



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

**PSÖRİATİK ARTRİT VE DİĞER OTOİMMÜN ROMATİZMAL
HASTALIKLARA EŞLİK EDEN TİROİD HASTALIKLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel ATALAY

OCAK-2016

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

**PSÖRİATİK ARTRİT VE DİĞER OTOİMMÜN ROMATİZMAL
HASTALIKLARA EŞLİK EDEN TİROİD HASTALIKLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sibel ATALAY

DANIŞMAN

Prof. Dr. İbrahim Tekeoğlu

OCAK-2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU
danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Sibel ATALAY tarafından tez başlığı
“PSÖRİATİK ARTRİT VE DİĞER ROMATİZMAL HASTALIKLARA EŞLİK
EDEN TİROİD HASTALIKLARI” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı
.../.../... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi”
olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU

İmza

Prof. Dr. Ayhan KAMANLI

İmza

Prof. Dr. Şirzat ÇOĞALGİL

İmza

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

İmza

BEYAN SAYFASI

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 31/07/2015 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:/..../....

Dr. Sibel ATALAY

İmza

TEŞEKKÜR

İhtisasımın sonuna yaklaşırken;

Bana tıpı ve ayrıca mesleğimi öğrencilik yıllarımda sevdiren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şirzat Çoğalgil'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisini ve deneyimlerini paylaşan, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim Tekeoğlu'na;

Az bir süre de olsa birlikte çalışma ve bilgilerinden ve tecrübelerinden istifade etme şansı yakaladığım saygıdeğer Prof. Dr. Ayhan Kamanlı ve Prof. Dr. Kemal Nas hocalarıma;

Eğitimimin ilk gününden son gününe kadar desteklerini hep hissettiğim sevgili Uzm. Dr. Hanife Düzgün Çelik, Uzm. Dr. Sinem Sağ, Uzm. Dr. Cem Cihan'a;

Kişiliği, çalışkanlığı ve abiliği ile bana çok şey katmış ve hekimliğini gıpta ile örnek aldığım sevgili ve saygıdeğer Uzm. Dr. Halil Harman'a;

Beni bu günlere getiren, her süreçte yanımda olan aileme;

Ve bana hep destek olan, sevgisiyle güç veren eşime;

Sonsuz teşekkürler...

Ocak 2016, SAKARYA

Sibel ATALAY

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
SUMMARY.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İmmün Sistem.....	3
2.1.1. İmmün tolerans.....	3
2.1.2. Otoimmünite, Otoantikolar ve Otoimmün Hastalıklar.....	4
2.2. Psöriatik Artrit.....	5
2.2.1. Tanım.....	5
2.2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Etyoloji ve patogenez.....	6
2.2.4. Klinik.....	6
2.2.4.1. Artrit paternleri.....	6
2.2.4.2. Eklem dışı bulgular.....	7
2.2.5. Laboratuvar Bulguları ve Radyografik Değişiklikler.....	8
2.2.6. Ayırıcı tanı.....	9
2.2.7. Tanı.....	10
2.2.8. Prognoz.....	11
2.2.9. Tedavi.....	11
2.3. Ankilozan Spondilit.....	14
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	15
2.3.2. Etyopatogenez.....	15
2.3.2.1. Ankilozan spondilit ve genler.....	16
2.3.2.2. Ankilozan spondilit ve sitokinler.....	16

2.3.3. Klinik özellikler.....	16
2.3.3.1. İskelet bulguları	17
2.3.3.2. İskelet dışı bulgular.....	18
2.3.4. Laboratuvar ve radyolojik değerlendirme.....	19
2.3.5. Tanı.....	19
2.3.6. Prognoz.....	20
2.3.7. Tedavi.....	20
2.3.7.1. Farmakolojik tedavi.....	21
2.3.7.2. Cerrahi tedavi.....	21
2.4. Romatoid Artrit.....	21
2.4.1. Tanım.....	22
2.4.2. Epidemiyoloji.....	22
2.4.3. Etyopatogenez.....	22
2.4.3.1. Genetik Faktörler.....	23
2.4.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar.....	24
2.4.3.3. Cinsiyet ve Hormonlar.....	24
2.4.4. Klinik bulgular.....	25
2.4.4.1. Eklem Tutulumu.....	25
2.4.4.2. Eklem Dışı Tutulum.....	27
2.4.5. Laboratuvar Bulguları.....	28
2.4.6. Radyolojik Bulgular.....	29
2.4.7. Klinik Takip.....	29
2.4.8. Tanı.....	30
2.4.9. Tedavi.....	33
2.5. Tiroid Bezi Hastalıkları.....	33
2.5.1. Konjenital Anomalileri.....	33
2.5.2. Tiroid Kanserleri.....	33
2.5.3. Tiroiditler	33
2.5.4. Hashimoto Tiroiditine Ayrıntılı Bakış.....	33
2.5.4.1. Tanım.....	33
2.5.4.2. İnsidans ve Prevalans.....	34
2.5.4.3. Etyoloji ve patogenez.....	34

2.5.4.3.1. Presipite Edici Faktörler.....	35
2.5.4.4. Klinik.....	35
2.5.4.5. Laboratuvar ve Radyolojik bulguları.....	36
2.5.4.6. Tedavi.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hastalar ve Kontrol Grupları	37
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri.....	37
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	38
4. BULGULAR	39
4.1. Grupların Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi.....	39
4.2. Grupların Tedavilerinin Değerlendirilmesi	41
4.3. Grupların Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi	44
4.4. Grupların Tiroid Ultrasonu ve Klinik Değerlendirmeleri.....	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	56
6. KAYNAKLAR.....	64
7.ÖZGEÇMİŞ.....	85

KISALTMALAR

ACR : American College of Rheumatology

Anti-CCP : Anti-siklik sitrülün peptit

ANA : Anti-nükleer antikor

Ark : Arkadaşları

AS : Ankilozan spondilit

ASAS : Ankilozan spondilit değerlendirme çalışma grubu

BASDAI : Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BASFI : Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI : Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

β2-MG : Beta-2 mikroglobulin

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CASPAR : Clasification Criteria For Psoriatic Arthritis

CCL : Chemokine (C-C Motif) Ligand

CD : Cluster of Differentiation

COX-2 : Siklooksijenaz-2

cm : Santimetre

CRP : C reaktif protein

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

CXCL : Chemokine (C-X-C Motif) Ligand

DAS : Disease activity score

DIF: Distal interfalangeal

DMARD: Hastalık modifiye edici ajanlar

ESR : Eritrosit sedimantasyon hızı

EULAR : European League Against Rheumatism

HLA: İnsan lökosit antijeni

HTP : Heterojen Troid Parenkimi

İBH : İnflamatuvar Barsak Hastalığı

IFN : İnterferon

Ig : Immunoglobulin

IL: İnterlökin

MHC : Major doku uyuşum kompleksi

MKF : Metakarpofalangeal

MRG : Magnetik Rezonans Görüntüleme

MTF: Metatarsofalangeal

MTX : Metotreksat

NSAID : Nonsteroidal anti-inflamatory drug

NK : Natural killer

OTH : Otoimmün Troid Hastalığı

PASI : Psöriazis alan ve şiddet indeksi

PIF : Proksimal interfalangeal

PsA : Psöriatik artrit

PSARC : Psöriatik artrit yanıt kriteri

RA : Romatoid artrit

ReA : Reaktif Artrit

RF : Romatoid faktör

SD : Standart sapma

SİE : Sakroiliak Eklem

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SjS : Sjögren Sendromu

SpA : Spondiloartrit

SPSS : Statistical Package For Social Science

SSZ : Sulfasalazin

sT3 : Serum serbest tiroiodotironin

sT4 : Serum serbest tiroksin

TG : Tiroglobulin

TGF-β : Transforming Büyüme Faktör Beta

Th : T-helper

TFT : Tiroid Fonksiyon Testleri

TPO : Tiroid Peroksidaz

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

TNF : Tümör nekroz faktörü

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1a. Yaşın gruplar arasında dağılımı	40
Şekil 1b. VKİ'nin gruplar arasında dağılımı.....	41
Şekil 2a. PsA, AS ve RA grubundaki hastaların kullandığı ilaçlar ve dağılımı....	42
Şekil 2b. PsA, AS, RA ve sağlıklı gruplardaki hastaların NSAID kullanım oranları.....	43
Şekil 2c. PsA ve RA gruplarındaki hastaların steroid kullanım oranları.....	44
Şekil 3. Grupların laboratuvar parametlerinin dağılımları.....	46
Şekil 4. Grupların tiroid USG bulgularının dağılımı.....	48
Şekil 5. Grupların OTH varlığı açısından dağılım grafiği.....	52
Şekil 6. OTH'nın cinsiyete göre dağılımı.....	53

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Otoimmün ve otoimmünite ilişkili hastalıklar.....	5
Tablo 2. Psöriatik artrit klasifikasyon kriterleri.....	11
Tablo 3. Modifiye New York Kriterleri.....	19
Tablo 4. 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri.....	30
Tablo 5. Hashimoto tiroiditine eşlik eden hastalıklar.....	34
Tablo 6.1. Grupların cinsiyete göre dağılımı.....	39
Tablo 6.2. Grupların demografik özellikleri ve hastalık süresi karşılaştırılması.....	40
Tablo 6.3. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 7.1. Grupların tiroid USG bulguları	48
Tablo 7.2. Grupların normal-normal olmayan USG şeklinde dağılımı.....	49
Tablo 8.1. Grupların tiroid boyutlarının dağılımı.....	50
Tablo 8.2. Grupların tiroid boyutlarının normal-normal olmayan şeklinde dağılımı.....	50
Tablo 9.1. Grupların nodül boyutları açısından dağılımı.....	51
Tablo 9.2. Grupların nodül var-yok şeklinde yeniden dağılımı	51
Tablo 10. Grupların tiroid fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilmeleri.....	51
Tablo 11. Grupların OTH varlığı açısından değerlendirmeleri.....	52
Tablo 12.1. PsA, AS ve RA hastalarında ilaç kullanımı ve OTH birlikteliği.....	54
Tablo 12.2. PsA, AS ve RA hastalarında biyolojik ve DMARD kullanımı ile OTH ilişkisi.....	55

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Otoimmün tiroid disfonksiyonu ile Romatoid artrit (RA), primer Sjögren sendromu (SjS) gibi bağ dokusu hastalıkları arasında birliktelik olduğu iyi bilinmesine rağmen, benzer bir ilişkinin psöriatik artrit (PsA), ankilozan spondilit (AS) ve diğer spondiloartrit grubu hastalıklarda olup olmadığı konusunda daha az veri vardır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında, PsA, AS ve RA’li hastalarda otoimmün tiroid disfonksiyonu sıklığının belirlenmesi ve bu sıklığın, sağlıklı kontrol grubundan farklı olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu kesitsel çalışmaya, 21 PsA, 26 AS, 24 RA hastası alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu olarak, romatolojik hastalığı (RH) olan grup ile yaş ve cinsiyet uyumlu 27 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. PsA, AS, RA ve sağlıklı kontroller otoimmün tiroid hastalığı açısından değerlendirilmiştir. Bu açıdan her olguya, tiroid ultrasonografisi (USG) yapılmış ve tiroid bezi; büyüklük, nodülerite ve homojenite açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca serum serbest triiodotironin (sT3), tiroksin (sT4), tiroid-stimulan hormon (TSH), anti-TPO (Anti-tiroid peroksidaz) ve anti-TG (Anti-tiroglobulin) antikor düzeyleri belirlenmiştir. En az bir tiroid otoantikor pozitifliğine ek olarak, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk veya USG ile tiroid parankiminde heterojenite kriterlerinden en az birisini daha karşılayan olgulara Hashimoto tiroiditi (HT) tanısı konulmuştur.

