve bel güçlendirme hareketleri yapılmalıdır. Bununla birlikte akciğer kapasitesini artırmak için solunum egzersizleri yapılmalıdır. Bu egzersizler yaşam tarzına dönüştürülüp sürekli uygulanmalıdır (Ozgocmen et al. 2012).

2.3.11.1.2 Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı modifikasyonlarını destekleyen az sayıda delil vardır. Sigarayı bırakmanın faydalı olabileceğini destekleyen çalışmalar olmasına rağmen bu gözlemi destekleyen karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır.

Osteoporoz gelişim riski nedeniyle D vitamini ve kalsiyumdan zengin beslenilmelidir. Ayrıca bir vaka çalışması da karbonhidrattan fakir diyetin ağrıyı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (Zochling et al. 2006).

2.3.11.2 Cerrahi tedavi

Hastalarda kalça eklemine tutulması ciddi özürllülüğe neden olabilir ve bu durumda total kalça protezi uygulanır. Vertebranın osteotomisi şiddetli spinal deformiteyi düzeltmek için uygulanmaktadır fakat risklidir. Ayrıca genel anestezi gerektiren herhangi bir cerrahi girişimde servikal vertebranın frajilitesi ve ağız açmadaki kısıtlılık nedeniyle entübasyon da dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (Davis 2005).

AS'de tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılan ASAS tarafından hazırlanan remisyon ve cevap kriterleri tablo 2.3.9'de gösterilmiştir (Van der Heijde et al. 1997).

Tablo 2.3.9: ASAS remisyon ve cevap kriterleri

ASAS cevap kriterleri

≥%20 düzelme ya da aşağıdaki parametrelerin en az 3'ünde 0-100 skalasına göre 10 birim ya da daha fazla azalma olması

- Hastanın global değerlendirmesi
- Ağrı
- Fonksiyon
- Enflamasyon
- Bunların dışındaki potansiyel parametrelerde kötüleşme olmaması

ASAS remisyon kriterleri

Aşağıdaki 4 parametrenin her birinde 0-100 skalasına göre >20 bir değer saptanması

- Hastanın global değerlendirmesi
- Ağrı
- Fonksiyon
- Enflamasyon

Parametrelerin tanımlanması:

- Hastanın global değerlendirmesi =VAS (0-100)
- Ağrı = VAS global, son iki gün içinde (0-100)
- Fonksiyon=BASFI (0-100)
- Enflamasyon= ya BASDAI VAS skoruna göre iki sabah tutukluğunun ortalaması (tercih edilen) ya da 0-100 skalasına göre maksimum 120 mm (ikinci tercih)

VAS: Vize Analog Skala, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Aktive İndeksi

2.3.11.3 Farmakolojik tedaviler

2.3.11.3.1 Non-steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

Ağrısı ve sabah tutukluğu olan AS'li hastalarda ilk sırada kullanılacak ilaçlardır. Ağrı giderme, antiinflamatuvar etkileriyle beraber yan etkileri de görülmektedir. Yan etkiler genellikle gastrointestinal sistemde rahatsızlık, gastrit, ülser; hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu ve nadiren kemik iliği süpresyonu şeklindedir (Lavie et al. 2007).

AS'de NSAİİ tedavisinde önemli bir soru hastanın bu ilacı ne kadar süre kullanacağıdır. Tanı koyulduğunda bu ilaçlara başlamaya karar vermek kolaydır ancak hasta başlangıç tedavisine yanıt verdikten sonra uzun süreli tedavinin yönünü tayin etmek oldukça zordur. Şu ana kadar AS'de NSAİİ 'nin sürekli mi yoksa sadece alevlenme dönemlerinde mi kullanılması gerektiği sorusuna verilmiş ortak bir cevap yoktur. Düzenli NSAİİ alımının egzersizi kolaylaştırarak eklemlerde olumlu etki yapacağını ileri süren araştırmacılar varsa da klinikte GIS yan etkileri önlemek için bu ilaçların sınırlı kullanılması tercih edilir (Dougados et al. 2002).

Hastanın optimal doza dirençli hale geldiği anlaşıldığında diğer tedavi seçenekleri gündeme gelir. Günümüzdeki standart yaklaşım ikinci seçenek ilaçların verilmesidir. Bu ilaçlar sadece NSAİİ'ye cevapsız olgularda değil, aynı zamanda hastada inatçı artiküler tutulum varlığında, hastalığın hızlı ilerlediği ve ciddi evrelere doğru gittiği durumlarda ya da NSAİİ'nin ciddi yan etkisi oluşmuşsa verilebilir.

2.3.11.3.2 Kortikosteroidler

RA, sistemik lupus eritematozus gibi diğer inflamatuvar romatizmal hastalıkların aksine, sistemik steroid tedavisi AS'li hastaların tedavisinde önemli rol oynamaz (Maugars et al. 1996). Gebelik ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi NSAİİ kullanımının kontrendike olduğu durumlarda sistemik steroid kullanılabileceğini öneren uzman görüşü vardır (van den Berg et al. 2012). Periferik eklemler ve entezitler için lokal steroid enjeksiyonları yapılabilir. Mevcut tedavilere yanıt vermeyen veya tedavilerin kontrendike olduğu aktif sakroileitli hastalarda sakroiliak ekleme steroid enjeksiyonunun etkin olduğu gösterilmiştir (Braun et al 2003).

2.3.11.3.3 Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar

AS'li hastaların aksiyel belirtilerinde etkin değilken periferik belirtilerde yararlı olabilirler (Ozgocmen et al. 2012). Sülfasalazin (SSZ); sulfonamid türevi olan sülfapiridin ve antiinflamatuvar olan salisilat türevi 5-aminosalisilatın bir azo bağıyla kimyasal bağlanması sonucu oluşan sentetik bir ilaçtır. Özellikle AS'de HLA-B27 pozitif artropatilerde etkinliği kabul edilmiştir (Brooks 1993). Erken hastalık evresinde olan, eritrosit çökme hızı yüksek, periferik artriti olan hastalarda ve anterior üveiti önlemek için kullanılabilirler (Lavie et al. 2007). SSZ'nin kullanımını sınırlayabilen yan etkiler ise en sık bulantı, kusma anoreksi, epigastrik rahatsızlıktır. Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir. Daha ciddi yan etkileri toksik epidermal nekrolizis, Stevens Johnson sendromu, hepatotoksik semptomlar ve hematolojik bozukluklardır. Bu yan etkilerin çoğu ilaç kesildiğinde geri döner, nadiren kortikosteroid verilmesi gerekebilir. Erkeklerde %80 oranında görülebilen sperm anomalileri erkek fertilitasını azaltabilir ve genel olarak genç erkek popülasyonunu etkileyen bu hastalıkta sorun yaratabilir (Dougados 2002).

2.3.11.3.4 Biyolojik tedaviler

Aksiyel tutulumu olan AS'li hastalar, ilk basamak tedavi olarak kullanılan NSAİİ ve periferik tutulumu olan hastalar ek olarak SSZ gibi bir DMARD kullanılmasına rağmen halen aktif ise tedavide ikinci basamak ilaç olarak anti-TNF- α ilaçlar kullanılmaktadır (Zochling J 2006).

Anti-TNF- α tedavisinin immünmodülatör mekanizmalarının daha iyi kavranması infliksimab ile tedavi edilen SpA'lı hastalardan alınan sinovyal biyopsi analiziyle olmuştur. Anti-TNF- α tedavilerinin günlük pratikte kullanılmasıyla birlikte AS tedavisinde yeni bir dönem başlamıştır.

Türkiye'de şu anda infliksimab, etanersept, adalimumab ve golimumab AS'li hastaların tedavisinde onaylanmıştır. Anti-TNF- α tedaviler hastaların büyük bir oranında semptom ve bulguların düzelmesine yardımcı olmaktadır. Sakroiliak ve omurga MR'de gösterilen akut inflamasyonu azaltmaktadırlar. Genel olarak anti-TNF- α ; hastalık süresinin kısa olması, CRP artmış olması ve hastalık yaşının genç olması daha iyi yanıt almamıza yardımcı olmaktadır (Rudwaleit et al. 2004). AS'de TNF

bloke edici ajanlar dışında diğerk biyolojik ajanların kullanımını önerecek kanıt mevcut değildir (Braun et al. 2011).

Anti -TNF- α tedavilerin enfeksiyon, malignite, hematolojik bozukluklar, demiyelinize edici bozukluklar, otoantikör / otoimmünite gelişimi, Konjestif kalp yetmezliğı ve aşırı duyarlık reaksiyonları gibi birçok yan etkisi bildirilmiştir Ayrıca hamile ya da emziren hastalarda, aktif enfeksiyonu olan hastalarda, lupus ve multipl skleroz hastalarında ve malignite durumlarında kontrendikedir (Weisman and Heijde 2008).

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

- a. Dört haftadan uzun süren, "BASDAI" skoru ≥ 4 ve uzman görüşü ile desteklenen aktif hastalık olmalıdır.
- b. Hastalar en az iki DMARD'ı en az dört hafta boyunca kullanmış olmalıdır.
- c. Periferik artritli olan hastalar en az bir lokal KS enjeksiyonuna yanıt vermemiş olmalıdır.
- d. Periferik artrit için hastalar en az 12 hafta SSZ almış olmalıdır.
- e. Enteziti olan hastalar lokal tedaviye yanıt vermemiş olmalıdır.
- f. Saf aksiyel tutulumu olan hastaların anti- TNF öncesi DMARD ile tedavi edilmesi zorunlu değildir.

AS tedavisinde kullanılan dört anti-TNF blokeri mevcuttur. Tüm anti-TNF ajanlarının BASDAI %50 düzelme kriteri ve ASAS 40 düzelme kriterleri üzerindeki etkilerinin benzer olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (Braun et al. 2002, Davis et al. 2003, van der Heijde et al.2005, Inman et al. 2008, van der Heijde et al. 2011).

Golimumab, TNF- α aktivitesini nötralize eden insan spesifik IgG1 kappa monoklonal antikördür. Anti-TNF tedavi öncesi hastalar, tedaviye uygunlukları açısından değerlendirilmelidir. Her ay aynı tarihte olmak üzere ayda bir defa, 50 mg, subkutan (iv formu da mevcuttur) enjekte edilir. 3-4 dozdan sonra fayda elde edilemeyen hastalarda tedavi gözden geçirilmelidir (Braun et al. 2006).

Etanersept, rekombinant çözünür, IgG' nin Fc parçasına bağlı iki adet p75 TNF reseptörünü içeren bir insan füzyon proteinidir (Saag et al. 2008). Makrofaj ve T hücrelerde öncül protein olarak üretilir. Bu yapı TNF- α çevirici enzim tarafından parçalanarak çözülür ve TNF- α meydana çıkar (Black et al. 1997). Bu molekül daha sonra aktif formuna dönüşür (Pay 2006). AS de etanerseptin etkinliğini gösteren çalışmalar 2002 de yapılmıştır (Gorman et al. 2002). Bir çalışma sonunda plasebo grubuna göre 50 mg/hafta etanersept alan kişilerde anlamlı yanıt alınmıştır.

Ayrıca CRP, ESH'da iyileşmeler görülmüştür (Dvis et al. 2004). Yapılan başka bir plasebo karşılaştırmalı çalışmada 27 haftalık takipte %75 relaps rapor edilmiştir (Brandt et al. 2005). Yarılanma ömrü 3-5 gün olduğundan yetişkinlerde 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (Saag et al. 2008).

Adalimumab, rekombinant insan IgG1 olup her iki yüzeyel hücre reseptörlerini baskılayan (P55 ve P75) monoklonal anti-TNF antikorudur. Adalimumab akut faz belirteçlerinden CRP, ESH ve serum sitokin düzeylerini hızla düşürür. Biyoyarlılık oranı % 64'tür (Brandt et al. 2005). Adalimumab İki haftada bir subkutan 40 mg metotreksat veya diğer düzenleyici ilaçlarla uygulanabilir (Tracey et al. 2008, Callhoff et al. 2014).