BULGULAR: Ultrasonografi ile tiroid bezinde hipoekojenite sıklığı ve HT sıklığı AS ve RA’li hastalarda sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak, daha yüksek bulunmuş fakat nodülerite, tiroid bez boyutu ve tiroid fonksiyon testleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. PsA grubunda sağlıklı kontrol grubu arasında tiroid fonksiyon bozukluğu, tiroid bez boyutu ve nodülerite açısından anlamlı fark gözlenmedi ve HT sıklığı sağlıklı kontrollerden fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

SONUÇ: Çalışmamızda PsA, AS ve RA’li hastalarda otoimmün tiroid disfonksiyonu sıklığı sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur ve bu bulgu literatürdeki önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Bu nedenle, romatizma hastalığı (RH) olan olgularında eşlik edebilecek otoimmün tiroid disfonksiyonu olabileceği akılda

bulundurulmalı ve gerek görüldüğünde hastalar bu açıdan klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmelidir. Ancak, PsA, AS ve RA ile otoimmün tiroid disfonksiyonu arasında birliktelik olup olmadığı konusunu daha netleştirmek için, benzer çalışmaların çok daha yüksek sayıda hasta gruplarında tekrarlanması ve her iki hastalık için patogenetik mekanizmaların daha iyi aydınlatılması gereklidir.

ANAHTAR KELİMELER: Ankilozan spondilit, Hashimoto tiroiditi, Psöriatik artrit, Romatoid artrit

SUMMARY

Thyroid Disorders In Patients With Psoriatic Arthritis And Other Rheumatic Diseases

OBJECTIVE: Although the association of autoimmune thyroid dysfunction and primary Sjögren's syndrome (SjS) is well known, it is less clear whether a similar relationship also exists between autoimmune thyroid dysfunction and psoriatic arthritis (PsA), ankylosing spondylitis (AS) and other spondyloarthritis group of diseases. Therefore, our aim in this study was to define the frequency of autoimmune thyroid dysfunction in patients with PsA, AS and RA and to find out whether the frequency was significantly different from the healthy controls.

METHODS: We enrolled 21 patients with PsA, 26 patients with AS and 24 patients with RA. As the control group, 27 healthy subjects, age and sex-matched with RD (rheumatic disease) patients. Along with healthy controls, both PsA, AS and RA groups evaluated for autoimmune thyroid disease. In this respect, all patients underwent thyroid ultrasonography to evaluate the size, nodularity and homogeneity of the thyroid gland. Besides, serum free triiodothyronine (fT3), thyroxine (fT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), and anti-TPO (anti-thyroid peroxidase) and anti-TG (antithyroglobulin) antibodies were determined. The diagnosis of Hashimoto thyroiditis (HT) was made only if the patient had thyroid autoantibody positivity plus at least one of the following criteria, namely diffuse goatr with physical examination, abnormality in thyroid function tests and ultrasonographic thyroid hypoechogenicity.

RESULTS: The frequencies of ultrasonographic thyroid hypoechogenicity and Hashimoto's thyroiditis were significantly higher in patients with AS and RA compared with age and sex-matched healthy controls. On the other hand, other parameters such as thyroid gland volume and nodularity, and thyroid function tests did not differ significantly between RA and AS groups and control groups. While frequencies of HT was higher in PsA group than healthy controls, the difference was not statistically significant. In addition there were not significantly difference between PsA and healthy controls on thyroid ultrasound findings and thyroid function tests.

CONCLUSION: Our study revealed that patients with PsA, AS and RA had higher incidence of autoimmune thyroid dysfunction than the healthy controls, in consistent with the results of previous studies in the literature. Therefore, it should be kept in mind that, patients with rheumatic disease may have concomitant autoimmune thyroid dysfunction. In case of clinical suspicion, such patients should be further evaluated with clinical and laboratory parameters. However, in order to better clarify the issue of whether autoimmune thyroid dysfunction is really associated with PsA, AS and RA further prospective controlled studies with larger number of patients, as well as better elucidation of the underlying pathogenetic mechanisms for both diseases are required.

KEY WORDS: Ankylosing spondylitis, Hashimoto's thyroiditis, Psoriatic arthtiris, Rheumatoid arthritis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hastalıklar, organa özgü antijenlere yönelik immün cevabın oluştuğu organla sınırlı hastalıklar veya immün cevabın herhangi bir organa özgü olmadığı, daha yaygın tutulum gösteren sistemik hastalıkların bulunduğu geniş bir hastalık grubunu oluşturmaktadır.

Organ spesifik olan hastalıklarda patolojik bulgular hedef organa sınırlı kalır. Hashimoto tiroiditi, Graves Basedow hastalığı, Tip I diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, miyastenia gravis ve addison hastalığı bu hastalıklara örnek olarak verilebilir. Bu grupta üretilen otoantikolar hedef organ antijenlerine özgüdür. Örneğin anti-TPO antikoları sadece tiroid dokusunda bulunan peroksidaz enzimine karşı gelişir.

Bir otoimmün hastalık olan bireyde başka bir otoimmün hastalık bulunma olasılığı artmıştır. Birlikte görülen hastalıklar genellikle otoimmün hastalık spektrumunun aynı bölgesine aittir. Örneğin Tip I, Tip II ve Tip III poliglandüler otoimmün sendromlarda iki veya daha çok organa karşı otoimmün hastalık bir arada görülür ve bu tablolar belirli HLA grupları ile ilişki göstermektedir. Overlap sendromunda aynı hastada birden fazla otoimmün hastalığın kliniğini bir arada görmekteyiz.

Sistemik tutulum gösteren SLE, RA, DM/PM, vaskülitler ve SjS hastalarında saptanan otoantikolar diğer grup hastalıklardan farklı olarak çok geniş olduğu ve bunların arasında organ spesifik otoantikoların da bulunabileceği bilinmektedir. Bu otoantikolar arasında iyi bilinen ve sık olarak görülen tiroid antijenlerine yönelik olan otoantikolar oluşturmaktadır.(1)

Kronik otoimmün tiroidit olarak da bilinen Hashimoto tiroiditi, serumda tiroglobulin ve tiroid peroksidaz'a karşı otoantikor varlığı ve tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ve harabiyeti ile seyreden, tiroid bezine özgün bir otoimmün rahatsızlık olup (2), SLE, primer SjS, sistemik skleroz ve RA gibi sistemik otoimmün romatizmal hastalıklarla birliktelik gösterebilmektedir (3, 4). Bu birlikteliğin en sık görüldüğü otoimmün hastalıklar RA ve SjS'dur (5).Az sayıda yapılan çalışma olmasına rağmen PsA, AS ve diğer spondiloartropati SpA'lerde otoimmün tiroid hastalığı prevalansının artmış olduğu söylenebilir. Bu birliktelik eğilimi, otoimmün hastalıklar arasında ortak bir

genetik yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir. Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada, otoimmün endokrinopatilerde HLA, antijen sunumu araştırılmış ve HLA-B27 pozitifliğinin Hashimoto tiroiditinde sağlıklı kontrollere göre 4 kat daha fazla bulunmuştur (6). Ayrıca Le Riche ve ark.ları Hashimoto tiroidit'li bazı olgularda hipotirodi gelişmeden, seronegatif poliartrit gelişebileceğini göstermişlerdir (7).

Hashimoto tiroiditi ile RA, primer SjS ve hatta otoimmün karaciğer hastalıkları arasında net bir ilişki ve birliktelik olduğunun gösterilmiş olması, benzer bir ilişkinin diğer bir otoimmün hastalık grubu olan SpA'ler ile de olabilme olasılığını akla getirmektedir. Prototipini AS'in oluşturduğu SpA grubu hastalıklarda yapılan yeni epidemiyolojik çalışmalar erkek egemenliğinin sanıldığı kadar belirgin olmadığını göstermiştir. Diğer bir anlatımla, aslında SpA grubu hastalıkların kadınlarda sanıldığından daha sık görüldüğü, ancak erkeklere göre daha hafif ve sinsi seyrettiği anlaşılmıştır (8).

Diğer yandan, Hashimoto tiroiditi olgularında HLA-B27 pozitifliğinin artmış bulunması, Hashimoto tiroiditi ile, başta AS olmak üzere, SpA'ler arasında bir ilişki olabileceğini de akla getirmektedir. Fakat literatürde bu konuda yeterli veri yoktur (9). Son yıllarda yapılan çalışmalarda serum CTLA-4 ile AS ve serum CXCL10 seviyeleri ile PsA hastaları ve HT birlikteliği arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (10).

Tüm bu nedenlerle, bu kesitsel tez çalışmasında PsA, AS ve RA hasta grubunda, başta Hashimoto tiroiditi olmak üzere, çeşitli tiroid hastalıklarının prevalansı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İmmün Sistem

İmmünite, hastalığa özellikle enfeksiyon hastalıklarına karşı direnç olarak tanımlanır. Enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlayan hücreler, dokular ve moleküllerin toplamına immün sistem adı verilir. Bu hücrelerin ve moleküllerin enfeksiyona yol açan mikroorganizmalara karşı düzenli olarak verdikleri tepkiye ise immün yanıt denir (11).