İnfliksımab, monoklonal kimerik bir antikordur. Kimerik terimi ilacın insan ve murin komponentlerini içerdiğini ifade eder. Molekülün antijen bağlayıcı parçasının VK ve VH domainleri murin ve sabit Fc domaini insana aittir. Plazmadaki TNF- α ' ya bağlanırken aynı zamanda hücre yüzeyi üzerindeki TNF- α ' ya da bağlanır. AS'de 5 mg/kg dozda 0. 2. 6. haftalarda ve sonrasında her 6-8 haftada bir tekrarlanan infüzyonlar halinde uygulanır. Türkiye'de periferik artritte kontrendike olduğu durumlar kısaca aktif enfeksiyon, tedavi almamış tüberküloz, demiyelinizan hastalıklar, gebelik emzirme ve kardiyak yetmezlikler sayılabilir (Saag et al. 2008). Anti TNF ajanların AS'de etkinliği 2014 yılında meta analizde hastalık aktivitesinde anlamlı düzelmelere sebep olduğu bildirilmiştir (Callhoff et al. 2014).

2.3.11.3.4.2 Ankilozan spondilitte anti-TNF- α tedavi kontrendikasyonları

Gebelik ve süt emzirme, aktif enfeksiyon, ciddi enfeksiyon riski olan hastalar, tüberküloz öyküsü, doğal eklemden son bir yılda geçirilmiş septik artrit, kronik bacak

ülseri, prostetik eklemdede son 12 ayda geçirilmiş septik artrit, protez yerinde bırakılmışsa süre belirsizdir, pulmoner enfeksiyon, Kalıcı üriner kateter varlığı, multipl skleroz ve lupus öyküsü, aşağıdaki durumlar hariç malign ve premalign durumlar: Bazal hücreli karsinom, on yıldan uzun bir süre önce tanı konulup tedavi edilmiş malign olgular (Braun et al. 2006).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi (SAÜ) Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğinde ASAS sınıflandırma kriterlerine göre (Rudwaleit et al. 2009) SpA, ACR/EULAR 2010 sınıflandırma kriterlerine (Neogi et al. 2010) göre RA tanısı alan, çalışmaya alınma kriterlerini dolduran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 54 hasta ve herhangi bir inflamatuvar romatolojik hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı gönüllü kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışma öncesinde SAÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 31/10/2016 tarihinde 71522473/050.01.04/177 karar sayı numarası ile onay alındı. Araştırmaya alınan hastalara araştırmanın amacı, uygulanacak prosedür hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı. Bilgilendirme formunu imzalayan gönüllü hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olgular, aşağıdaki kriterlere göre seçildi:

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

1. ASAS tanı kriterlerine göre AS tanısı almış olma
2. ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre RA tanısı almış olma
3. 18 yaşından büyük olma
4. Hastaların çalışmaya onay vermesi

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

1. 18 yaş altında olma
2. Entezit bölgelerinden cerrahi ya da son 6 ay içinde enjeksiyon geçirmiş olmak
3. Son 3 ayda intramüsküler veya oral KS kullanımı
4. Alt ekstremitelerde ağrı yapan başka hastalıkların varlığı (nöropati, diks hernisi, huzursuz bacak sendromu, fibromiyalji, hemiparezi vb)
5. Yürüme bozukluğunun eşlik ettiği nörolojik hastalık ve mobilizasyon için yardımcı cihaz kullanımının olması
6. İlgili bölgelerde US ile değerlendirilmesini engelleyecek fleksiyon ve/veya ekstansiyon kısıtlılığı/kontraktürü olanlar

7. Ciddi ve dekompanse sistemik hastalığının olması (kronik kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, malignite vb.)

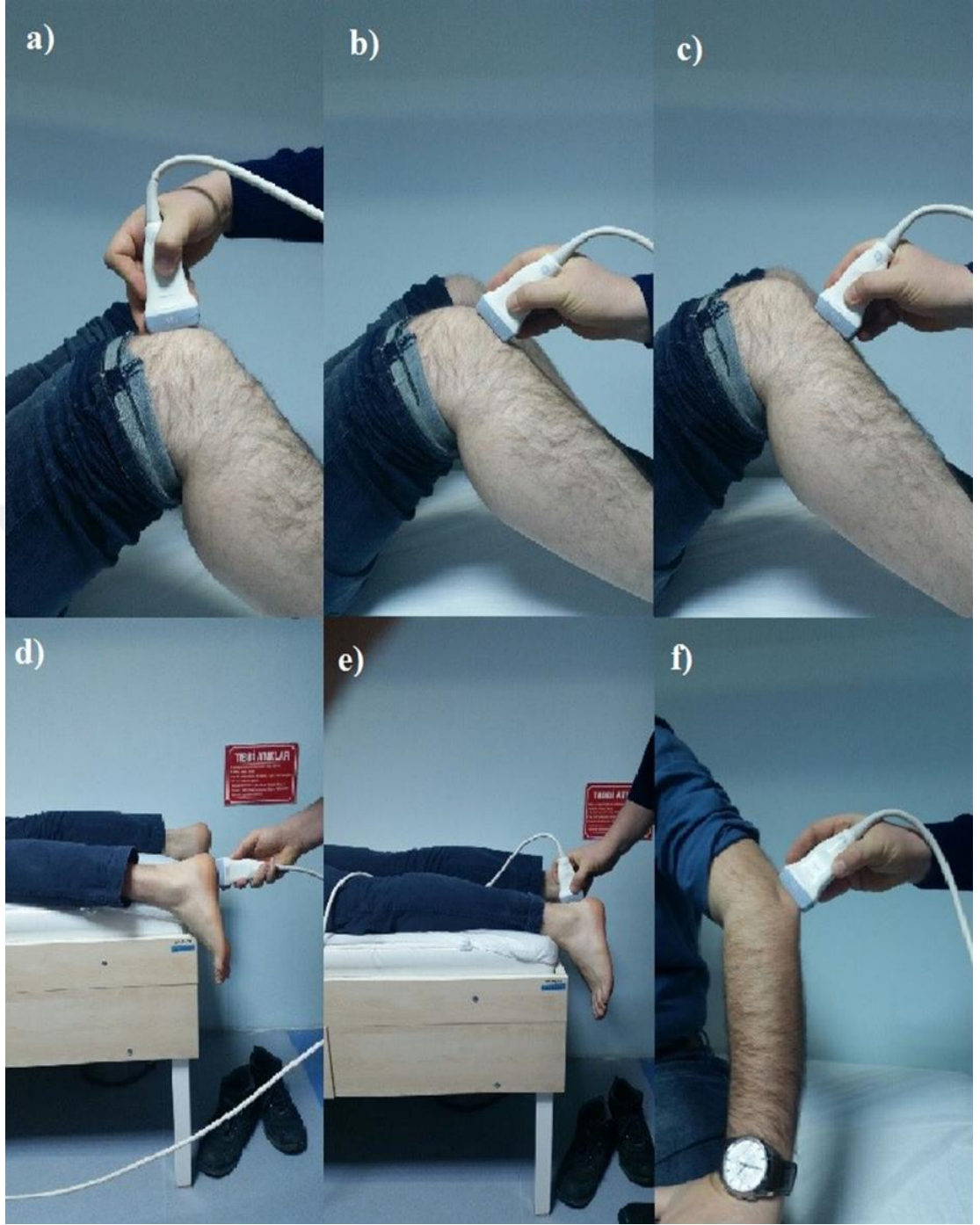
Değerlendirme öncesi hastaların anamnezi alındı, fizik muayene ve gerekli tetkikleri yapıldı. Bireylerin yaş, cinsiyet, VKİ (vücut kitle indeksi) (kg/m^2), tanı süreleri, klinik olarak remisyonda olup olmadıkları kaydedildi.

Laboratuvar testleri olarak tam kan sayımı, ESH, CRP, açlık kan şekeri (AKŞ), RF, Anti CCP seviyeleri gönderildi.

RA hastalarında hastalık aktivite skoru hesaplamak için şiş ve hassas eklem sayıları ölçüldü. Tüm hastalar için toplamda 6 entez bölgesinin (kalkaneus superior ve inferioru, tibial tüberositas, patellanın superior ve inferior bölümü, olekranon tuberositası) iki taraflı olarak fizik muayenesi yapıldı. Entezit varlığı ve yokluğu olarak kaydedildi (yok=0, var=1). Ardından toplam entezit skoru (0-12) hesaplandı.

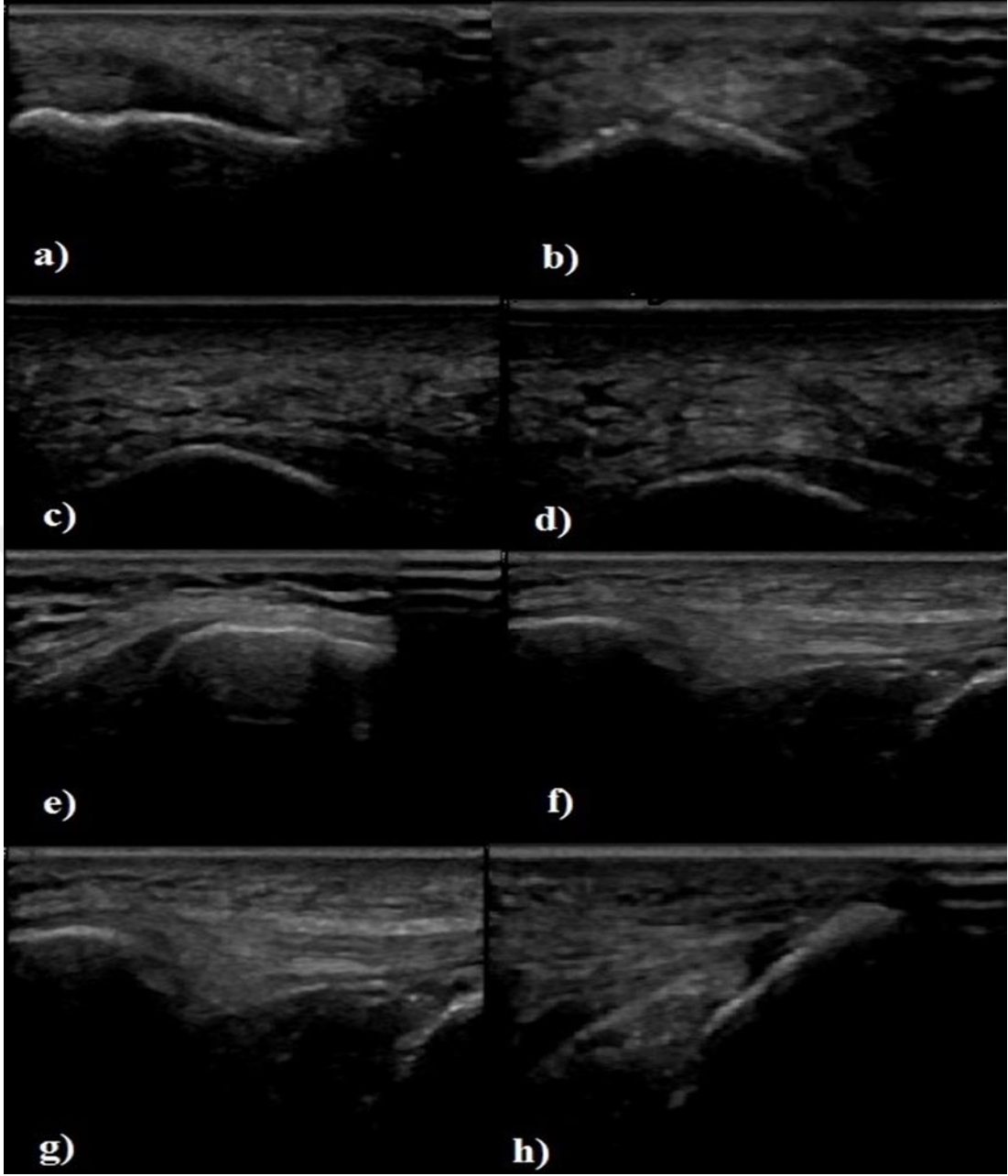
Ultrasonografik değerlendirme

Tüm ölçümler 5–13-MHz linear problu ultrasonografi cihazı (LOGIQ P5; General Electric, New York, NY) kullanılarak yapıldı. Çalışmaya katılan kişilerin Madrid Sonografik Entesit indeksine göre (MASEİ) iki taraflı olarak 6 entez bölgesinin (kalkaneus superior ve inferioru, tibial tüberositas, patellanın superior ve inferior bölümü, olekranon tuberositası) ultrasonografik değerlendirilmesi yapıldı. Ölçümler kalkaneus için pron pozisyonda, olekranon için oturur pozisyonda ve diz bölgesi için supin pozisyonda yapıldı (resim 3.1, resim 3.2). Entez bölgeleri MASEİ indeksi gereğince yapı, kalınlık, erozyon varlığı, PD sinyali varlığı, bursit, kalsifikasyon açısından değerlendirildi. MASEİ indeksine göre hesaplandı (0-102 puan)