İmmün sistem; 'Doğal Bağışıklık' ve 'Edinilen Bağışıklık' olmak üzere ikiye ayrılır. Edinsel bağışıklıkta; değişik hücre ve moleküllerin oluşturduğu, hücre içi ve hücre dışı mikroorganizmalara karşı savunma; hücrel (T lenfositler aracılığı ile) ve humoral immünite (B lenfositler aracılığı ile) ile sağlanır. Humoral immünite, B lenfositlerin ürettiği antikor denilen proteinlerden oluşur. Antikorlar dolaşıma ve mukoza sıvılarına salgılanarak kanda, gastrointestinal ve solunum yolları gibi mukoza organlarının lümenlerinde mevcut olan mikropları ve mikrobik toksinleri etkisiz hale getirirler. İmmün sistemin tüm bu görevleri yerine getirirken ki en önemli özelliği birçok mikroorganizmaya karşı immün yanıt oluştururken bireyin öz antijenlerine karşı yanıt oluşturmamasıdır (11).

2.1.1. İmmün tolerans

Normal bir immün sistem birçok mikroba karşı yanıt oluştururken bireyin kendi antijenlerine karşı yanıt oluşturmamaktadır. Öz antijenlere yönelik yanıtızlık hali immünolojik tolerans olarak adlandırılır. Bir antijene özgül reseptörü olan lenfosit, o antijenle karşılaştığında üç olasılıktan herhangi biri gerçekleşir. Bu olasılıklar;

- Lenfosit etkili konuma geçer ve immün yanıt gelişir, bu tür yanıtı yol açan antijen immünojenik olarak adlandırılır.
- Lenfositler işlevsel olarak etkisiz kılınır veya öldürülürler ve sonuçta o antijene tolerans gelişir, bu tip yanıtı yol açan antijen tolerojenik olarak tanımlanır.
- Bazı durumlarda antijene özgül lenfositler antijeni yok sayarlar ve antijen yokmuş gibi davranırlar. İmmün tolerans farklı öz antijenlerle organlarda daha lenfositler

oluşurken sağlanabileceği gibi (santral tolerans), olgun lenfositlerin periferik organlarda öz antijenlerle karşılaşmasının sonucu da oluşturulabilmektedir (periferik tolerans) (12).

2.1.2. Otoimmünite, Otoantikolar ve Otoimmün Hastalıklar

Otoimmünitenin gelişmesindeki başlıca faktörler; öz toleransın gelişmemesine katkıda bulunabilen yatkınlık genlerinin katılsal geçişi ve öze tepkili lenfositleri aktive eden enfeksiyon gibi çevresel tetikleyicilerdir (13). Otoimmün hastalıkların oluşmasına; genetik, çevre, hormonlar, stres ve immünolojik faktörler gibi birden çok değişken neden olabilir.

Otoimmün mekanizmada otoantikolar aracılı doku hasarı ortaya çıkmaktadır. Otoantikolar, hücrenin çeşitli antijenik yapılarına karşı oluşabilmektedir. Sistemik otoimmün hastalıklarda mevcut olan otoantikoların büyük bölümü, bu hastalıkların ayırt edici tanısında kullanılabilir. Otoimmün hastalıkların çoğunda self reaktif T hücreler esas olayların başlatıcısı ve yürütücüsüdür fakat T hücrelerin saptanması zor olduğu için otoimmün hastalık araştırmalarında, serum örneklerinden otoantikolar tayini daha rutin bir yaklaşımdır (14). Nükleer ve sitoplazmik birçok otoantikolar karakteristik olup, teşhiste oldukça yararlıdır (15). Otoantikolar, bireylerde sistemik otoimmün romatolojik hastalıkların (veya organ spesifik otoimmün hastalıkların) belirteci olabilecekleri gibi, sağlıklı bireylerde de bulunabilirler (16). Otoantikolar otoimmün hastalıkların tanısının konulması yanında, bu hastalıkların aktivitesinin belirlenmesinde, tedavinin takibinde, tedaviye yanıtın belirlenmesinde ve bazı otoimmün hastalıklarda hastalık alt gruplarının belirlenmesinde de kullanılır (17). Bazı otoimmün ve otoimmünite ilişkili hastalar Tablo 1.'de yer almaktadır.

Tablo 1. Otoimmün ve otoimmünite ilişkili hastalıklar*

Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)	Juvenil artrit
Akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit	Juvenil myozit
Addison hastalığı	Kawasaki sendromu
Agammaglobulinemi	Lökositoklastik vaskulit
Alopesi areata	Lupus (SLE)
Amiloidoz	Mikroskopik polianjitis
Ankilozan spondilit	Mix konnektif doku hastalığı (MCTD)
Anti-GBM/Anti-TBM nefrit	Multiple skleroz
Antifosfolipid sendromu (APS)	Myasthenia gravis
Otoimmün anjioödem	Palindromik romatizma
Otoimmün aplastik anemi	PANDAS (Pediatric Autoimmune
Otoimmün hepatit	Neuropsychiatric Disorders Associated
Otoimmün tiroid hastalığı	with Streptococcus)
Castleman hastalığı	Pemfigus
Çölyak hastalığı	Poliarteritis nodosa
Kronik inflamatuvar demiyelizan	Polimyalgia romatica
polinöropati (CIDP)	Polimyozit
Churg-Strauss sendromu	Psöriazis
CREST hastalığı	Psöriatik artrit
Demyelizan nöropatiler	Raynaud fenomeni
Dermatomyozit	Reaktif Artrit
Diskoid lupus	Romatoid artrit
Eritema nodosum	Sarkoidoz
Dev hücreli arterit (temporal arterit)	Skleroderma
Graves hastalığı	Sjogren sendromu
Guillain-Barre sendromu	Type 1 diabetes
Hashimoto tiroiditi	Ülseratif kolit
Henoch-Schonlein purpura	Vitiligo
İnklüzyon cisimcikli myozit	

*<http://www.aarda.org/autoimmune-information/list-of-diseases>

2.2. Psöriatik Artrit

2.2.1. Tanım

PsA, periferik eklemler, omurga ve entesis bölgelerinin kronik inflamatuvar artropatisidir. İnflamatuvar artrite genel populasyonun %2-3'ünde rastlanırken psöriazislilerde inflamatuvar artrit prevalansı %6-42'dir. Romatoid faktör (RF) açısından genellikle seronegatifdir. Ancak hastalarda RF negatifliği aranmaz. PsA, ortak HLA ilişkileri, karakteristik ortak klinik ve immünohistolojik özellikleri ile seronegatif spondiloartropati ailesinin bir üyesidir.

2.2.2. Epidemiyoloji

PsA'nın gerçek prevalansı, dermatolojik ve romatolojik kriterlerin bazı kısıtlılıklarına ve kısmen de doğru tanı konulamamasına bağlı olarak tam bilinmemektedir (18). Psöriatik artrit çalışma grubu (Classification of psoriatic arthritis : CASPAR) geçerli tanı ve sınıflama kriterlerini yayımlamasından sonra gerçek prevalansı saptamak için uygun epidemiyolojik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (19).

Psöriatik artritin irksal bir afinitesinin varlığı saptanmasa da beyaz ırkta siyahlara göre daha sık görülmektedir. Heredite, psöriazis (Ps) ve PsA'da predispozan bir faktördür. PsA'lı hastaların birinci derece akrabalarında %20 oranında psöriazis , %5 oranında ise PsA tespit edilmiştir.

Şiddetli deri tutulumlu vakalarda, özellikle püstüler psöriaziste, PsA insidansı %30-40'lara kadar yükselmektedir. Karaoğlan ve ark.'nın (20) psöriazis vulgarisli hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada PsA insidansı %13.7, Özel ve ark.'nın (21) çalışmalarında %20 olarak tespit edilmiştir.

Ortalama başlangıç 30-55 yaşları arasındadır. Erkek ve kadınlar eşit oranda etkilenmektedir. Bu oran hastalığın subgruplarında farklıdır; omurga ve DIF tutuluğu gösteren grupta erkek, simetrik poliartrit tutuluğu olan grupta ise kadın baskınlığı göze çarpmaktadır. PsA' lı hastaların pek çoğunda (%75) psöriazis, artritlen önce başlar. %15 vakada cilt lezyonları ve artrit eş zamanlıdır. %10 vakada ise artrit cilt lezyonlarından önce başlamaktadır (22).

2.2.3. Etyoloji ve Patogenez

Ps, primer T lenfosit aktivasyonu ile birlikte sekonder olarak gerçekleşen keratinosit aktivasyon ve proliferasyonu sonrasında ortaya çıkar. Ps ve PsA'da hastalık aktivasyonundan CD8+ T lenfositler sorumlu tutulmaktadır. Ps'de keratinositlerin Fas ve Bcl-x sunumu artmıştır. IL-8 ve VEGF kodlayan genlerin ekspresyonlarındaki artışa bağlı olarak deri ve sinovyal dokuda yeni damar oluşumu artar. Dermal fibroblastlar keratinosit döngüsünden sorumludur. TGF- α salınması ile anjiogenez, c-myc ile de proliferasyon hızlanır. Keratinositlerin HLA-DR sundukları, bununla birlikte antijen sunumunda rol alabildikleri gösterilmiştir. PsA, bu nedenle, psöriatik plak'a karşı gelişen reaktif artrit olarak da düşünülebilir (23).

PsA'nın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Seronegatif artritlerde bazı HLA grupları ile hastalığın ilişkisi üzerinde durulmaktadır. PsA'lı hastalarda HLA-B13, -B17, -Cw6'nın normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (24). HLA-B27 daha çok spinal tutulum ve spondilartirit ile ilişkilidir (25). Bazı insan bağışıklık yetmezliği virüsü (human immunodeficiency virus-HIV) enfeksiyonlu hastalarda, Ps ve PsA prevalansının yükseldiği bildirildiğinden dolayı enfeksiyonla ilişki olduğu düşünülmüştür (26). PsA'lı hastaların büyük çoğunluğunda stresin Ps ve eklem tutulumunda etkili olabileceği söylenmektedir, ancak bu durum ispatlanamamıştır (27). PsA ile ilgili bazı çalışmalarda gösterilen fizik travma sonrası akro-osteoliz veya artrit başlaması derin Koebner fenomenini yansıtır (26).