Resim 3.1: Entezal bölgelerin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi sırasında hasta ve probun pozisyonunu gösteren fotoğraf

- a) Kuadriseps tendonu-patella süperioru b) Patellar tendon-patella inferioru c) Patellar tendon-tuberositas tibia d) Plantar fasya-kalkaneus inferior e) Aşil tendonu-kalkaneus superior f) Triseps tendonu-olekranon tuberositası



Resim 3.2: Değerlendirmeye alınan entezal bölgelerin ultrasonografik görüntüsü

- a) Aşil tendonu-kalkaneus superior-longitudunal plan b) Aşil tendonu-kalkaneus superior-transvers plan c) Plantar fasya- kalkaneus inferior- longitudinal plan d) Plantar fasya- kalkaneus inferior- transvers plan e) Kuadriseps tendonu-patella süperior- longitudinal plan f) Patellar tendon- patella inferior- longitudinal plan g) Patellar tendon- tuberositas tibia- longitudinal plan h) Triseps trndonu-olekranon tuberositası

Klinik değerlendirmede kullanılan ölçekler:

Hastanın klinik durumu çeşitli ölçeklerle değerlendirilebilir. Bu çalışmamızda, hastalık aktivitesini değerlendirmek için RA hastalarında DAS 28, aksiyel SpA hastalarında BASDAI kullanıldı. AS hastalarının fonksiyonel durumlarını değerlendirmek amacıyla BASFI kullanıldı. AS hastalarının yaşam kalite indeksi olarak AS yaşam kalitesi anketi (ASQoLQ) (Ankylosing Spondylitis Quality of Life), RA hastalarının yaşam kalitesi değerlendirmesinde sağlık değerlendirme anketi (HAQ) (Health Assessment Questionnaire) kullanıldı.

Ağrı değerlendirmesinde en sık kullanılan ölçekler görsel analog skalasıdır (VAS) . VAS; Price ve ark. tarafından geliştirilen 10 cm uzunluğunda bir ölçektir. İki ucu farklı olarak isimlendirilmiş (0=ağrı yok, 10= en şiddetli ağrı) dikey veya yatay hat üzerinde hastanın hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen bir noktayı işaretlemesi ile uygulanır. İşaret konulan nokta ile hattın en düşük ucu arasındaki mesafe santimetre olarak ölçülür ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı eşiği olarak değerlendirilir.

DAS 28; RA'de hastalık aktivite indeksidir. Diğer birleşik ölçeklere benzer şekilde doktor, hasta, ve laboratuvar gibi hastalığın belirgin 3 bileşenini ölçüme dahil etme gibi bir avantajı vardır. Hesaplamaya dahil edilen eklem sayısı 28'dir. Ölçeğin hesaplanmasında kullanılan eklemler; omuz (2), dirsek (2), el bileği (2), el PİF (10) ve MKF eklemleri (10), ve diz (2) eklemleridir. DAS28 4 bileşeni olan bir hastalık aktivite indeksidir. **1)** Hassas eklem sayısı (0-28), **2)** Şiş eklem sayısı (0-28), **3)** VAS üzerinde (0-100) hasta tarafından yapılan global değerlendirme (hasta global), **4)** Akut faz yanıtı (ESH veya CRP)

DAS28'in hesaplanmasında 2 bileşen (hassas ve şiş eklem sayısı) doktorun muayenesine, bir bileşen hastanın hastalığını değerlendirmesine dayanmaktadır ve hastanın muayenesinin tamamlanması ile kolayca elde edilmiş olurlar. İndeksin son bileşeni olan akut faz yanıtının elde edilmesi ve dolayısıyla DAS 28 değerinin hesaplanabilmesi için laboratuardan gelecek sonucun beklenmesi gerekmektedir. DAS 28 değerleri 0 ile 9.4 arasında değişmektedir. (Van Gestel et al. 1998). DAS28'in gerek gündelik pratikte gerekse klinik çalışmalarda geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Wolfe et al. 2001).

HAQ: RA hastalarını özürllük ve rahatsızlık gibi tüm boyutlarıyla değerlendirebilir. 20 soruluk özürllük, bir soruluk ağrı ve bir soruluk global sağlık durumunu değerlendiren alt bölümleri mevcuttur. Özürllük indeksinde giyinme ve kendine bakım, kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, erişme, kavrama, ve normal günlük aktivitelerini sorgulayan 8 alan yer alır.

Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Küçükdeveci ve ark. (2004) tarafından yapılmıştır.

BASDAI; Aktivitenin ortaya konmasında farklı enstrümanların varlığı yanında genel değerlendirmeye olanak sağlayacak bir bileşik indeksin kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Bunlardan ilk ortaya atılan BASDAI olup yorgunluk, aksiyal tutulum, periferik eklem tutulumu, entezopati ve sabah katılığı konusunda altı sorunun hasta tarafından değerlendirmesine dayalı basit bir ölçektir. 0-10 arasında bir skalada skorlanır ve genel olarak 4 üzerindeki skorların aktif hastalığa işaret ettiği düşünülür (Garrett et al. 1994).

BASFI; Hastanın kendi değerlendirmesine dayalı bir ölçek olan BASFI, 10 ayrı aktivitenin hasta tarafından ne kadar kolay yapılabildiğine dayalı soruların 0-10 arasında bir skalada skorlanması ile elde olunmaktadır (Calin et al. 1994).

ASQoL; AS'li hastaların yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik, evet/hayır yanıt formatında, 18 soru içerir. Her bir maddenin cevabı toplanarak total skor elde edilir ve yüksek skorlar daha kötü bir yaşam kalitesine işaret eder (Doward et al. 2003).

Bu çalışmada, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğimizde RA ve aksiyel SpA gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda ultrasonografik ve klinik olarak entezopati sıklığını ve bu durumun hastalık aktivitesi ve fonksiyonel son durum ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS software (IBM SPSS statistics version 20.0) programı kullanıldı. Kantitatif değişkenler (klinik, laboratuvar ve US parametreleri) ortalama \pm SS (standart sapma) olarak verildi. Gruplar arasında tek değişken analizlerinde sürekli verileri değerlendirmek için Mann–Whitney U testi kullanıldı. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya aksiyel SpA tanılı 33 hasta, RA tanılı 21 hasta ve inflamatuvar romatizmal hastalığı olmayan sağlıklı 30 gönüllü, toplamda 84 kişi dahil edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SS) olarak verildi.

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında boy, kilo, VKİ açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.05$). RA ve aksiyel SpA grupları arasında da boy, kilo, VKİ açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaş göz önüne alındığında RA hastaları aksiyel SpA hastalarına göre, hasta grubu da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yaşlıydı (49.14 ± 10.95 , 41.58 ± 9.39 ; $p=0.01$). RA–kontrol ve aksiyel SpA-kontrol grupları arasında boy, kilo, VKİ açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Yaş ve cinsiyet arasında hasta-kontrol ve RA-aksiyel SpA grupları arasında istatistiksel olarak fark mevcuttu ($p<0.05$) RA hastalarında DAS 28 skorları ortalama ve SS'leri $3,19\pm 0,93$, HAQ skorları ortalama ve SS'leri $0,62\pm 0,39$ idi. AS hastalarında ise sırasıyla BASDAİ, BASFİ, ASQoL skorları ortalama ve SS'leri $2\pm 1,36$, $2,44\pm 1,99$ ve $6,39\pm 3,79$ olarak bulundu (Tablo 4.1).

Laboratuvar değerlendirilmesinde ise ESH, AKŞ, Hb (hemogloblin), WBC (beyaz kan hücresi), platelet (PLT) sayılarında gerek hasta- kontrol grubu arasında gerekse RA- aksiyel SpA hasta grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Sadece CRP seviyeleri aksiyel SpA ve RA hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 4.1).

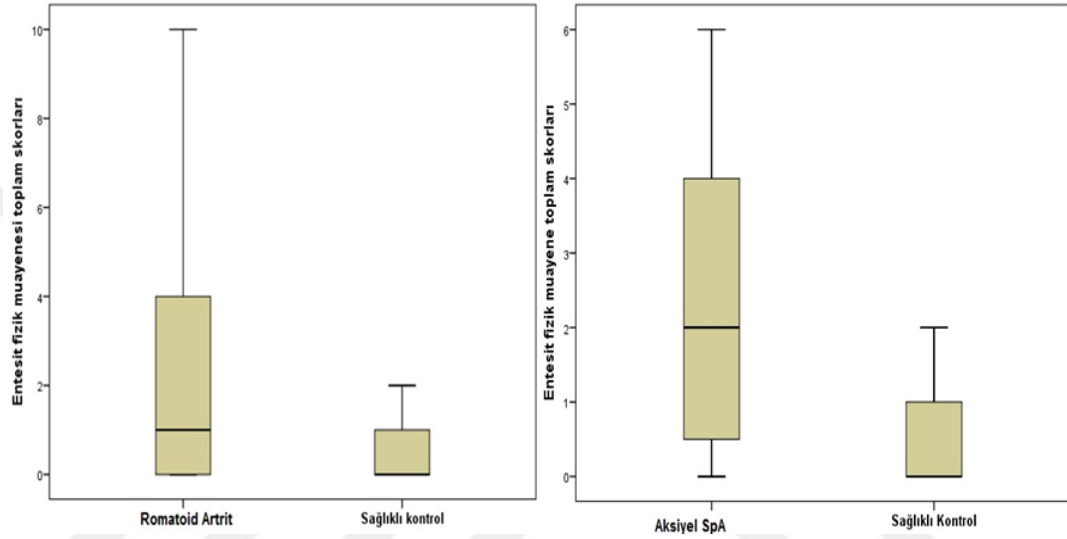
Tablo 4.1: Grupların klinik ve laboratuvar özellikleri

	Aksiyel SpA		Kontrol grubu				
	(n=33)	RA (n=21)	(n=30)	p1	p2	p3	p
		49.14 ±					
Yaş (yıl)	41.58 ± 9.39	10.95	44.13 ± 4.93	0.013	0.995	0.037	0.020
Cinsiyet(%E/K)	60/40	38/62	50/50	0.001	0.002	0.003	0.001
VKİ (kg/m²)	27.52 ± 3.95	27.18 ± 5.23	25.47 ± 3.65	0.582	0.076	0.275	0.192
Tanı süresi (yıl)	6.32 ± 5.97	7.29 ± 5.83	MD	0.301	MD	MD	0.301
VAS (0-10)	2.21 ± 1.99	2.57 ± 1.72	0.25 ± 0.44	0.446	0.001	0.001	0.001
DAS28	MD	3.19 ± 0.93	MD	MD	MD	MD	MD
BASDAİ	2 ± 1.36	MD	MD	MD	MD	MD	MD
BASFI	2.44 ± 1.99	MD	MD	MD	MD	MD	MD
HAQ	MD	0.62 ± 0.39	MD	MD	MD	MD	MD
ASQoL	6.39 ± 3.78	MD	MD	MD	MD	MD	MD
AKŞ	99 ± 11	100 ± 25	97 ± 13	0.238	0.588	0.764	0.531
CRP	9.50 ± 11.85	10.53 ± 9.71	2.82 ± 1.78	0.615	0.003	0.001	0.271
ESH (mm/saat)	22 ± 15	26 ± 12	20 ± 7	0.110	0.538	0.179	0.212
RF							
(%pozitiflik)	MD	52	MD	MD	MD	MD	MD
Anti CCP							
(%pozitiflik)	MD	61	MD	MD	MD	MD	MD
Hb (gr/dl)	13.52 ± 1.49	12.11 ± 1.44	12.96 ± 0.74	0.797	0.095	0.098	0.179
WBC	8.17 ± 1.83	8.21 ± 2.46	7.86 ± 1.54	0.950	0.601	0.667	0.8860
Plt	295 ± 74	266 ± 60	248 ± 77	0.198	0.091	0.667	0.185

***p1:** Aksiyel SpA vs RA, **p2:** Aksiyel SpA vs kontrol, **p3:** RA vs kontrol, **p:** tüm gruplar arası

** **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **Anti CCP:** Siklik sitrulline peptid, **ASQoL:** AS quality of life questionnaire, **BASDAİ:** Bath AS disease activity index, **BASFI:** Bath AS Functional index, **CRP:** C reaktif protein, **DAS 28:** Hastalık aktivite indeksi, **ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı, **HAQ:** Health assessment questionnaire, **Hb:** Hemoglobin, **MD:** Mevcut değil, **Plt:** Platelet, **RF:** Romatoid Faktör, **VKİ:** Vücut kitle indeksi, **WBC:** White blood cell,