2.2.4. Klinik

Artrit başlangıcı genellikle sinsi olup bazen akut gürültülü bir başlangıç da görülebilir. Etkilenen eklemlerde ağrı, şişlik, ısı artışı ve hassasiyet mevcuttur. Eklem tutulumu genellikle asimetric karakterdedir, simetric poliartrit de olabilir (28). %40-50 hastada distal interfalangeal eklem ve omurga tutulumu vardır (29). PsA'lı hastalarda diğer inflamatuvar artritlere göre daha az ağrı vardır. Bu nedenle hastalar ilerlemiş eklem deformitesi ile başvurabilirler (30).

2.2.4.1. Artrit paternleri

El ve ayak DİF eklemlerinin etkilendiği klasik PsA: Yaklaşık %5-10 oranında görülür. Erkek cinsiyette bu patern karşımıza daha sık çıkar. Sıklıkla tırnakta psöriatik lezyonlar ile karakterizedir.

Asimetric oligoartiküler artrit: PsA'da eklem tutulumunun en karakteristik şeklidir. Genellikle el ve ayak parmakları ilk olarak etkilenir. Fleksör tendon ve sinovyum inflamasyonu eşlik eder ve tipik sosis parmak görünümüne (daktilite) neden olur. Diz gibi büyük eklemler yanısıra DİF, proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemleri asimetric olarak tutar.

Simetric poliartiküler artrit: RA'e benzer. RA ile mukayese edildiğinde DİF eklemlerin daha sık tutulduğu, DİF ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerde kemik ankilozuna eğilim olduğu gözlenir (25). Kadın hakimiyetine sahiptir. Poliartiküler

hastalığı olan hastalar, diğer daha farklı paternlerden daha uzun hastalık süresine sahiptir (31).

Artritis Mutilans: Ellerde falankslarda ve metakarplerde osteoliz ile gerçekleşir. Sakroileit eşlik eder. Teleskopik parmak, hokka kalem belirtisi gibi deformiteler görülür.

Spondilitik form: İzole spondilit nadir görülür (%2-4). Genellikle periferik artritle birlikte görülür. Yaklaşık %5 hastada bu patern görülür. Erkek cinsiyette daha sık karşımıza çıkar. Spondilit, sakroileit olmadan da görülebilir ve sıklıkla asimetriktir. Vertebral tutulum ankilozan spondilitten farklıdır. Vertebralar asimetrik olarak tutulur ve atlantoaksiyel eklem tutulumu izlenebilir. Non marjinal asimetrik sindezmofitler, paravertebral ossifikasyon, daha nadir olarak vertebral füzyon karşımıza çıkmaktadır.

2.2.4.2. Eklem dışı bulgular

PsA için oldukça spesifik olan bir tutulum şekli de daktilittir. Hastaların % 30' unda oluşur. Sinovit ve fleksör tenosinovit birlikteliği tüm parmağın şişmesine neden olur (sosis parmak). Ayaklar daha sık etkilenir (32).

Entezit ise tendon ve ligamentlerin kemiğe yapışma yerindeki inflamasyondur ve seronegatif spondiloartropatilerin karakteristik özelliklerindedir. PsA' lı vakalarda %30-40 sıklıkta entesopati geliştiği bildirilmiştir (33).

PsA gelişen hastalarda tırnak tutulumu %67-90 arası oranlarda görülmektedir (26). En yaygın bulgular el parmağı tırnaklarında çukurlaşmalar (nail pitting), ayak tırnaklarında subungual hiperkeratozdur. Diğer tırnak lezyonları onikolizis, tırnakta transvers kabarıklaşma, diskolarasyon, ufalanma ve tırnak kaybıdır (25). Tırnaklar ve eklemler arasındaki ilişki özellikle DİF eklem artritinin varlığında görülür ve böyle hastaların %80- 100'ünde sıklıkla bitişik tırnakta ortaya çıkan tırnak tutulumu vardır (31).

Periferik ödem inflamatuvar artritlerde olduğu gibi PsA'da da olabilmektedir. Daha çok alt ekstremitelerde ve simetrik olarak görülmektedir. PsA başlangıcında veya sonraki yıllarda ortaya çıkabilir. Etkilenmiş olan bölgede tenosinovit, lokal entezit, ödem görülebilmektedir (34). Genellikle steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Ayrıca periferik ödem yapan nedenler arasında lenfödem de bildirilmektedir (35).

PsA' lı hastaların yaklaşık üçte birinde inflamatuvar göz hastalığı mevcuttur. En yaygın problem konjunktivittir (%20). Hastaların sadece %7-16' sında anterior üveit gelişir. Üveit, sakroiliit ve spondilitli hastalarda daha sık görülür ve kronikleşme eğilimi gösterebilir. Sjögren sendromu ile birliktelik, IgA nefropatisi ile birlikte interstisyel pnömoni, pyoderma gangrenozum gibi ekstraartiküler tutulumla ilgili olgu sunumları da mevcuttur (36).

2.2.5. Laboratuvar Bulguları ve Radyografik Değişiklikler

PsA için tanısal bir laboratuvar testi yoktur. Çeşitli çalışmalar, akut faz reaktanlarının hastalık aktive olduğunda tipik inflamatuvar değişiklikleri ortaya çıkardığını göstermektedir. Özellikle, kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein ve fibrinojen düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (31).

Deri lezyonunun şiddeti ile orantılı olarak %10-20 vakada hiperürisemi tesbit edilir. Bu durum muhtemelen hızlı hücre döngüsüne bağlı artmış nükleoprotein katabolizması sonucudur. RF pozitifliği hastaların %5-10'unda rapor edilmektedir. Antinükleer antikor pozitifliği de PsA'li hastaların %10-14'ünde saptanır (25). Hipergamaglobulinemi de PsA'lı hastalarda görülebilmektedir. Artmış IgA düzeylerinin spondilartrit ile ilişkisi bildirilmiştir (37). Ayrıca Anti-CCP düzeyi PsA'lı hastalarda %6-10 civarındadır (38).

PsA 'nın karakteristik radyografik özellikleri, eklem erozyonları, eklem aralığında daralma, periartiküler ve shaft periostiti ile karakterize kemik proliferasyonu, osteoliz, ankiloz ve spondiliti içerir. Ciddi olgularda eroziv değişiklikler 'hokka-kalem' arazi deformitesine ya da ciddi osteolize ilerleyebilir (29).

PsA'da asimetrik olarak gelişen sakroileitte, eklem aralığında tam kapanma nadirdir, vertebral tutulumda torakolomber olmaksızın sakroiliak ve servikal eklemler tutulabilir. Sindesmofitler daha az sayıda, atipik ve AS'nin aksine dağınık yerleşimlidir (39)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) periartiküler ve artiküler yumuşak doku inflamasyonunu taramada konvansiyonel radyografiden daha sensitiftir. Klinik olarak entesit saptanmayan olgularda da MRG' de entesal bölgelerde inflamasyonun tespit

edilmesi, komşu kemik iliğinde ve yumuşak dokuda belirgin inflamasyon gibi bozukluklar ile birlikte ele alındığında PsA' da primer lezyonun entesit olduğunu düşündürmektedir (40).

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Psöriatik artrit ile RA ayırımı bazen oldukça zordur. Genelde RF'nin negatif olması, asimetrik eklem tutulumu, DİF eklemlerinin tutulumu, sakroiliak ve spinal tutulum, cilt ve tnak değişikliklerinin olması, entezit ve daktilit PsA'da daha çok görülmektedir (31).

Psöriatik spondilitle ankilozan spondilittin ayırımı güç olabilir. PsA'yı AS'den ayırmada kullanılabilecek başlıca radyolojik ipuçları şu şekilde sıralanabilir:

1. Asimetrik sakroiliak eklem tutulumu mevcuttur.
2. Sindesmofitler daha az sayıda olup daha çok paramarginal ve asimetrik olma eğilimindedir, ardışık değildir.
3. Paravertebral ossifikasyon görülür.
4. Servikal omurga daha sık tutulur.

Hiperürisemi sıklığı göz önünde tutulursa, kristal artropatilerinin de dışlanması gerekmektedir (31). PsA 1. meta-tarsofalengeal eklemi tuttuğunda gut hastalığı ile karışabilir. Gut hastalığı daha akut gelişir, lokal hassasiyet daha belirgindir ve genellikle günler içinde yatıştır (41). Ayrıca akut gut artriti tedavi edilmezse bile 1-2 hafta içinde tümüyle gerileyecektir. PsA'in eklem travmasını takiben gelişebileceği ve alevlenebileceği bilinmektedir. Bu nedenle bir hastada travmatik artrit kalıcı olması hastanın erken bir PsA vakası olduğunu gösterebilir (25).

2.2.7. Tanı

Psöriatik artrit için "Classification of Psoriatic Arthritis" (CASPAR) grubunun 2006 yılında yaptığı çalışma sonrası yeni bir sınıflama geliştirmiştir. Bu kriterler PsA klasifikasyonu için geliştirilmiştir. PsA için bu kriterlerin spesifikliğı ve sensitivitesi oldukça yüksek bulunmuştur. CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı için psöriazis varlığı zorunlu değildir. Tablo 2'de CASPAR kriterleri görülmektedir (19).

Tablo 2. Psöriatik artrit klasifikasyon kriterleri

Puan	Kategori	Açıklama
2	Psöriazis varlığı veya öyküsü veya aile öyküsü	Hastanın birinci veya ikinci derece yakınlarında öykü bulunmalıdır
1	Tırnak değişikliği	Onikoliz, pitting veya hiperkeratoz
1	Romatoid faktör negatifliği	ELİSA veya nefolometrik
1	Daktilit varlığı veya öyküsü	Parmağın tamamında şişme
1	Radyografide (el veya ayak) jukstaartiküler yeni kemik oluşumu	Osteofit formasyonu dışlanmalıdır

İnflamatuvar artrit yanında PsA tanısı için puan ≥ 3 olmalıdır.

2.2.8. Prognoz

Hastalık seyri için bazı klinik ve genetik risk faktörleri tanımlanmıştır. Progresif eklem hasarı için risk faktörleri (29) :

- ✓ Şiş eklem sayısı – poliartiküler hastalık
- ✓ Artmış sedimentasyon hızı
- ✓ Önceki medikal tedaviye yanıtızlık
- ✓ Klinik ve radyolojik olarak eklem hasarının oluşması
- ✓ Fonksiyon kaybı
- ✓ Azalmış yaşam kalitesi olarak sayılabilir.