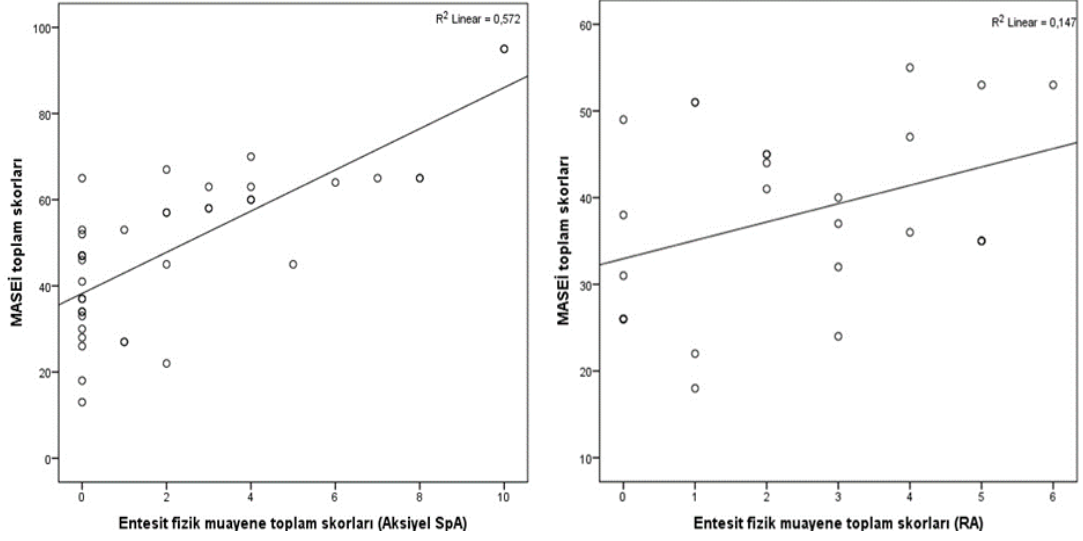
Entesit fizik muayenesi total skorları göz önünde alındığında tüm hasta grubunda ort ve SS 'ları 1.57 ± 2.24 , aksiyel SpA grubunda 1.97 ± 2.68 , RA grubunda 2.43 ± 1.80 , kontrol grubunda 0.23 ± 0.12 idi. Aksiyel SpA grubu ile RA grubu arasında entesit fizik muayenesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p= 0.123$). Aksiyel SpA-kontrol, RA-kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.001$, $p= 0.001$) (Grafik 4.1).



Grafik 4.1: Aksiyel SpA ve RA hastaları ile kontrol grubunun entesit fizik muayene toplam skorlarını karşılaştıran grafik

Toplamda 6 entesit bölgesi MASEİ indeksi ile değerlendirildi.

Aksiyel SpA hastalarındaki 6 entesit bölgesinin fizik muayene skorları sonucu ile 6 entesit bölgesinin MASEİ skorları arasında korelasyona bakıldığında korelasyon seviyesi ileri derecede pozitif olarak bulundu ($r=0.421$, $p=0.0001$). **RA hastalarında** ise sonucu 6 entesit bölgesinin fizik muayene skorları ile MASEİ skorları arasında hafif derece korelasyon bulundu ($r=0.218$, $p=0.029$) (Grafik 4.2).



Grafik 4.2: Aksiyel SpA ve RA hastalarının MASEİ toplam skorları ile entesit fizik muayene toplam skorlarını karşılaştıran grafik

Grupların ultrasonografik ölçümlerinin klinik ve laboratuvar parametreleriyle karşılaştırılması:

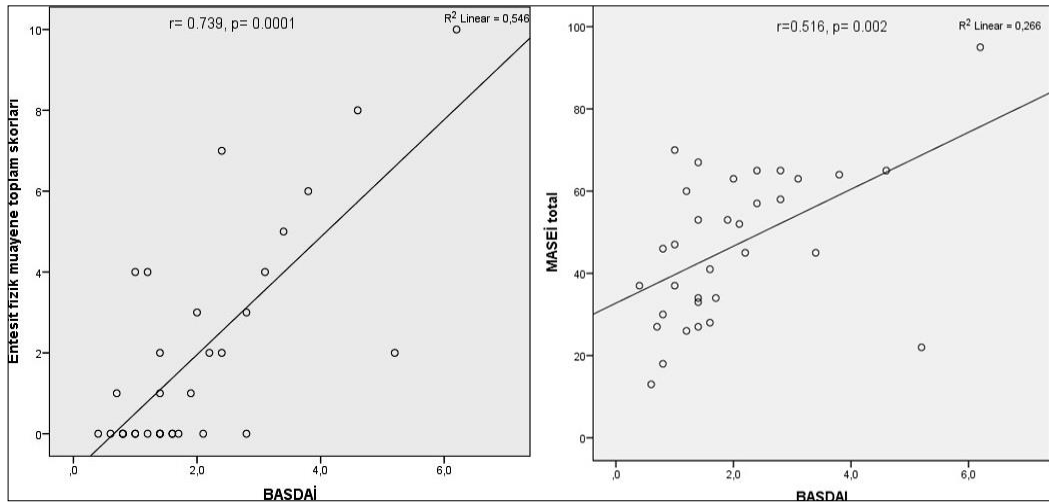
MASEİ indeksine göre quadriseps tendon entesiti ve distal patellar ligament entesitinde aksiyel SpA ve RA grubu arasında anlamlı fark gözlenemedi. Onun dışındaki tüm MASEİ entesit noktalarında ultrasonografik olarak aksiyel SpA hastaları istatistiksel olarak daha yüksek entesit skoruna sahipti (Tablo 4.2). Hem aksiyel SpA hem de RA grubu kontrol grubuna göre tüm MASEİ entesit noktalarında ultrasonografik olarak daha fazla entesit skoruna sahipti ($p=0.000$)(Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Grupların MASEİ skorları.

	Aksiyel SpA (n=33)	RA (n=21)	Kontrol (n=30)	p1	p2	p3	p
MASEİ1	3.66 ± 2.10	2.86 ± 1.54	0.60 ± 0.94	0.041	0.000	0.000	0.000
MASEİ2	5.24 ± 1.97	4.29 ± 1.65	1.00 ± 1.58	0.050	0.000	0.000	0.000
MASEİ3	3.36 ± 2.43	3.05 ± 1.65	1.35 ± 1.42	0.993	0.000	0.000	0.001
MASEİ4	2.91 ± 2.17	2.24 ± 1.61	0.10 ± 0.38	0.044	0.000	0.000	0.000
MASEİ5	4.23 ± 2.46	4.24 ± 1.62	1.15 ± 1.30	0.652	0.000	0.000	0.000
MASEİ6	3.84 ± 1.75	2.90 ± 1.84	0.55 ± 0.65	0.014	0.000	0.000	0.000
MASEİ TOPLAM	46.67 ± 18.35	39.14 ± 10.78	9.00 ± 4.10	0.048	0.000	0.000	0.000

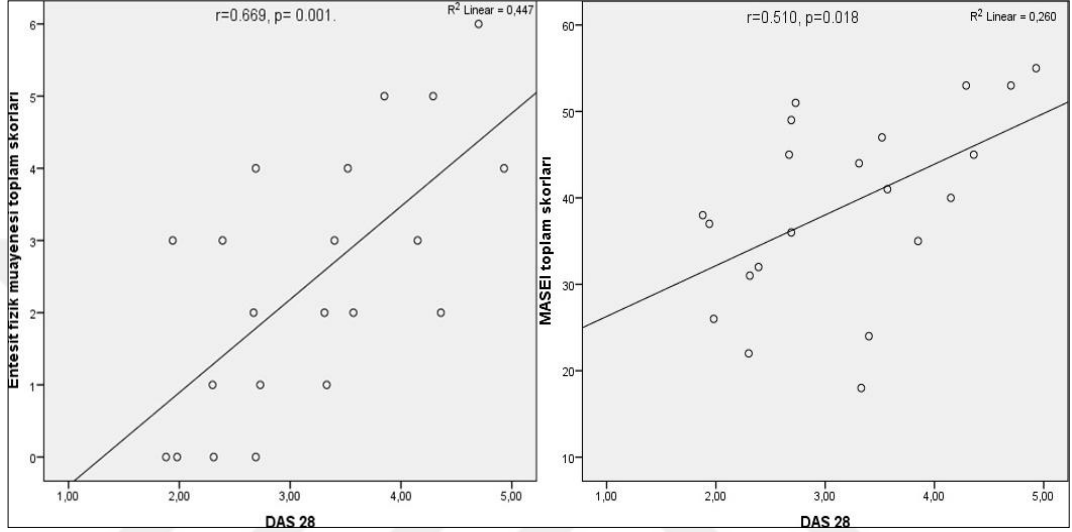
***p1**: Aksiyel SpA vs RA, **p2**: Aksiyel SpA vs kontrol, **p3**: RA vs kontrol, **p**: tüm gruplar arası
** **MASEİ**: Madrid Sonografik Entesit indeksi. **MASEİ1**: Plantar aponevroz entesiti, **MASEİ2**: Aşil tendon entesiti, **MASEİ3**: Distal patellar ligament entesiti **MASEİ4**: Proksimal patellar ligament entesiti **MASEİ5**: Quadriseps tendon entesiti **MASEİ6**: Triseps tendon entesiti.

Aksiyel SpA hasta grubunda BASDAI skorları ile entesit fizik muayene toplam skorları ve MASEİ toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki tespit edildi ($r = 0.739$, $p = 0.0001$, $r = 0.516$, $p = 0.002$) (Grafik 4.3).



Grafik 4.3: Aksiyel SpA hasta grubunda entesit fizik muayenesi toplam skorları, MASEİ toplam skorları ve BASDAI skorları arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

RA hasta grubunda DAS 28 skorları ile entesit fizik muayenesi toplam skorları ve MASEİ toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi ($r=0.669, p=0.001$; $r=0.510, p=0.018$) (Grafik 4.4).



Grafik 4.4: RA hasta grubunda entesit fizik muayenesi toplam skorları, MASEİ toplam skorları ve DAS 28 arasındaki ilişkiyi gösteren grafik

VAS ile entesit fizik muayene toplam, MASEİ toplam skorları arasında istatistik olarak orta derece güçlü bir ilişki tespit edildi ($r=0.634, p=0.000$; $r=0.493, p=0.004$).

Laboratuvar incelemesinde; CRP, ESR, AKŞ, Hb; WBC, Plt sayıları ile entesit fizik muayene skorları arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p<0.05$). CRP, ESR, AKŞ, Hb, WBC, Plt sayıları ile MASEİ skorları arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ($p<0.05$).

Grupların ultrasonografik ölçümlerinin fonksiyonel ölçekler ve günlük yaşam parametreleriyle karşılaştırılması:

Aksiyel SpA hastalarının fonksiyonel değerlendirilmesinde BASFI, yaşam kalitesi değerlendirilmesinde ASQoL indeksi kullanılmıştır.

Yapılan istatistik incelemede **BASFI** toplam skorları ile MASEİ toplam skorları arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0.536$, $p= 0.001$). MASEİ alt gruplarına bakıldığında MASEİ3, MASEİ5, MASEİ6 skorlarının istatistik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$; MASEİ 3: Distal patellar ligament entesiti, MASEİ5: Kuadriseps tendon entesiti, MASEİ6: Triseps tendon entesiti).

Yapılan istatistik incelemede **ASQoL** toplam skorları ile MASEİ toplam skorları arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0.466$, $p=0.006$). MASEİ alt gruplarına bakıldığında MASEİ 3, MASEİ 4 skorlarının istatistik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$; MASEİ3: Distal patellar ligament entesiti MASEİ4: Proksimal patellar ligament entesiti, MASEİ5: Kuadriseps tendon entesiti).

Yapılan istatistik incelemede **BASFI** toplam skorları ile entesit için fizik muayene toplam skorları arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0.568$, $p= 0.001$). Entesit alt gruplarına bakıldığında MASEİ3, MASEİ4, MASEİ6. skorlarının istatistik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$; MASEİ3 : Distal patellar ligament entesiti, MASEİ4: Proksimal patellar ligament, MASEİ6: Triseps tendon entesiti).

Yapılan istatistik incelemede **ASQoL** toplam skorları ile entesit için fizik muayene toplam skorları arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0.581$, $p=0.001$). Entesit için fizik muayene alt gruplarına bakıldığında MASEİ3, MASEİ4, MASEİ6 skorlarının istatistik olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$; MASEİ3: Distal patellar ligament entesiti, MASEİ4: Proksimal patellar ligament, MASEİ6: Triseps tendon entesiti).

RA hastalarının yaşam kalitesi değerlendirilmesinde HAQ indeksi kullanılmıştır.Yapılan istatistik incelemede **HAQ** toplam skorları ile MASEİ toplam skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=0.213$, $p=0.065$).

Yapılan istatistik incelemede **HAQ** toplam skorları ile entesit için fizik muayene toplam skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=0.254$, $p=0.087$).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

AS, omurga ve sakroiliak eklemlerin kronik inflamatuvar hastalığıdır. Klinik olarak aksiyal ve periferik eklem tutulumu yanında ekstraartiküler tutulum ve entezitlerle karşımıza çıkar. Entezit tendonun kemiğe yapışma yerindeki inflamatuvar reaksiyon sonucu oluşur, SpA'lerin ana patofizyolojik ve klinik özelliğidir (McGonagle D et al. 1998, Olivieri et al. 2003). SpA'larda entezit görülme sıklığı %13-60 arasında değişmektedir. Alt ekstremitte entezleri üst ekstremitte entezlerinden daha sık tutulmaktadır. Alt ekstremitte tutulumunun daha çok olmasının sebebi, mekanik strese daha fazla maruz kalmasıdır. Mekanik stresin en fazla olduğu yerler olan aşil tendonu ve plantar fasya en sık tutulan bölgelerdir (McGonagle et al. 2008).

RA genellikle elin küçük eklem ve tendonlarını etkileyen progresif poliartritle karakterize bir kronik inflamatuvar hastalıktır ve deformitelere neden olabilir (Fuchs et al. 1997, Gordon et al. 1998, Fuchset al. 1997). Patogenezi sinovit ağırlıklı bir hastalık olmasına rağmen RA hastalık spektrumu içinde entezit varlığını gösteren çalışma sayısı az değildir (Frediani et al. 2002, Helliwelland Porter 2007, Ibrahim et al. 2011). Periferik tutulumlu SpA hastalarında entezit görülme sıklığı daha fazla olacağından çalışmamız, sadece aksiyel SpA hastalarına yönelik olmuştur. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu kullanılarak entezit sıklığı tespit edilmiştir. Çalışmamız klinik ve US temelli bir çalışma olup, klinik olarak entezlerin fizik muayenesi yapılmış, ultrasonografik olarak ise 6 bölgenin US muayenesinin yapıldığı MASEI değerlendirmesi kullanılmıştır.

Entezitte tipik klinik bulgu istirahat ile ortaya çıkıp, hareketle azalan ağrı ve hareket kısıtlılığıdır. Ancak tamamen asemptomatik olup sadece US gibi görüntüleme metodları ile saptanabilir. Fizik muayenede palpasyon ve basınç uygulanması ile ağrı, hassasiyet ve entez bölgelerinde şişlik başlıca bulgulardır (McGonagle et al. 2008). Çalışmamızda ise tüm hastalar için toplamda 6 entez bölgesinin (kalkeneussuperior ve inferioru, tibial tüberositas, patellanın superior ve inferior bölümü, olekranon

tuberositası) iki taraflı olarak fizik muayenesi yapıldı. Entezit varlığı ve yokluğu olarak kaydedildi. Ardından toplam entezit skoru (0-12) hesaplandı. Çalışmamızda entezit fizik muayenesi sonuçları bizim için şaşırtıcı olmuştur. Şöyle ki; hem aksiyel SpA hem de RA hastalarında kontrol grubuna göre fizik muayenede anlamlı bir entezit bulgusu tespit edilmiş olup RA ve aksiyel SpA hasta grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Hatta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da, RA hastalarında aksiyel SpA hastalarına göre fizik muayenede daha fazla entezit bulgusu tespit edilmiştir. Aksiyel SpA patogenezinde entezlerin patogeneze olan katkısını düşündüğümüzde bu şaşırtıcı bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Aslında bu noktaların fizik muayenesinin aynı zamanda fibromiyalji hastalarında hassas noktalara yakın olduğu ve RA gibi kronik zeminde ve ağrı temelli hastalıklarda hassas olarak değerlendirilebileceği gerçeğini unutmamız gerekir. Erken evrede karşılaştığımız bu sonuç bile entezit verifikasyonu için US gibi daha ileri metodlara ihtiyaç olduğu ve sadece fizik muayeneye güvenilemeyeceğini göstermektedir.

AS hastalarında ağrı şiddeti (VAS skoru) ile entezit şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Farklı entezit indekslerinin kullanıldığı bu çalışmalarda sonuçlar da farklılıklar göstermekte ve bir kısmı entezit şiddeti ile ağrı şiddeti arasında korelasyon olmadığını belirtmektedir (Kaya ve ark. 2007, Turan ve ark. 2009, Laatis et al. 2010). Çalışmamızda ise entezit varlığı ile ağrı şiddeti arasında pozitif yönde bir anlamlı ilişki bulunmuştur. Entezit indeksi ile ağrının ilişkili olması, entezit şiddetinin AS hastalarında hastalık aktivitesinin değerlendirmesinde ek fayda sağlayacağı düşündürmektedir.

Entezitin klinik pratikte tanısı zordur. Periferik entezit tanısında kullanılan görüntüleme metodları KR, US, MRG'dir. Radyografik olarak insersiyon bölgesinde osteopeni, kemik korteksinde düzensizlik, erozyon, yumuşak doku kalsifikasyonu ve yeni kemik oluşumu görülebilir. Ancak bu bulgular geç evrede ortaya çıkar ve mekanik/dejeneratif hastalıklarda da benzer bulgular olabilir (D'Agostino and Olivieri 2006). Ayrıca radyografi inflamasyon ve yumuşak doku değişikliklerini göstermemektedir (McGonagle and Benjamin 2008). Bu nedenle günümüzde kas-iskelet sistemindeki inflamatuvar süreçleri değerlendirmede daha sensitif yöntemler

olan US ve MRG daha yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG’de entezitin tipik görünümü enteze komşu kemikte diffüz ödem, eklem kapsülü dışındaki yumuşak dokularda inflamatuvar değişiklikler, ligament ve bursalarda artmış kontrast tutulumudur (McGonagle and Benjamin 2008, D’Agostino and Olivieri 2006). Hem MRG hem de US enteziti gayet iyi göstermekle birlikte MRG’nin pahalı bir tetkik olması, kolay ulaşılabilir olmaması, hasta açısından zahmetli olması ve aynı anda birçok entez bölgesini değerlendirememesi kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle US hem klinik pratikte hem de araştırmalarda entezit değerlendirmede tercih edilen görüntüleme tekniği olmuştur (Eder et al. 2012). SpA hastalarında entezitin US bulguları; artmış fasya ve tendon kalınlığı, fibriller ayrılma, tendon içi ödem, bursit ve farklı power doppler (PD) sinyalıdır. Geç evrelerde, entezeal kalsifikasyon, entezofit, kemik erozyonu, entezis bölgelerinde kortikal değişiklikleridir (D’Agostino et al. 2003, D’Agostino et al. 2009, de Miguel et al. 2009) D’agostino ve ark. (2003) Doppler US ile vasküler entezitin tespitinin AS tanısı için çok iyi duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu rapor etmişlerdir (D’Agostino et al. 2003.). Ancak görüntüleme yöntemlerine takipte ve klinik çalışmalarda her zaman pratik olmamakta ve kolay ulaşılabilir olmamaktadır. Bu nedenle AS’li hastaların değerlendirilmelerinde birçok noninvaziv ve pratik entezit indeksleri geliştirilmiştir (Mander et al. 1987, Heuft-Dorenbosch et al. 2003, Kaya ve ark. 2007). Bu amaçla çalışmamızda kullanılan skorlama sistemi MASEI’dir. Bu sistemde hem gri skalada inceleme yapılır, hem de PD sinyaline bakılır. Ayrıca bu metotta üst ekstremitelerde entezitlerden triseps tendonunun olekranona yapıştığı bölge de değerlendirilir (Eder et al. 2012). Bu metodlar SpA’lerin erken tanısı, sınıflandırılması ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir. Bu skorlama sistemlerinde, hem klinik olarak sık tutulan bölgeler olduğu hem de USG ile kolay ulaşılabilirdiği için alt ekstremitelerde entezitleri seçilmiştir.

Aksiyel SpA, RA ve sağlıklı kontrolleri dahil ettiğimiz bu çalışmamızda MASEI toplam skorlarını hem RA hem de aksiyel SpA gruplarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulduk. MASEI toplam skorları aksiyel SpA grubunda RA’ya göre daha yüksekti. Entezit fizik muayenesinde entezit bulgusunun RA’lı hastalarda daha fazla olmasının yanıltıcı özelliğini ultrasonografik değerlendirmede tespit etmiş olduk. Çalışmamız bize MASEI toplam skorları ile sınırlı kalmayıp 6 bölgede

ultrasonografik sonuçlarını her iki hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu içinde değerlendirme fırsatı vermiştir. Alt grup analizlerine bakıldığında aksiyel SpA ve RA grupları arasında MASEİ 3,4,5 skorları açısından farklılık bulunmamıştır. Bulgulardan çıkarabileceğimiz önemli sonuç; diz bölgesi entezisinin nonspesifik olduğu fakat aşıl tendonu, plantar fasya ve olekrenon entezisinin aksiyel SpA hastaları için daha spesifik bir entez bölgesi olduğudur.

AS'de hastalık aktivitesini değerlendirmede en yaygın kullanılan ölçek BASDAI'dir (Garrett et al. 1994). Yapılan çalışmalarda çeşitli entezit indeksleriyle değerlendirilen entezit şiddeti ile BASDAI arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Kaya ve ark. 2007, Sivas et al. 2009, Turan ve ark. 2009, Laatis et al. 2010). BASDAI'nin 4. sorusu entezitle ilgilidir ve bazı çalışmalarda toplam skorun yanı sıra, bu soru ile entezit şiddeti arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Maksymowych ve ark. (2009) bu soru ile entezit şiddeti arasında anlamlı ilişki bulurken, Kaya ve ark. (2007) korelasyon saptamamışlardır. Turan ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada entezit skoru ile BASDAI arasında korelasyon bulunamamış, ancak bu çalışmada bizim ve diğer çalışmalardan farklı olarak sadece AS hastaları değil, diğer SpA hastalar da değerlendirilmiştir. Ayrıca Laatis et al. (2012) 76 AS tanılı hastada yaptıkları çalışmada entezit skorları ile BASDAI skorları arasında anlamlı derecede korelasyon saptamışlardır. Benzer şekilde Carneiro et al. (2013) Brezilya'da AS dışında diğer SpA tiplerinin de bulunduğu 1505 hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada entezit skorları yüksek olan hastalarda ortalama BASDAI skorlarını daha yüksek saptamışlardır. Çalışmamızda benzer çalışmalar gibi BASDAI ile entezit skorları ile ileri derecede anlamlı ilişki bulduk. MASEI skorlama sistemine bakıldığında toplam skora etki akut ve kronik değişikliklerden oluştuğunu görmekteyiz. Akut değişiklik olarak PD sinyali, bursit varlığı, kronik değişiklikler olarak da kalınlık artışı, yapı değişikliği, erozyon ve kalsifikasyon varlığı gelmektedir. Toplam skorlar üzerindeki parametrelerin ağırlığına bakıldığında akut ve kronik değişikliklerin eşdeğer olduğu, bir diğer deyişle MASEI skorlarının hastalık aktivitesi yüksek olan ve hastalık yaşı yüksek olan AS hastalarında fazla olmasını beklememiz doğal olacaktır.