ACR sınıflamasına göre %11-42 arasında evre III-IV fonksiyonel yetmezlik görülmektedir (42). Mortalite ile yapılan birçok çalışmada PsA'lı hastaların yaşam sürelerinin normal toplumdan farklı olmadığı gösterilmiştir (43). En sık mortalite nedenleri kardiyovasküler, malignite ve solunum sistemi ile ilgilidir. Mortalite açısından radyolojik hasarın, yüksek sedimentasyon hızının ve önceden hastalık modifiye edici ilaçların (Disease-modifying antirheumatic drug : DMARD) kullanımının prediktör değeri bulunmuştur (44).

2.2.9. Tedavi

PsA tedavisine genellikle bir steroid olmayan antiinflamatuvar (Nonsteroidal anti-inflammatory drug : NSAID) ilaç ile başlanmaktadır. Selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve non selektif NSAID'ler kullanılabilir.

İkinci basamak tedavi (hastalık modifiye edici ajanlar, DMARD) hastanın artritine NSAİD ile yanıt alınmadığında ya da eroziv hastalık için risk faktörü taşıyan hastalarda erken dönemde gündeme gelir. Agresif hastalıkta, eklem deformitesi veya radyolojik olarak eroziv hastalık göstergelerinin varlığında mutlaka DMARD'lar tedaviye eklenmelidir.

Metotreksat: Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Folik asit antagonistidir. En sık tercih edilen ajandır. Cilt ve artrit bulguları üzerinde etkin olduğu gösterilmiştir. 7,5-25 mg/hafta tek doz ya da aynı gün içerisinde bölünerek verilebilir. Hastada, uygun doz ile yanıt 4-6 hafta içerisinde başlar. 15 mg üzerindeki dozlarda GİS emilimi etkilenebileceğinden parenteral uygulama önerilmektedir. Hastalara folik asit desteği verilmelidir. 25 mg metotreksat tedavisine 6-8 hafta yanıt vermeyen hastalarda farklı seçenekleri değerlendirmek gereklidir. Diğer taraftan metotreksata yanıt veren hastada metotreksatın kesilmesi ile cilt ve eklem bulgularında alevlenme görülebilir. Bu nedenle doz düşürülerek ilaç kesilmelidir.

MTX' ın en ciddi potansiyel yan etkileri karaciğer toksisitesi, interstisyel akciğer hastalığı ve kemik iliği baskılanmasıdır. ACR alkol alımı, geçmişte karaciğer enzim yüksekliği, kronik hepatit B, hepatit C hikayesi olan hastalarda Mtx ile tedavi öncesinde, takipte ise karaciğer enzim yüksekliği olması durumunda biyopsi yapılmasını önermektedir (45).

Sulfasalazin: PsA tedavisinde geçmişe göre eski önemini taşımamaktadır. PsA' yı kontrol altına almak için gerekli doz, RA için kullanıldığı dozdan daha yüksektir. Hastalarda sıklıkla GİS yan etkiler görülür. Ek olarak, ilaca bağımlı lupus ve toksik epidermal nekroliz vakaları bildirilmiştir (46).

Leflunomid: Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda leflunamidin plaseboya göre psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) skorlamasında iyileşme sağladığı ve cilt lezyonlarında gerileme yaptığı gözlenmiştir (47). İshal ve KCFT yüksekliği sık karşılaşılan yan etkilerdendir.

Siklosporin: Etkisi 3-4 ayda ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda cilt ve artrit bulgularında etkin olduğu gösterilmiştir (48). Ancak düşük dozlarda bile renal toksisiteye neden olması nedeni ile kullanımı sırasında yakın takip gerektirir.

Antimalaryaller: Klorokin ve hidrosiklorokin seçilebilecek ajanlardır. Hidrosiklorokin retinal toksisite riski daha az olması nedeni tercih edilir. Antimalaryallerden yanıt alınması 3 ayı bulabilir. Geçmişte sıkça tercih edilse de günümüzde çok kabul görmeyen bir tedavi yöntemidir (48).

Azatioprin: Azatioprinle ilgili yapılan çift kör bir çalışmada, hastaların 12 aylık takibinde cilt lezyonlarında ve artrit bulgularında azalma tespit edilmiş (49).

Glukokortikoidler: Sistemik glukokortikoidlerden, ilacın kesilmesi esnasında püstüler cilt lezyonlarını artırabileceği için mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Oligoartiküler veya bir iki eklemde persistan artrit olan poliartiküler olgularda intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir.

Biyolojik Ajanlar

Etanercept: TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı bölümleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir. Yapılan bir çok çalışmada etanerseptin plaseboya göre PASI skorlamasında belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Hastaların sağlık değerlendirme anketinde fonksiyon ve özürülük endekslerinde belirgin iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca radyolojik progresyonu yavaşlattığı gösterilmiştir (47).

İnfliximab: %75 insan ve %25 fare kaynaklı kimerik bir anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Hem TNF- α ' yı inhibe eder hem de aktive T lenfositlerinde apoptozu indükler. İnfliximab ile yapılan çalışmalarda ilacın 3 mg/kg tek doz uygulanması ile sinovyal makrofaj sayısında belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (50).

İnfliximab ile yapılan en kapsamlı çalışmalar çift kör randomize IMPACT (Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial) ve IMPACT 2 çalışmalarıdır. Psöriyatik artrit yanıt kriterleri (Psoriatic arthritis response criteria : PSARC) ve PASI skorlarında iyileşme sağlandığı, yaşam kalitesinde ve fiziksel fonksiyonlarda düzelme izlendiği gösterilmiştir (51).

Adalimumab: İlk tam insan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. İnfliximab' a benzer şekilde hem çözünür hem de transmembran TNF- α ' yı baskılar. Adalimumab ile yapılan en geniş randomize çalışma, ADEPT çalışmasıdır (52). 315 hastanın katıldığı çalışmada PASI skorlamasında şiş, ağırlı eklem sayısında belirgin iyileşme saptanmıştır. Yine radyolojik progresyonda azalma sağladığı gösterilmiştir.

Golimumab: İnsan anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Psöriazis ve PsA tedavisinde etkindir. G0 Reveal çalışmasında 405 PsA' lı hasta prospektif olarak takip edilmiş ve ACR 20 yanıtlarında PASI skorunda iyileşme saptanmıştır. Yine hastaların tırnak değişikliklerinde, daktilit ve entesit bulgularında düzelme saptanmıştır (53).

Ko-stimülasyon blokerleri: T hücre düzenleyici ajanlar olarak alefasept (insan füzyon proteini) ve abatacept (rekombinant insan füzyon proteini) tedavide kullanılabilir. Alefasept ile ilgili çalışmalar daha çok psöriazisli hastalarda mevcuttur. PsA'da etkinliği ile ilgili bir çalışmada etkinliği gösterilmiştir. Diğer ilaçların kullanılmadığı durumlarda tercih edilebileceği belirtilmektedir (54).

Ustekinumab: İL-12/İL-23 inhibisyonu üzerinden etki etmektedir. Başlangıçta psöriazis tedavisinde kullanılmaya başlanmış olan ustekinumab ile ilgili PsA'da yapılan plasebo kontrollü çalışmada faydası gösterilmiştir. Cilt bulgularında belirgin iyileşme olurken, entezit ve hasta fonksiyonlarında iyileşme de gözlenmiştir (55).

Diğer tedaviler: Üstteki tedaviler dışında vaka bazında bazı ilaçlar denenmiştir. İL-1 antagonisti olan anakinra, anti CD-20 olan rituksimab, İL-6 reseptör antikorunu olan tosilizumab, janus kinaz-3 inhibitörü, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B inhibitörü olan denosumab ile ilgili vaka çalışmaları mevcuttur (56).

2.3. Ankilozan Spondilit

2.3.1. Tanım ve epidemiyoloji

AS, sakroileit ve spondilit nedeniyle inflamatuvar bel ağrısı ile karakterize, ankiloza yol açan sindesmozitlerin oluştuğu ve sıklıkla periferik artrit, entezit ve akut anterior üveitle ilişkili kronik, inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Semptomlar sıklıkla geç

adolesan ve erken erişkinlik döneminde başlar. Kuzey Avrupalı beyaz popülasyonda %0.9 tahmini prevalans ile AS toplum için önemli bir sağlık sorunudur (57).

AS, SpA olarak bilinen ve birbiri ile ilişkili hastalıkların prototipidir. Bu hastalıklar reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ve farklılaşmamış spondiloartropati olarak sayılabilir. Spondilartropatiler, romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, romatoid faktörün negatif olduğu, özellikle fibrokıkırdak içeren dokuları etkileyen, sakroiliak eklemler ve omurga tutulumu yanında entesopati, alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti ile karakterize bir hastalık grubudur (58). Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülen hastalığın başlama yaşı, adolesandan genç erişkin yaşa kadar değişebilir ve yaklaşık 28 yaşlarında doruk sıklığına ulaşır (59).

2.3.2. Etyopatogenez

Ankilozan spondilitin kesin etyolojisi halen bilinmemektedir, ancak; hastalığın HLA-B 27 antijeni ile olan ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici çevresel faktörlere karşı immün yanıtlar sonucu geliştiğini düşündürmektedir (60).

Ankilozan spondilit tipik olarak agrekan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal bileşke, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokıkırdak içeren bölgeleri tutar (61). Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (Ör. Aşil tendonu) daha sık tutulur. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdağı etkiler. Vertebral son plak gibi subkondral kemiğin olmadığı yerlerde de doğrudan fibrokıkırdak etkilenir (62).

2.3.2.1. Ankilozan spondilit ve genler

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Etyopatogenezde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. B27 genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının %90-95'inde pozitifdir (32) Major

histokompatibilite (MHC) genlerinin yer aldığı 6. kromozom üzerinde HLA-B27 dışında, beyazlarda B60 ve Japonlarda B39'un hastalık ile ilişkisi saptanmıştır (63).

Monozigotik ikizlerde hastalık görülme oranı %75 iken, HLA-B27(+) dizigotik ikizlerde %27'ye düşmesi, genel populasyonda HLA-B27(+)’lerde AS görülme oranı %2-5 iken, AS’li olguların HLA-B27(+) birinci derece yakınlarında görülme oranının %10-20 olması AS’de HLA-dışı genlerin önemli katkısı olduğunu destekleyen bulgulardır (64). Kromozom 22’nin uzun kolunda yer alan sitokrom P450 CYP2D6 geni dışında, kromozom 1p, 2q, 9q, 11q 16q ve 19q’da zayıf ama anlamlı ilişkiler saptanmıştır (65).

Erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olması ve erkeklerde spinal hastalık şiddetinin fazla olması yanında X kromozomunda etkili hiçbir bölge olmaması ilginçtir (66). Kadın hastaların çocukları, erkek hastaların çocuklarına oranla daha fazla etkilenmektedir (67). Ancak bu artmış genetik yatkınlık yüküne karşın, çocuklardaki hastalık aktivitesi, işlev ve radyolojik bulguların erkek hastaların çocukları ile benzer olduğu bulunmuştur (68).

2.3.2.2. Ankilozan spondilit ve sitokinler

Sakroiliak eklemden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+ T hücreler, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) mRNA’sı bulunmuş, IL-1 mRNA’sı bulunmamıştır (69).

TNF- α ’nın AS etyopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir (32).

2.3.3. Klinik özellikler

2.3.3.1. İskelet bulguları

AS’nin en karakteristik ve en sık ortaya çıkan belirtisi, sinsi başlangıçlı ve künt özellikli kronik omurga ağrısı ve tutukluktur. Hastaların %75’inde ilk yakınma olarak görülür. Bu ağrı, çoğu hastada, erken dönemde yer değiştiren gluteal ağrı biçiminde olup, uyluğun önünden ve arkasından dize kadar yayılabilir; ancak her zaman kolay olarak tanımlanmayabilir. Birkaç ay içinde bilateral ve sürekli olmaya başlayan ağrı,

gece artış gösterir. Ardından kronik bel ağrısı ve tutukluğu gelişir. Kronik bel ağrılı hastaların ancak %5'inde AS veya SpA gelişir. Bel ağrısı 40 yaşından önce başlar, sinsi başlangıçlıdır. Uzamış hareketsizlik sonrası bel ve sırt ağrılarında artış görülür ve egzersizle rahatlama gözlenir. Hastaların gece kalkıp, egzersiz yaptıktan sonra rahatlama tipiktir. En az yarım saat süren sabah tutukluğu, 3-4 saati bulabilir.

Periferik artrit, AS'li hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Genellikle oligoartiküler, asimetrik, alt ekstremitte büyük eklemlerinin etkileyen artrit ortaya çıkar. Bazen hastalık omuz kalça gibi kök eklemlerden başlar. Bu eklemlerin tutulması juvenil çağda başlayanlarda daha siktir. İlk 10 yılda kalça tutulması görülmezse, geç dönemde tutulma olasılığı düşüktür. Torakal vertebraların tutulması veya kostovertebral, kostosternal, manubriosternal ve sternoklaviküler bileşkelerdeki entezit alanları, göğüs ağrısına neden olur; atipik angina pectoris veya perikardit benzeri yakınmalar gelişebilir. Bazı hastalar, derin inspiryumda göğüs kafesinin rahat açılmadığını fark eder. Servikal bölgede ağrı ve tutukluk ilerlemiş hastalık bulgularındandır. Ayrıca entezit nedeniyle, aşil tendonunun ve plantar fasyanın entezis yerlerinde, interkostal kas bağlantılarında, kostokondral bileşkelerde, iliak kristada, büyük trokanterde, iskiyal tuberositte, tibial tüberküle ağrı, duyarlılık saptanır (70).

2.3.3.2. İskelet dışı bulgular

Yorgunluk, kilo kaybı, ateş gibi sistemik hastalık belirtileri görülebilir. Akut anterior üveit (akut irit ya da iridosiklit), en sık görülen eklem dışı tutulum şeklidir (%25-40). Genellikle tek taraflıdır, sekel bırakmaz ve rekürrensler görülür. Gözde ağrı, fotofobi, sulanma, hafif bulanık görme bulguları verir (71).

AS'de akciğer parankim tutulumu nadirdir, hastaların %1'inde üst loblarda kronik fibrotik ve infiltratif değişiklikler içeren apikal fibrozis gözlenir. Bu durum kaviteleşip tüberkülozu taklit edebilir ya da içlerine aspergillus yerleşip mantar enfeksiyonlarına yol açabilir (72).

AS'de artan Ig A'ya bağlı Ig A nefropatisi, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlara (NSAİD) bağlı böbrek bulguları ortaya çıkar. %1-3 sekonder amiloidoz izlenebilir (73).

Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Atlantoaksiyal subluksasyon AS'li hastaların %2'inde görülür, spinal kord basısı ile veya bası olmadan oksipital ağrı olabilir. Kauda ekuina sendromu, nadir ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur (60).

AS'li hastaların %60'ında terminal ileum ve kolonda, etyopatogenezele ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir (60).

2.3.4. Laboratuvar ve radyolojik değerlendirme

Kronik hastalığa bağlı normokrom normositer anemi %15 sıklıkta görülebilir. Hastaların %75'inde ESR ve CRP artmıştır. AS ve SpA'lerin tanısında sensitiviteyi suboptimal olmasına rağmen belirgin ESH ve CRP yüksekliğinin klinik değeri vardır. Akut faz reaktanlarından; ferritin artışı, hipoalbuminemi ve hafif düzeyde trombositoz görülebilir. Serum Ig A düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir. Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir. Dışkıda gizli kan aranması inflamatuvar barsak hastalığı açısından anlamlı olabilir (60).

HLA-B27 antijeni hastaların %90'ı veya daha fazlasında pozitifdir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran artabilir (74).

Sakroileit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur, genellikle bilateraldir. İlk bulgu yalancı genişlemedir, daha sonra skleroz olur (Evre 1-2). Alt 1/3'de belirgindir. İliak kenarda kırık daha ince olduğu için ilk bulgular iliak kanatta görülür. İlerlediğinde skleroz ve erozyon eklemin her iki kenarında olur (Evre 3). Daha sonra kemik füzyon oluşur (Evre 4). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans şüpheli olgularda endikedir. Manyetik rezonans artiküler kırıkta erken lezyonu ve komşu kemik iliği ödemi göstermede üstündür (39).

Vertebralarda kareleşme konkav anterior superior ve inferior yüzeylerde erozyona bağlı oluşur, parlak köşeler Romanus lezyonu olarak adlandırılır. Simfizis pubiste skleroz ve düzensizlik ile osteitis pubis olabilir. İskial tuberositlerde erozyon, iliak krista ve proksimal trokanterlerde entezitler görülür. Spinal ligamentlerde ossifikasyon ile intervertebral disklerde köprüleşme olur ve sindezmofitler oluşur. Simetrik

sindezmoftiller ile bambu kamışı görünümü olur. AS'de simetrik ve bilateraldir (75). Ayrıca jeneralize spinal osteopeni oluşur. Osteopeni; immobilité, lokal sitokin salınımına bağılı oluşur ve minör travma ile spinal kırıklar olabilir (76)

AS'de ek olarak spondilodiskit (Anderson lezyonu) olabilir. Destruktif diskovertebral bir lezyondur. %8'e varan oranlarda bildirilmiştir. Genellikle alt torakal bölgededir ve %50 multipl seviyededir (77).

2.3.5. Tanı

AS tanısında Modifiye New York Kriterleri (1984) kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre kesin tanı için sakroileit şarttır (Tablo 3)(78).

Tablo 3. Modifiye New York Kriterleri (1984)

Klinik Bulgular

1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması
3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması

Radyolojik Bulgular

1. Bilateral Evre 2-4 sakroilit
2. Unilateral Evre 3-4 sakroilit

Radyolojik kriterlerden herhangi biri ile en az 1 klinik kriterin olması : kesin AS tanısı

Hastalığın erken tanınması deformiteler gelişmeden müdahale etmeyi ve erken tedaviyi olası kıldığı için erken tanıda New York kriterleri yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle hastalığın preradyografik dönemde erken tanısı için aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılanlar Amor tarafından önerilen ölçütler, Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthropaty Study Group- ESSG) sınıflama ölçütleri, Ankilozan Spondilit'te Çalışma Grubu (Assessment of Spondyloarthritis International Society -ASAS) kriterleridir (79).

2.3.6. Prognoz

AS'in seyri çok değişkendir. Spontan remisyonlar ve alevlenmeler ile seyrederek ve prognozun genel olarak iyi olduğu kabul edilmektedir. Hastalık göreceli olarak hafif veya kendini sınırlayan bir seyir gösterebilir. Buna karşın, hastalık yıllar boyunca aktif olarak da kalabilir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada AS'li hastalar için ölüm

riskinin, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollere göre %50 yüksek olduğu saptanmıştır. Ölüm nedenleri arasında amiloidoz ve spinal kırıklar gibi hastalık komplikasyonları ve kardiovasküler, gastrointestinal ve renal problemler vardır (80).

Hastalığın ilk 10 yılı özellikle önemlidir. AS'li hastaların fonksiyon kaybının büyük bir bölümü bu dönemde oluşur. Hastalık süreleri en az 10 yıl olan AS ve diğer SpA olgularında yapılan retrospektif bir çalışmada, hastalığın ilk iki senesinde saptanabilen yedi değişkenin, hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu yedi değişken; hastalığın 16 yaşından önce başlaması, ESH'nin 30 mm/saat üzerinde olması, kalça eklem tutulumu olması, NSAİD'lerin etkili olmaması, lomber omurgada kısıtlılık olması, daktilit olması ve oligoartrit varlığı şeklinde bildirilmiştir (81).

Ekstraartiküler bulgular da kötü prognozla ilişkilidir. Sosyoekonomik durum da prognoz üzerinde etkilidir. Sigara içilmesi, düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum ve yetersiz egzersiz de kötü prognozla ilişkilidir (82).

Gebelikte hastalık seyri değişkendir. Gebelikte hastalıkta kötüleşme sıklığı yaklaşık %31-55 oranındadır. Postpartum dönemde (6 hafta-6ay) kötüleşme sıklığı ise %45-92'dir (83).

2.3.7. Tedavi

AS' nin ideal tedavisi için farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler birlikte uygulanmalıdır. Nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları; başta hasta eğitimi ve düzenli egzersiz programı (yer ve su içi egzersizleri) olmak üzere kaplıca tedavisi, fizik tedavi modaliteleri, iş ve uğraşı tedavisini içerir (84).

2.3.7.1. Farmakolojik tedavi

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar: NSAID, ağrı ve tutukluğu gidermede ilk basamaktır. NSAID' ların yetersiz, kontrendike olduğu veya iyi tolere edilemediği durumlarda, parasetamol ve opioidler gibi ağrı kontrolünde analjezikler düşünülebilir (84).