BASFİ AS'de fonksiyonel kapasitenin değerlendirildiği parametrelerden biridir. Literatürde entezit şiddeti ile BASFİ skorları arasındaki doğru orantılı ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (Maksymowych et al. 2009, Sivas et al. 2009, Laatis et al. 2010). Bunlardan farklı olarak Kaya ve ark. (2007) entezit indeksi ile BASFİ arasında korelasyon saptamamışlardır. Bizim çalışmamızın sonuçları ise, yüksek entezit indeksi olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin daha çok kısıtlandığını göstermektedir. AS hastalarında hastalığın aktif olması fonksiyonel kapasitede kısıtlanmaya da neden olur, entezit şiddetinin de BASFİ ile korele olması, entezit indeksinin hastalık aktivitesini yansıtmada güvenilir bir parametre olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda entezit indeksi sadece aktif hastalıkta değil, MASEI indeksinde parametrelerin içeriği gereği (erozyon, kalsifikasyon, yapısal değişiklikler gibi) kronik hastalıkta da artış beklenir. Nitekim aksiyel SpA hastalarımızda BASFİ ile entezit şiddetinin korele olması birçok nedeni olabileceğini düşünmekteyiz.

Entezite bağlı ağrılar fiziksel fonksiyonu bozarak AS'li hastaların günlük aktivitesini olumsuz etkileyebilir (Laatis et al. 2010). Carneiro et al. (2013) Brezilya'da 1505 hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada enteziti olan hastalarda ortalama ASQoL skorları daha yüksek bulunmuştur (Carneiro et al. 2013). Laatis et al. (2012) yaptıkları çalışmada 76 AS'li hastada değerlendirilen yaşam kalitesi ölçekleri ile entezitleri değerlendiren ölçekler arasında korelasyon saptamışlardır (Laatis A, Amine B, Yacoub YI, Hajjaj-Hassouni N. Enthesitis and its relationships with disease parameters in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012;32:723-7). Aynı zamanda Zahiroglu ve ark. (2012) yaşları 18 -65 arasında değişen hastalarda Kanada entezit indeksi ile VAS-istirahat ve VAS-aktivite skorları arasında korelasyon saptamışlardır. (Zahiroglu et al. 2012). Çalışmamızın sonuçları da bu literatür bilgileriyle uyumlu gözükmektedir. Ultrasonografik entezit şiddetinin hem hastalık aktivitesi, hem fonksiyonel son durum bozulma ortaya çıkarmış olması, günlük yaşam kalitesinin olumsuz etkilemesi olağan bir bulgu olarak karşımıza çıkıyor.

RA hastalarında ultrasonografik olarak entezit değerlendirmesi yapan çalışma sayısı oldukça azdır. Bu çalışmalardan bazılarında US değerlendirmesi ayrıca, klinik olarak entezit olmamasına rağmen sağlıklı kontrollere göre RA'lı hastalarda entez

anormalliklerinin sıklığının artmış olduğunu göstermiştir. (D'Agostino et al. 2003, Genc ve ark. 2005). Ultrasonografik çalışma olmayan fakat RA hastalarında entezal anormalliklerin olduğunu bildiren çalışmalarda mevcuttur. Resnick and Niwayama ve ark. (1983) çalışmasında seronegatif SpA hastalarından daha az olmak koşuluyla RA hastalarında da entezal inflamuar değişikliklere rastladıklarını bildirmişlerdir. Fakat Shaibani ve ark. (1993) ise RA hastalarında kontrollere göre entezit sıklığında artış saptamadıklarını bildirmişlerdir. Fakat daha önce de bahsedildiği üzere bu çalışmalarda entezit değerlendirilmesi daha çok radyografi ve klinik muayene üzerinden yapılmış olup, yumuşak doku değişiklikler ve PD sinyali gibi aktif hastalık parametreleri değerlendirilmemiştir.

RA hastalarının entezlerinde daha önce yapılmış US çalışmalarının bulgularını teyit eden önemli anormallikler tespit ettik (D'Agostino et al. 2003, Falsetti 2003, Genc ve ark. 2003). Bu çalışmalarda çalışmamızda farklı Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System (GUESS) indeksi kullanılmıştır. Bu sistemin çalışmamızda kullandığımız MASEI skorlama sisteminden en önemli farkı, olekranon bölgesinin değerlendirilmemiş olması ve PD sinyali gibi aktif hastalıkta pozitif olabilecek bir parametrenin bulunmamasıdır. Genç ve ark. (2003) çalışmasında da toplam entezit skorları arasında RA ve AS hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu çalışmada, aşil tendonu enteziti AS hastalarında RA 'ya göre daha sık gözlenmiştir. Bu bulguda çalışmamızın sonuçlarıyla paraleldir.

Biz çalışmamızda hem RA hem de aksiyel SpA gruplarında hastalık aktiviteleri ile entezit şiddeti arasında ilişki bulduk. Genç ve ark. (2003) çalışmalarında entezit şiddetinin hastalık aktivitesi ile paralel olmaması daha çok çalışma dizaynlarından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Şöyle ki; MASEI skorlamasında PD sinyalinin varlığı 3 puan olarak değerlendirilip 6 bölge için değerlendirildiğinde toplam skoru oldukça fazla etkilemektedir. Hastalık aktivitesi ile entezit şiddetinin ilişkili olmaması, benzer çalışmalarda kullanılan ultrasonografik entezit indekslerinin PD sinyalini değerlendirilmemesinden kaynaklanmaktadır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız hem AS hastalarında hem RA hastalarında entezit değerlendirmesi konusunda daha objektif veriler sunmaktadır.

Entezit çalışmalarında daha çok SpA hasta grupları üzerine yoğunlaştığını, diğer inflamatuvar romatizmal hastalıkların ihmal edildiği gözükmektedir. Çalışmamızda hastalıklı kontrol grubu olarak seçtiğimiz RA grubunda ultrasonografik entezit sıklık ve şiddeti bize şaşırtıcı sonuçlar vermiştir. Literatürde ihmal edilmiş bir konu olarak RA hastalarında entezeal anormalliklerin sanıldığından daha sık olduğunu tespit ettik. RA hastalarında eklem dışı kas iskelet sistemi tutulumlarının sadece tenesinovit boyutunda değil entezit açısından dikkat edilmesi gerektiği fikrindeyiz. Dahası hastalık aktivite indekslerinin, sadece artrite odaklanmaması, entezit ve diğer eklem dışı kas iskelet sistemi bulgularının da dahil edilmesinin daha objektif sonuçlar doğuracağı kanısındayız.

Çalışmamızı esas güçlü kılan ve orijinal olmasını sağlayan özellikleri; US ile yapılan entezit değerlendirilmesinin oldukça kapsamlı yapılması, sadece radyografik değerlendirmeye bağlı kalınmamasıdır. US ile yapılan değerlendirmede; entezofit, kalsifikasyon varlığı, tendon yapısı gibi özelliklerin yanında PD sinyali gibi aktif lezyon durumunda oluşan özelliklerin kullanılması avantajımızdır. Literatürden elde ettiğimiz bilgilere göre çalışmamız aksiyel SpA hastalarını RA ve sağlıklı kontrollerle entezit açısından karşılaştırırken bu kadar ayrıntılı ultrasonografiki klinik ve fonksiyonel değerlendirme yapan nadir çalışmalardandır.

Çalışmamızın kesitsel olması ve küçük bir popülasyon büyüklüğünden oluşması önemli kısıtlılıklarıdır. Ancak sonuçları tartışmaya değerdir.

KAYNAKLAR

Ahmedi K, Wilson C, Tiwana H, et al. Antibodies to Klebsiella pneumoniae lipopolysaccharide in patients with ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol 1998;37:1330-3.

AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003:1205-10

Akkoc Y et al. Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. Rheumatol Int. 2005; 25(4):28028-4

Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Arthritis Rheum. 2008;59(10):1371-77.

Amor B, Santos RS, Nahal R et al. Predictive factors for the long term outcome of spondylo arthropathies. J Rheumatol 1994; 21:1883-1887

Amy S. Kehl, Maripat Corr, and Michael H. Weisman Enthesitis New Insights Into
Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment ARTHRITIS &
RHEUMATOLOGY

Anderson RJ. Rheumatoid Arthritis, Clinical Features and Laboratory. In: Schumacher
RH, eds. Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, Atlanta, 1993:
90-95

Ann Rheum Dis 2009;68:ii1-ii44 doi:10.1136/ard.2008.104018

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

Athanasou NA, Quinn J. Immunocytochemical analysis of human synovial lining
cells: phenotypic relation to othermarrow derived cells. Annals of the Rheumatic
Diseases 1991; 50: 311-5.

B. Frediani, P. Falsetti, L. Storri et al., "Ultrasound and clinical evaluation of
quadricipital tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid
arthritis," Clinical Rheumatology, vol. 21, no. 4, pp. 294–298, 2002.

Benjamin M, Rufai A, Ralphs JR. The mechanism of formation of bony spurs
(enthesophytes) in the Achilles tendon. Arthritis Rheum 2000;43:576–83.

Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *AnnIntern Med* 1997; 127:621-629

Black R A, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour necrosis factor-R from cells. *Nature* 1997;385:729-733.

Bodur H, Ataman Ş, Buğdayıcı DS, Rezvani A et al. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. *Rheumato Int* 2012 Jan; 32(1):169-176.

Brandt J, Listing J, Haibel H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheum* 2005;44:342-348.

Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet* 2002;359:1187-1193.

Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:316-320.

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;62:817-824.

Braun J. V, Van Den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum dis* 2011;70: 896-904.

Bresnihan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol* 1999; 26:717-9.

Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HLA-27. *Lancet* 1973;1:904-7.

Brooks P. Slow acting anti rheumatic drugs and cytotoxic agents. In: Schumacher HR, ed. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Atlanta: Arthritis Foundation; 1993. p303-6

Brown FE, Brown ML. Long-term results after tenosynovectomy to treat the rheumatoid hand. *J Hand Surg* 1988;13:704-8.

Burmester GR, Stuhlmuller B, Keyszer G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid arthritis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum* 1997;40:5-18.

Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *The Lancet* 1999;354:1687-90.

Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.

Calin A, Kennedy LG, Edmunds L, Will R. Familial versus sporadic ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1993;36(5):676-81.

Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977; 237:2613-2614

Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/ 2014-205322 [Epub ahead of print]

Carneiro S, Bortoluzzo A, Gonçalves C, Silva JA, Ximenes AC, Bértolo M, Ribeiro SL, Keiserman M, Skare T, Menin R, Azevedo V, Vieira W, Albuquerque E, Bianchi W, Bonfiglioli R, Campanholo C, Carvalho HM, Costa Id, Duarte A, Kohem C, Leite N, Lima SA, Meirelles ES, Pereira IA, Pinheiro MM, Polito E, Resende GG, Rocha FA, Santiago MB, Sauma Mde F, Valim V, Sampaio-Barros PD. Effect of enthesitis on 1505 Brazilian patients with spondyloarthritis. *J Rheumatol.* 2013 Oct;40(10):1719-25. doi: 10.3899/jrheum.121145. Epub 2013 Jul 15.

D'Agostino MA, Aegerter P, Jousse-Joulin S, et al. How to evaluate and improve the reliability of power Doppler ultrasonography for assessing enthesitis in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61:61–69.

D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Clin Rheumatol* 2006; 20; 473-86.

D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, et al. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum* 2003 48(2): 523-33.

Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3230-3236. iix.

Davis JC. Ankylosing Spondylitis In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* Lippincott Williams and Wilkins P. 2005 p.1319-1333.

Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheum* 2004,18:31-45.

De Keyser F, et al. Gut inflammation and spondylo arthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4: 525-532

de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, et al. Validity of enthesis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:169–174.

Dilsen N: Romatoid Artrit: Klinik Romatoloji. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 86-112, 1996.

Doğanavşargil E. Spondilartritler. Karaaslan Y (Editör). Klinik Romatoloji. Ankara: Hekimler yayın birliği, 1996:s.175-97

Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl III); 40-50.

Dougados M. Treatment of spondyloarthropathies. Recent advances and prospects in 2001. *Joint Bone Spine* 2001; 68:557-563.,25

Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):20-6.

Dvis JC, Webb A, Lund S, Sack K, Result from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. *Art Rheum* 2004;51:302-104

Eder L, Barzilai M, Peled N, et al. The use of ultrasound for the assessment of enthesitis

in patients with spondyloarthritis. Clin Radiol 2012: 1-5.

Edmonds JP: Rheumatoid arthritis, In; Clinical rheumatology. Edited by Howe HS.
Singapore, National Arthritis Foundation, 1997, pp.54-111

El Maghraoui. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Joint Bone
Spine 2005; 72:496-502

Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds).
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Günes Kitabevi Ltd. Sti, Ankara, 2000; 1549-
76.