Kortikosteroidler: Lokal inflamasyon bölgelerine kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir. Aksiyel hastalıkta sistemik steroidlerin kullanımına dair yeterli kanıt yoktur (84)

Sülfasalazin: Sülfasalazin (SSZ), AS' de en iyi araştırılmış hastalık modifiye edici ajandır. Tüm çalışmalar değerlendirildiğinde sonuç olarak SSZ aksiyel tutulum için önerilmemektedir; fakat periferik artritli hastalarda önerilmektedir(84)

Leflunomid: Aksiyel tutulum üzerinde etkili değildir. Ancak periferik artritte yarar sağlayabilir (85).

Anti Tümör Nekrozis Faktör α (anti-TNF- α) tedavisi: ASAS önerilerine göre geleneksel tedavilere rağmen ısrarlı şekilde yüksek hastalık aktivitesi bulunan hastalara anti-TNF- α tedavisi verilmelidir (84)

2.3.7.2. Cerrahi tedavi

Total kalça artroplastisi, refrakter ağrısı veya özürüllüğü olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı bulunan hastalarda, yaşa bağlı olmaksızın düşünülmelidir. Seçilmiş olgularda düzeltici osteotomi ve stabilizasyon işlemleri gibi spinal cerrahi yöntemleri yararlı olabilir (57).

2.4. Romatoid Artrit

2.4.1. Tanım

RA, özellikle diartrodiyal eklemleri tutan, simetrik, eroziv sinovit ile karakterize, tüm ırk ve etnik gruplarda görülebilen, ciddi deformiteler ve özürüllük geliştirebilen, kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Sıklıkla klinik dalgalanmalarla seyrederek tedaviye rağmen kronikleşerek progresif eklem destrüksiyonu, deformite, disabilite ve hatta erken ölümle sonuçlanabilir (86).

2.4.2. Epidemiyoloji

Dünya çapındaki prevalansı % 0,8 (değişik toplumlarda sıklığı % 0,3-2,1 arasında bildirmiştir) olarak tahmin edilmektedir (87). İzmir Balçova ve Narlıdere'de yapılan başka bir çalışmada 2835 kişi taranmış kaba prevalans %0.49 olarak hesaplanmıştır.

Aynı çalışma sonuçlarının 2000 yılı genel nüfus sayımı verilerine göre Türk toplumuna genellendiğinde prevalans %0.36 olup bu değer diğer Akdeniz ülkelerine benzerdir (88).

Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekatlarda baslar. İnsidansı 60-64 yas arası kadınlar da 18-29 yas arası kadınlara göre 6 kat daha fazladır. RA, bayanları, erkeklere oranla 2,5 kat daha sık tutmaktadır. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalmaktadır (89).

2.4.3. Etyopatogenez

Kabul edilen yaygın görüşe göre hastalık, genetik olarak yatkın kişilerde, tam olarak bilemeyen çevresel etkenlerin antijenik uyarısıyla başlayıp immün sistemdeki kompleks etkileşimlerle kronik hale gelmektedir. Etiyolojide rol oynadığı düşünülen faktörler; enfeksiyöz ajanlar, genetik, immün sistem bozukluğu, travma, stres, cinsiyet, endokrin, metabolik, çevresel, nutrisyonel ve psikolojik faktörlerdir (90).

2.4.3.1. Genetik Faktörler

RA'da genetik yatkınlığın olduğunu gösteren çok sayıda veri vardır. Hastalık seropozitif bireylerin birinci derece akrabalarında yaklaşık dört kat daha fazla görülmektedir. Monozigot ikizlerde RA görülme oranı %30'larda iken dizigot ikizlere bu oran %5'e düşer. Ancak tek yumurta ikizlerinde hastalığın ikizlerin her ikisinde de çıkma olasılığının %50'nin altında olması etiyopatogenezde genetik faktörler dışında çevresel faktörlerin de önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (91).

Hastalıkla ilişkili genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan Human Lökosit Antijen (HLA) sistemi genleri ile ilişkili olduğu ve bir tek genetik bozukluktan çok birkaç genin RA'yı etkilediği düşünülmektedir.

HLA ve Romatoid artrit ilişkisi

İlk olarak lökositlerde saptanan ve insan lökosit antijenleri (HLA) olarak isimlendirilen bu moleküllerin daha sonra vücuttaki bütün hücrelerin yüzeylerinde bulunduğu anlaşılmış ve majör histokompatibilite kompleksi (MHC) olarak isimlendirilmişlerdir, MHC molekülleri antijen sunan moleküllerdir. Temel olarak iki sınıfta incelenir; MHC sınıf1'in HLA A, B, C olmak üzere üç tipi vardır, MHC sınıf 2 ise HLA DR, DQ, DP olmak üzere üç tiptir (92).

Romatoid artrit ile HLA sınıf I allelleri arasındaki zayıf ilişki olmasına rağmen, sınıf II allelleriyle özellikle DR4 ile kuvvetli ilişkisi vardır. Beyaz ırk ve birçok toplumda bu böyle iken İsraililer'de DR1, İspanyollar'da DRW10, Japonlar'da DW15'in rölatif riskleri daha yüksektir. Ayrıca DR4'ün bulunması hastalık ciddiyeti ve kronikleşmesinde etkilidir (93). HLA DR4'ün alt gruplarından HLA DRB1*0401, -*0404, -*0408 RA ile ilişkili alellerdir. Bu alelleri taşımayanlarda hastalık daha hafif ve seronegatif seyretmektedir. İki (homozigot) DRB1*04 aleli olanlarda ise daha ağır ve ekstraartiküler tutulumlu bir hastalık tablosu olduğu bildirilmiştir. HLA DR2, -DR3, -DR7'nin hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (94).

HLA kompleksi dışındaki bazı genlerde RA'da genetik yatkınlığa katkıda bulunmaktadır. Bunlar, T hücrelerinde antijen reseptörünün ekspresyonunu ve immünoglobulinin (Ig) hem hafif hem de ağır zincirlerini kontrol eden genlerdir. Ayrıca tümör nekroz faktör α (TNF- α) ve interlökin (IL) 10 genlerindeki polimorfizmler ve kromozom 3 (3q13)'deki bir bölgenin de RA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (94).

2.4.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Bazı hastalarda sinoviyal dokularda difteroid benzeri mikroorganizmalar elde edilmiştir, ancak benzer mikroorganizmalar diğer dokularda da saptanmıştır. Mikobakteriyum tüberkülozisin kartilaj proteoglikanları ile moleküler benzerlik gösterdiği ve sinovyal sıvıda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (90).

Etyolojide rol oynadığı düşünülen virüsler arasında ise; EBV, HTLV Tip I, diğer retrovirüsler, Hepatit B virüsü, Rubella virüsü, Parvovirüs B19 sayılabilir (86)

Fakat bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu virüslerin RA etyopatogenezindeki rolleri kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte üç farklı mekanizma üzerinde durulmaktadır. İlki artrojenik bir ajanın eklem kıkırdağına ve diğer yapılara yayılarak direk etkiyle veya lokalize immün yanıtla artrite yol açması, ikinci mekanizma virüslerin immün kompleksler oluşturmaları yoluyla artrite neden olabilecekleri, üçüncü olası mekanizma ise viral ajanların immün sistemi etkileyerek otoantikor oluşumuna yol açmalarıdır (90).

2.4.3.3. Cinsiyet ve Hormonlar

RA kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir. Cinsiyet farkının temeli bilinmemekle birlikte bağışıklık işlevleri üzerine hormonal etki ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hamilelikte hastalık seyrindeki değişiklikler nedeniyle seks hormonlarının üzerinde durulmuştur. RA'da gebeliğin etki mekanizması tam anlaşılamamıştır.

Genellikle RA'da hamilelik döneminde hastaların %75'inden fazlası iyileşme ve remisyon gösterir. Ancak hamilelik sonrası olguların %80-90'ında olay tekrar alevlenmektedir (95). Oral kontraseptiflerin kullanımı veya erken yaşta gebelik hastalığın ortaya çıkmasını geciktirdiği veya hastalığın şiddetini azalttığı düşünülmektedir (96)

Seks hormonları immün mekanizmalar üzerinde önemli roller oynamaktadır. Genelde östrojenin immün sistem üzerine (özellikle T lenfositlerine) aktive edici, androjenlerin ise baskılayıcı rol oynadıkları gösterilmiştir. Östrojenler T lenfositlerin antijen stimülasyon etkilerini ve T hücrelerinin süpresör aktivitesini baskılar. Progesteron ise T hücre süpresör aktiviteyi artırır, fakat lenfosit proliferatif etki gösteren mitojeni inhibe eder (97).

RA'lı hastalarda ölçülen bazal kortizol düzeyi normal iken sirkadiyen paternlerinin bozulduğu, kortizol düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında belirgin ilişki olduğu, cerrahi gibi bir stres sonrasında kortizol düzeyinde yükselme olmadığı saptanmıştır (98).

2.4.4. Klinik Bulgular

Olguların % 75'inde hastalık yavaş ve sinsi olarak baslar. Haftalar veya aylar süren bir süreçte artraljiler, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlikler oluşur.

2.4.4.1. Eklem Tutulumu

RA'da eklemler simetrik bir şekilde tutulurlar. Klinikte eklemlerde ağrı, şişlik ve hassasiyet olur. En çok korkulan eklemlerin başında; Metakarpofalangeal (MKF)

eklemler, proksimal interfalangial (PİF) eklemler ve el bilekleri gelir (% 70- 90). Dizler, dirsekler ve metatarsofalangial (MTF) 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 seyrederek (95). MKF'de subluksasyon ve ulnar deviasyon, el bilekte radyal deviasyon olur. Tipik olarak kuğu boynu (MKF eklemlerde fleksiyon kontraktürü, PİF'lerde hiperekstansiyon ve DİF'lerde fleksiyon olarak tanımlanır.) ve düğme iliği deformiteleri (es zamanlı olarak PİF'lerde fleksiyon ve DİF'lerde hiperekstansiyon olarak tanımlanır.) gelişebilir.

Omuzlar en sık tutulan eklemlerendir. Sinovyum, klavikula distal ucu, bursalar, rotator kaf, boyun ve göğüsteki bazı kaslar tutulabilir. Ayrıca temporomandibular eklem, ağız açma ile ağırlı kısıtlılık ve hassasiyet görülen, yaygın tutulan bir eklemdir. Krikoaritenoid eklem tutulumu seste kalınlaşma ile kendini belli eder (99).