Erken E. Ankilozan Spondilit. Tuna N (Editör). Romatizmal hastalıklar 3. baskı.
Ankara: Hacettepe-TAŞ kitapçılık Ltd Şti.; 1994,s.371-86.

Falsetti P, Frediani B, Fioravanti A, Acciai C, Baldi F, et al. (2003) Sonographic study
of calcaneal entheses in erosive osteoarthritis, nodal osteoarthritis, rheumatoid
arthritis and psoriatic arthritis. Scand J Rheumatol 32: 229–234.

Firestein GS. Invasive fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis. Passive
responders or transformed aggressors. Arthritis Rheum 1996;39:1781-90.

Frediani B, Falsetti P, Storri L, Allegri A, Bisogno S, Baldi F, et al. Ultrasound and

clinical evaluation of quadriceps tendon enthesitis in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2002;21(4):294–8.

Fuchs HA, Sergent JS. Rheumatoid arthritis. The clinical picture. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:1041–70

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy L, Whitlelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286–91

Genc H, Cakit BD, Tuncbilek I, Erdem HR (2005) Ultrasonographic evaluation of tendons and enthesal sites in rheumatoid arthritis: comparison with ankylosing spondylitis and healthy subjects. *Clin Rheumatol* 24: 272–277.

Gleb Slobodin, MD, Michael Rozenbaum, MD, Nina Boulman, MD, Itzhak Rosner, MD. Varied presentations of enthesopathy. 0049-0172/07/\$-see front matter © 2007 Elsevier Inc *Semin Arthritis Rheum* 37:119-126

Goodson N, Farragher TM, Symmons D. Rheumatoid Factor, Smoking, and Disease Severity: Associations with Mortality in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2008;35;945-9.

Gordon DA, Hastings DE, Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC,

Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology. Third ed, Spain, Mosby, 765-80, 2003.

Gordon DA, Hastings DE. Rheumatoid arthritis. Clinical features of early, progressive and late disease. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998: 5,3.1–3.14.

Gorman JD, Sack, K E, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor α . N Engl J Med 2002;346:1349-1356.

Gögüs F. Romatoid Artrit Klinik ve Laboratuvar Bulguları. In; Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi, Eds; Göksoy T, Yüce yayım, 2002, s;436-449

Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003:1153-9.

Harris ED: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis, In;Textbook of Rheumatology. Edited by Kelley WN, Harris ED, Ruddy S. Philadelphia, WB Saunders 1993, pp: 833- 873

Harris ED. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of Rheumatology. WB Saunders, 1993;

833-73.

Haslock I. Ankylosing spondylitis: Management. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Third edition rheumatology vol. 2, Edinburg: Mosby, Elsevier Limited, 2003:p.1211-24.

Helliwell PS, Porter G, group Cs. Sensitivity and specificity of plain radiographic features of peripheral enthesopathy at major sites in psoriatic arthritis. *Skelet Radiol.* 2007;36(11):1061–6.

Heuft-Dorenbosch L1, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, Dougados M, van der Heijde D. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Feb;62(2):127-32.

Ibrahim GH, Groves C, Chandramohan M, Valle R, Beltran A, Reyes B, et al. Clinical and ultrasound validation of the Leeds Enthesitis Index in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *ISRN Rheumatol.* 2011;731917:5.

Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthrit Rheum* 2008; 58:3402-3412.

Iwona Sudół-Szopińska¹, Brygida Kwiatkowska, Monika Prochorec-Sobieszek,

Włodzimierz Maśliński. Enthesopathies and enthesitis. Part 1. Etiopathogenesis

Journal of Ultrasonography 2015; 15: 72–84

Iwona Sudoł-Szopińska¹, Brygida Kwiatkowska, Monika Prochorec-Sobieszek,

Grzegorz Pracon¹, Marta Walentowska-Janowicz, Włodzimierz Maśliński.

Enthesopathies and enthesitis. Part 2: Imaging studies. Journal of Ultrasonography

2015; 15: 196–207

J Zochling, D van der Heijde, R Burgos-Vargas, E Collantes, J C Davis, Jr, B

Dijkmans, M Dougados, P Géher, R D Inman, M A Khan, T K Kvien, M Leirisalo-

Repo, I Olivieri, K Pavelka, J Sieper, G Stucki, R D Sturrock, S van der Linden, D

Wendling, H Böhm, B J van Royen, and J Braun. ASAS/EULAR recommendations

for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr; 65(4):

442–452.

J. Braun, M. A. Khan, and J. Sieper, “Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy:

what is the target of the immune response?” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol.

59, no. 12, pp. 985–994, 2000.

Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, et al. Defining spinal mobility in

ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994

Sep; 21(9):1694-1698

Kabasakal Y. Ankilozan spondilit. Gümüşdüş G, Doğanavşargil E (Editörler). Klinik Romatoloji. İstanbul: Deniz matbaası;1999, s.445-53

Kaya T, Bal S, Günaydun R. Relationship between the severity of enthesitis and clinical and laboratory parameters in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int2007;27:323-7.

Khan MA. Ankilosing spondylitis. In: Klippel JH, ed. Primer on rheumatic diseases. Arthritis Foundation, Atlanta, 1997: 189-93

Khan MA. Ankylosing Spondylitis: Clinical features. In: Klippel JH, Dippe PA (eds) Rheumatology 2 th edition. Vol 1. London: Mosby, 1998; ch6.16,1-10.

Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features. İn: Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. St. Louis: Mosby 1994; 25.1-10

Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). Third edition Rheumatology vol. 2, Edinburg: Mosby, Elsevier Limited; 2003,p.1161-81.

Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med 2002;136:896-907.

Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tennis elbow). J Bone Joint Surg

1999;81-A:259–78.

Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths Bi Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2004;51:14-19

Laatiris A, Amine B, Ibn Yacoub Y. Enthesitis and its relationships with disease parameters in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010; 10.1007/S00296-010-1658-0.

Lavie F, Pavy S, Dernis E, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2007;74:346-352.

Lefevre S, Knedla A, Tennie C, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* 2009;15:1414-20.

Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrisons principles of internal medicine*. 17th ed. McGraw-Hill, United States of America, 2008:2.

M. Benjamin and D. McGonagle, “The enthesitis organ concept and its relevance to the

spondyloarthropathies,” *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 649, pp. 57–70, 2009.

M. Benjamin, H. Toumi, D. Suzuki, S. Redman, P. Emery, and D. McGonagle, “Microdamage and altered vascularity at the enthesis-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27-associated spondylarthritides and allied disorders,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 56, no. 1, pp. 224–233, 2007.

Maghraoui AE. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2004;71(4): 291-5.

Maksymowych WP, et al. Spondylo arthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *A&R* 2005; 53(5):703-709.

Mander M, Simpson JM, McLellan A, et al. Studies with an enthesis index as a method of clinical assessment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 197-202

Manger B, Kalden JR. Joint and connective tissue ultrasonography. A rheumatologic bedside procedure? *Arthritis Rheum* 1995;38:736–42.

Maugars Y, Mathis C, Berthelot JM, et al: Assessment of the efficacy of sacroiliac

corticosteroid injections in spondylarthropathies: a double-blind study. *Brit J Rheumatol* 1996;35:767-770.

McCarty DJ: Synovial Fluid: Arthritis and Allied Conditions. Onikinci baski. McCartney DJ, Koopman WJ (eds). Lea and Febiger, Pennsylvania 1993, S:63-84.

McCarty DJ: Clinical picture of rheumatoid arthritis. in: Arthritis and allied conditions. McCartney DJ. (Eds). Lea and Febiger pp 781-809, 1993.

McGonagle D, Benjamin M. Enthesopathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed.; 2008: 1197-1204.

McGonagle D, Benjamin M. Enthesopathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed.; 2008: 1197-1204., D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Clin Rheumatol* 2006; 20; 473-86.

McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, et al. Characteristic MRI enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 694-700.

McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:244-50.

McGonagle D, Lories RJ, 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(8):2482-91.

McGonagle Dennis, Benjamin Michael. Entheses, enthesitis and enthesopathy.

www.arthritisresearchuk.org Issue 4 Topical Reviews Series 6 Autumn 2009

Moriggl B, Jax P, Milz S, Buttner A, Benjamin M. Fibrocartilage at the entheses of the suprascapular (superior transverse scapular) ligament of man--a ligament spanning two regions of a single bone. *J Anat* 2001;199(Pt 5):539-45.

N. Kaibara, H. Yamada, T. Shuto et al., "Comparative histopathological analysis between tenosynovitis and joint synovitis in rheumatoid arthritis," *Histopathology*, vol. 52, no. 7, pp. 856– 864, 2008.

Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, et al (2010) The 2010 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum* 62:2582-91.

Olivieri I, Padula A, Giasi V, Scarano E. Enthesitis of spondyloarthritis can masquerade as Osgood-Schlatter disease by radiographic findings. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 147-8.

Ozer HT et al. The Turkish version of Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index:

reliability and validity. Clin Rheumatol. 2005; 24(2):123-128

Ozgoemen S, Akgul O, Altay Z, et al: Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. Int J Rheum Dis 2012;15:229-238.

Öncel S, Peker Ö. Romatoid Artrit Etiyopatogenez_i; Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi, Eds; Göksoy T, Yüce yayım, 2002, s;421-432

Özgöçmen S, Ardicoglu O, Kamanli A et al. Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2009 Dec; 36(12):2830-2833

P. Falsetti, C. Acciai, L. Lenzi, and B. Frediani, “Ultrasound of enthesopathy in rheumatic diseases,”Modern Rheumatology, vol. 19, no. 2, pp. 103–113, 2009.

Paleolog ME, Miotla JM. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. Angiogenesis 1998/1999;2:295-307.

Paolaggi GB, Goutet MC, Strutz PH, Siaud JR, Le Parc JM, Auquier L. Les enthe'sopathies des spondylarthropathies inflammatoires. Rev Rhum 1984;51:457–62.

Pasero G, Olivieri I. Le entesiti: un 'marker' diagnostico delle spondiloartriti. *Os Arg Patol Osteo-articolare*. Anno 2, Vol.2, n° 3:5–10.

Pay S. Romatizmal Hastalıklarda Anti-TNF İlaç Kullanımı. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 2006;26:430-440.

Remus CR, Majör P, Vargas AG, Petrikowski G, Chaves AH, Marin EG.
Temporomandibular joint osseous morphology in a consecutive sample of ankylosing spondylitis patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56:103-7.

Resnick D, Niwayama G. Entheses and enthesopathy. *Radiology* 1983;146:1–9. Vol. 68, No. 2, February 2016, pp 312–322 VC 2016, American College of Rheumatology

Ringrose JH. HLA-B27 associated spondyloarthritis, an autoimmune disease based on crossreactivity between bacteria and HLA-B27?. *Ann Rheum Dis* 1999;58:598-610.

Ritchlin, C. Newer therapeutic approaches: spondyloarthritis and uveitis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2006. 32(1): p. 75-90, viii.

Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Ann*

Rheum Dis, 2004;63:665-670.

Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis rheum* 2006; 54:569-578

Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondylo arthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:535-543.

Rudwaleit M1, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthrit Care Res* 2008;59:762-784.

Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*.

Mosby, Philadelphia, 2003:1193-1204

Schlosstein L, Terasaki PI, Blustone R, Pearson CM. High association of an HLA antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288:704-6

Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, et al. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum* 1991;34:660-8.

Shiozawa S, Shiozawa K, Fujita T. Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction: light and electron microscopic studies of active cellular pannus. *Arthritis Rheum* 1983;26:472-8.

Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic backpain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS). *Ann RheumDis* 2009; 68:784-788

Singh G, et al. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis *J Rheumatol* 2007;34:371-3

Sivas F, Mermerci Başkan B, Erkol İnal E, et al. The relationship between enthesitis indices and disease activity parameters in patients with ankylosing spondylitis *Clin*

Rheumatol 2009 28: 259-64.

Smale S, et al. inflammatory bowel disease and spondylo arthropathy. Arthritis Rheum
2001; 44:2728-2736

Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2013;0:1–18. doi:10.1136/annrheumdis-2013-
204573

Sokka T, Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. Clin Exp
Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S58-62. Review.

Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N
Engl J Med. 1978 Apr 20;298(16):869-71.

Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid
arthritis. Rheumatology (Oxford) 2004;43:310-6

Şenel K, Erdal A. Ankilozan Spondilit. Göksoy T (Editör). Romatizmal Hastalıkların
tanı ve tedavisi, İstanbul: Yüce dağıtım 2002, s. 622-36.

Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms
of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008;117:244-279.

Turan Y. Duruöz MT, Cerrahoglu L. Relationship between enthesitis, clinical

parameters and quality of life in spondyloarthritis *Joint Bone Spine* 2009; 76: 642–7. 122.

Turetschek K, et al. Early pulmonary involvement in ankylosing spondylitis: assessment with thin-section CT. *Clin Radiol* 2000

Ulusoy H, Özgöçmen S. Spondilo artropatilerde Görüntüleme, In: Romatoloji, Ataman Ş. Yalçın P (eds) MN Medikal & Nobel Ankara 2012

van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and nonbiologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2012;51:1388-1396.

Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, et al. Preliminary core sets for End points in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997; 24: 2225-9.

van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study G: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthrit Rheum* 2005;52:582-591.

van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:905-908.

Van der linden S, Van der Heijde D, Juergen B. Ankylosing Spondylitis. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, Budd R, Firestein G, Genovese M (Eds.). *Kelly's textbook of Rheumatology. Seventh edition .volume 2*. Philadelphia: Elseiver saunders; 2005, p. 1125-41.

Van der linden S, Van der Heijde D, Juergen B. Ankylosing Spondylitis. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, Budd R, Firestein G, Genovese M (Eds.). *Kelly's textbook of Rheumatology. Seventh edition .volume 2*. Philadelphia: Elseiver saunders; 2005, p. 1125-41.

Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. 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;27:241-9.

van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998 ;41(10):1845-50.

Vernon-Roberts B. Ankylosing spondylitis: pathology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. Mosby, Philadelphia, 2003:1205-10.

W P Maksymowich, C Mallon, S Morrow, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. Ann Rheum Dis 2009 68: 948-53.

W. Grassi, R. De Angelis, G. Lamanna, and C. Cervini, "The clinical features of rheumatoid arthritis," European Journal of Radiology, vol. 27, supplement 1, pp. S18-S24, 1998.

Weisman MH RJ, Heijde D. Ankilozan Spondilit ve Spondiloartropatiler. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık; 2008.

Wolfe F, Pincus T, O'Dell J. Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in the clinic: which variables best predict change in therapy. J Rheumatol. 2001;28(7):1712-17.

Wolheim FA. Rheumatoid arthritis. Oxford Textbook of Rheumatology. Isenberg DA, ed, 1004-19 ,1998.

Wordsworth P Kelvin P: Rheumatoid arthritis-etiology; In; Rheumatology, Edited by

Klippel J, Dieppe P, Mosby, St Lois, 1994; pp3: 8.1- 8.9

Y. Zahiroglu, Y. Ulus, Y. Akyol, B. Tander, D. Durmus, A. Bilgici, O. Kuru

Spondyloarthritis research consortium of canada (SAPRCC) enthesitis index in
turkish as patients. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.901>

Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J: Current evidence for the
management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the
ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Ann
Rheum Dis 2006;65:423-432

Zwerina, J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, et al. Single and combined inhibition of tumor
necrosis factor, interleukin-1, and RANKL pathways in tumor necrosis factor-
induced arthritis: effects on synovial inflammation, bone erosion, and cartilage
destruction. Arthritis Rheum 2004;50:277-90.

EKLER

EK-1. STANDART VERİ FORMU

İNFLAMATUAR ROMATİZMAL HASTALIKLARDA ENTESOPATİ SIKLIĞI VE HASTALIK AKTİVİTESİ VE FONKSİYONEL SONDURUM ÜZERİNE ETKİSİ

Hasta ad-soyadı:

Tanısı:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet:

Tanı Süresi:

Şikayet süresi:

Hastanın klinik remisyonda olma süresi:

Boy:

Kilo:

VKI:

Kullandığı İlaçlar:

Laboratuvar değerlendirmesi:

AKŞ:

CRP:

ESR:

Ferritin:

FE :

TDBK:

RF:

ANTİCCP:

Hb:

MCV:

MCHC:

PLT:

WBC:

Hasta global değerlendirme:

0-----10

Ayrıntılı FM (FM artrit açısından yapılacak, klinisyenin kendi görüşü ifade edilecek. Artrit olarak değerlendirildi—medi şkl./// hastanın geçmişinde veya şimdiki muayenesinde ayakbileği, diz veya dirsek artrit var mı. Bu konu özellikle belirtilmeli)

Elbileği:

MKF:

PIF:

Omuz:

Dirsek:

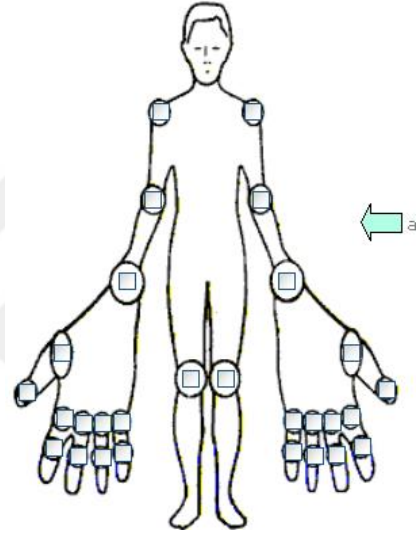
Diz:

Kalça:

Ayakbileği:

MTF:

DAS28:



ENTESİT FİZİK MUAYENESİ (Hassasiyet var 1, yok 0)	SAĞ	SOL
Inferior pole of the calcaneus: plantar aponeurosis enthesi		
Superior pole of the calcaneus: Achilles tendon enthesi		
Tibial tuberosity: distal patellar ligament enthesi		
Inferior pole of the patella: proximal patellar ligament enthesi		
Superior pole of the patella: quadriceps tendon enthesi		
Olecranon tuberosity: triceps tendon enthesi		
Toplam skor		

MADRID SONOGRAPHIC ENTHESITIS INDEX (MASEI)	SAĞ	SOL
Inferior pole of the calcaneus: plantar aponeurosis enthesi		
Plantar aponeurosis structure (0 or 1)		
Plantar aponeurosis thickness > 4.4 mm (0 or 1)		
Inferior pole of calcaneus erosion (0 or 3)		
Inferior pole of calcaneus enthesi calcification (0, 1, 2 or 3)		
Plantar aponeurosis enthesi power Doppler (0 or 3)		
Superior pole of the calcaneus: Achilles tendon enthesi		
Achilles tendon structure (0 or 1)		
Achilles tendon thickness > 5.29 mm (0 or 1)		
Retrocalcaneal bursitis (0 or 1)		
Posterior pole of calcaneus erosion (0 or 3)		
Posterior pole of calcaneus enthesi calcification (0, 1, 2 or 3)		
Posterior pole of calcaneus power Doppler (0 or 3)		
Tibial tuberosity: distal patellar ligament enthesi		
Patellar ligament structure (0 or 1)		
Patellar ligament thickness >4 mm (0 or 1)		
Infrapatellar bursitis (0 or 1)		
Tibial tuberosity erosion (0 or 3)		
Tibial tuberosity enthesi calcification (0, 1, 2 or 3)		
Tibial tuberosity enthesi power Doppler (0 or 3)		
Inferior pole of the patella: proximal patellar ligament enthesi		
Patellar ligament structure (0 or 1)		
Patellar ligament thickness >4 mm (0 or 1)		
Inferior pole of patella erosion (0 or 3)		
Inferior pole of patella enthesi calcification (0, 1, 2 or 3)		
Inferior pole of patella enthesi power Doppler (0 or 3)		
Superior pole of the patella: quadriceps tendon enthesi		
Quadriceps tendon structure (0 or 1)		
Quadriceps tendon thickness >6.1 mm (0 or 1)		
Superior pole of patella erosion (0 or 3)		
Superior pole of patella enthesi calcification (0, 1, 2 or 3)		
Superior pole of patella enthesi power Doppler (0 or 3)		
Olecranon tuberosity: triceps tendon enthesi		
Triceps tendon structure (0 or 1)		
Triceps tendon thickness >4.3 mm (0 or 1)		
Olecranon erosion (0 or 3)		
Olecranon enthesi calcification (0, 1, 2 or 3)		
Olecranon enthesi power Doppler (0 or 3)		
Toplam skor		

BASMI

Tragus-duvar	0	1	2
Servikal rotasyonlar,	0	1	2
Lomber lateral fleksiyon	0	1	2
Modifiye Schober	0	1	2
İntermalleoler mesafe	0	1	2

TOPLAM:

BASRI

Sakroiliak eklem (0-4):

Kalça eklemi (0-4):

Lomber AP-Lateral (0-4):

Servikal lateral (0-4):

BASRI vertebra(0-12):

BASRI toplam (0-16):

BASDAI

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



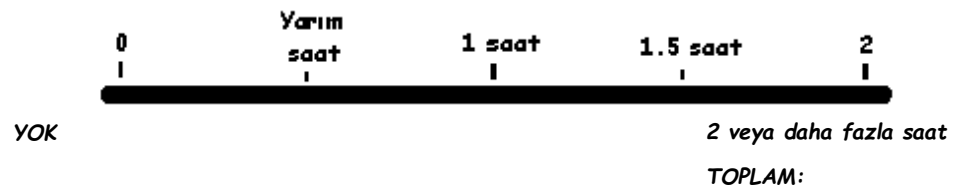
4. Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



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



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



BASFI

Geçtiğimiz hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek

0 10
| |
KOLAY 
MÜMKÜN DEĞİL

2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

0 10
| |
KOLAY 
MÜMKÜN DEĞİL

3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

0 10
| |
KOLAY 
MÜMKÜN DEĞİL

4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

0 10
| |
KOLAY 
MÜMKÜN DEĞİL

5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

0 10
| |
KOLAY 
MÜMKÜN DEĞİL

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

0 10
| |
KOLAY 

MÜMKÜN DEĞİL

7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak

0 10
| |
KOLAY 

MÜMKÜN DEĞİL

8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak

0 10
| |
KOLAY 

MÜMKÜN DEĞİL

9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)

0 10
| |
KOLAY 

MÜMKÜN DEĞİL

10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak

0 10
| |
KOLAY 

MÜMKÜN DEĞİL

TOPLAM:

HAQ

Aşağıdaki belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

- 0: Aktiviteyi zorluk çekmeden yapma, -1: Biraz zorlukla yapma
- 2: Çok zorlukla yapma -3: Hiç yapamama

Giyinme/Genel bakım

- 1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek
- 2-Saç yıkamak

• Oturup Kalkma

- 1-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkmak
- 2-Yatağa yatıp kalkmak

• Yemek Yeme

- 1-Bıçakla et kesmek
- 2-Dolu bir bardağı ağıza götürmek
- 3-Açılmamış karton bir süt kutusunu açmak

• Yürüyüş

- 1-Düz yolda yürümek
- 2-Beş basamak çıkıp, inmek

Hijyen

- 1-Tüm vücudunu yıkayıp kurulayabiliyor mu?
- 2-Banyo yapabiliyor mu?
- 3-Tuvalete gidip gelebiliyor mu?

• Uzanma

- 1-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar ağırlığı alabiliyor mu?
- 2-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip alabiliyor mu?

• Kavrama

- 1-Araba kapılarını açabiliyor mu?
- 2-Daha önce açılmamış olan herhangi bir kavanoz kapağını açabiliyor mu?
- 3-Arabaya binip inebiliyor mu?

• Diğer Aktiviteler

- 1-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?
- 2-Arabaya binip inebiliyor mu?
- 3-Elektrik süpürgesi kullanabiliyor mu/ufak tefek bahçe işleri gibi işleri yapabiliyor mu?

AS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE

	Evet	Hayır
1. Hastalığım gidebileceğim yerleri kısıtlıyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Bazen içimden ağlamak geliyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Giyinmede zorluk çekiyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Evdeki işleri yapmakta zorlanıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Hastalığımın dolayısı uyumak imkânsız.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ailem veya arkadaşlarımla birlikte etkinliklere katılmam çok zor oluyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Her zaman yorgunum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Bir iş yaparken dinlenmek için sık sık ara veriyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Dayanılmaz ağrım var.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Sabahları kendimi toparlayıp güne başlamam uzun süre alıyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Evdeki işleri yapmam imkânsız.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Kolayca yoruluyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Kendimi sık sık engellenmiş ve çaresiz hissediyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Her zaman ağrım var.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Hastalığımın dolayısı çok şey kaçırdığımı hissediyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Saçımı yıkamakta zorlanıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Hastalığım moralimi bozuyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Hastalığımın başkalarının planlarını bozmasından endişe ediyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>