Genellikle hastalığın ileri evrelerinde kalça tutulumu görülür. Hareket kısıtlılığı, hareketle veya yük verme ile ağrı, kalça tutulumu olduğunu gösterir. Erken dönemlerde kalça rotasyonu veya kalça üzerine yük verme ile kasık ağrısı, yürüme güçlüğü ortaya çıkar. İleri evrede kartilaj destrüksiyonu ve iki taraflı erozyonlar gelişirse osteoporozda eklenerek asetabulum pelvis içine itilir ve asetabuler protrüzyon gelişir (99).

Diz tutulumu sıktır ve erken dönemde ilk tutulan eklem olarak görülebilir. Şişlik ve effüzyon vardır. Kuadriseps atrofisi ve fleksiyon kontraktürü gelişebilir. Diz ekleminde effüzyonun artması ile baker kisti oluşabilir. Baker kisti bacağı yayılıp rüptüre olabilir. Bu durum akut tromboflebitle karışabilir. Ayırıcı tanı US veya artrografi ile yapılır (99).

2.4.4.2. Eklem Dışı Tutulum

RA'nın en sık görülen deri bulgusu subkutan romatoid nodüllerdir. Ön kol ekstansör yüzeyinde veya diğer mekanik basıya maruz kalan bölgelerde oluşur. Hemen her zaman seropozitif hastalarda görülür. Hastalığın aktivite düzeyini gösterir ve genellikle şiddetli hastalık ile beraberdir. Ancak methotreksat kullanımı ile hastalık aktivitesi azalırken nodüllerin artabileceği bildirilmiştir (100).

Pannus dokusunun komsu kemiğe invaze olmasıyla fokal osteolizis gelişir. Bu da karakteristik kistik erozyonları oluşturur. İnflamasyonlu ekleme komşu kemikte osteopeni vardır. İnflamasyonlu eklemlere uzak kemikte sitokinlerin etkisiyle aksiyal ve apendiküler osteopeni görülür (101).

RA'da en sık göz komplikasyonu %10-35 oranında görülen keratokonjonktivitis sikkadır. Episklerit ise nadir görülür ancak genellikle hastalık aktivitesine paralel seyreder ve sıklıkla kendiliğinden geriler. Sklerit daha nadir görülür ve tedavi edilmezse skleromalaziye ilerleyip körlüğe neden olabilir. Daha nadir görülen göz bulguları ise anterior üveit, bant keratopatisi, üst oblik kasın stenoza tenosinovitine bağlı diplopidir (101).

RA'da anemi siktir ve nedeni multifaktöryeldir. Hastalığın aktif dönemlerinde normokrom-normositer anemi görülür. Kronik hastalık anemisi şeklindedir. RA'da aneminin şiddeti, hastalık şiddeti ile özellikle periferik artritle ilişkilidir. Trombositoz sık görülen bir bulgudur (102).

Uzun süreli RA'da nadir bir komplikasyon olan sekonder amiloidozun %3-5 oranında olabilir. Açıklanamayan ödem, genel durum bozukluğu, hepatosplenomegali, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği durumlarında ayrıntılı amiloid incelemesi yapılmalıdır (102).

En sık kardiyak tutulum perikarditdir. Çoğu zaman seropozitif, nodüllü, erkek hastalarda görülür. Perikardiyal efüzyon sıvısında protein yüksek, glukoz ve kompleman düzeyleri düşüktür. Tedavi ile genellikle geriler. Bazen konstrüktif perikardite ve bunun sonucu olarak sağ kalp yetmezliği ve periferik ödeme neden olabilir. Miyokard ve kapaklarda romatoid nodüllere bağlı lezyonlar görülebilir. Klinikte kapak disfonksiyonları, emboli, iletim defektleri, koroner arterit ve bazen de kardiyomyopati şeklinde görülür. Artmış ateroskleroza bağlı iskemik kalp hastalığı riski RA hastalarında yüksektir. En çok kas, sinir, kalp ve gastrointestinal sistem damarlarını tutan değişik tip ve derecelerde vaskülit olabilir. Klinikte ise Raynoud fenomeni, değişik deri ve tırnak lezyonları, ülserler ve gangren şeklinde bulgu verebilir. Vaskülitli vakaların çoğu seropozitifdir, HLA DR4 pozitif ve C3 seviyeleri düşüktür (102).

Hastalığa bağlı gelişebilen akciğer bulguları pulmoner nodüller, plevral effüzyon, interstisyel fibröz pulmoner hipertansiyondur. Kaplan Sendromu seropozitif RA hastalarında gelişen özel bir pnömokonyoz tipidir. Akciğer grafisinde iyi sınırlı homojen nodüler opasiteler şeklinde görülür. Özellikle kömür madeninde çalışanlarda, slika ve asbeste maruz kalan kişilerde görülür (102).

Periferik nöropatilerden kompresyon nöropatileri olarak femoral sinir, fibula başında peroneal sinir, ayak bileğinde posterior tibial sinir ve MTP’de interdijital sinir baskıya uğrayabilir. Altın, klorokin gibi ilaçlara bağlı periferik nöropati gelişebilir. Simetrik sensoriyal polinöropati, simetrik sensorimotor polinöropati, mononörit, mononöritis multipleks görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumu olarak dura ve koroid pleksusta yerleşen amiloidoz, vaskülit, romatoid nodüllere bağlı inme, hemoraji, ensefalopati, menenjit izlenebilir. Atlantoaksiyal ve diğer seviyelerdeki subluksasyon veya luksasyonlara bağlı baş boyun ağrısı, vertebroziller yetmezlik, radikülopati veya myelopati bulguları olabilir (102).

2.4.5. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artrit spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Ancak bazı laboratuvar testleri tanı koyma, hastalık aktivitesinin izlenmesi, prognoz ve uygulanacak tedavide yol göstericidir. Hastaların %70-80’inin serumunda saptanabilen RF tanı kriterleri içine alınan tek laboratuvar testidir. RF, immunglobulin G’nin Fc kısmına karşı oluşan çoğunlukla IgM yapısında daha az sıklıkla da IgG ve IgA yapısında olan bir otoantikordur. RF pozitif olan hastalarda prognoz daha kötüdür, eklem dışı tutulumlar ve eklem hasarı daha fazladır. IgA yapısında RF pozitif olanlarda daha fazla kemik erozyonları gelişmektedir (103, 104).

Son yıllarda RA’lı hastaların çoğunda mevcut olan sitrüllin içeren proteinlere karşı antikorlar (anti-CCP) saptanmıştır. Bu antikorların RA için duyarlılığı RF’ye benzer, özgünlüğü daha yüksektir. Anti-CCP antikorları, RA kliniği gelişmeden önce pozitifleştikleri için erken teşhiste, RA için özgün oldukları için ayırıcı tanıda, kötü prognozu gösterdikleri için de agresif tedavi gereksinimi olan hastaların belirlenmesinde yardımcıdırlar (105).

Romatoid artritli hastaların yaklaşık %60'ında Sjögren Sendromu ve vaskülit varlığı ile ilişki gösteren antinükleer antikor pozitifliği tespit edilebilir. Antinükleer antikor pozitifliği olanlarda RA daha ağır seyreder (106).

Aktif hastalıkta karaciğer kökenli alkalen fosfataz yüksekliği, düşük albumin, eritrosit sedimentasyon hızında yükselme, akut faz proteinlerinden özellikle C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde yükselme gözlenir (107). Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) vaskülitin eklendiği klinik durumların tanı ve tedavisinin takibi için yararlıdır (108)

RA'daki sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit karakteristrik özelliklerini göstermekle birlikte hastalığa özgül bir değeri yoktur. Sıvı genellikle bulanıktır. Polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu 5000- 50000/ mm³ arasında beyaz küre mevcuttur (109).

2.4.6. Radyolojik Bulgular

Direkt grafiler hastalık tanısında ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Radyolojik olarak ilk bulgu eklem çevresinde kalsifikasyon ile birlikte yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. İlerleyen inflamasyon ile eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve erozif değişiklikler, subluksasyon ve eklemden ankiloz izlenebilir. Erozyonun ilk görüldüğü yerler, 2. ve 3. metakarp başlarının radial yüzü ile 3. PİF eklemi radial ve ulnar yüzüdür (110).

Direkt grafiler erken erozyonların izlenmesinde yetersizdir. Magnetik rezonans görüntüleme diğer radyolojik yöntemlere göre daha üstün kontrast rezolüsyon sağlama özelliğine sahiptir. Sinovitin değerlendirmesinde gadoliniumdiyetilen triaminepentasidik asit (Gd-DTPA) maddesi kullanılarak kontrastı daha belirgin hale getirmektedir. Gd- DTPA ile MRG bulgularının mikroskopik sinovit bulguları ile korele olduğu saptanmıştır. Ortalama 4 aydır RA tanısı alan hastalarda direkt grafilerde yüzde 15 oranında erozyon saptanırken, MRG ile bu oranın yüzde 45 olduğu bildirilmiştir. MRG tedavinin takibinde de değerlidir (110, 111).

Yapılan klinik çalışmalarda ultrasonografinin erozyonların tespit edilmesinde direkt grafiye göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır (112).

2.4.7. Klinik Takip

RA hastalık aktivitesini ölçmek için günümüzde en sık kullanılan Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) ve Avrupa Romatizma Savaş Derneği (EULAR) tarafından önerilen aktivite değerlendirme kriterleridir. EULAR tarafından 44 eklem değerlendirildiği bir hastalık aktivite skoru (DAS= Disease Activity Score) geliştirilmiştir (113). Bu skorlamada 0-10 arasında bir sonuç elde edilir, sonucun <1.6 olması remisyona olarak kabul edilir. Kullanım kolaylığı sağlamak için değerlendirilen eklem sayısı 28'e düşürülerek DAS28 ölçütü geliştirilmiştir. DAS28 skorlamasında 28 eklemdaki şişlik ve hassasiyet, ESR değeri ve hastanın genel sağlık değerlendirmesi veya ağrı değerlendirmesi dikkate alınır. DAS28'in <2.6 olması remisyona, 2.6-3.2 hafif, 3.2-5.1 orta, >5.1 olması yüksek aktivitede hastalık olarak kabul edilir.

Hastaların eklemlerinde olan ağrıyı değerlendirmek için görsel ağrı skalası (VAS) kullanılır. Fonksiyonel durumun değerlendirilmesinde Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) en sık kullanılan metoddur (114).

2.4.8. Tanı

RA tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını içeren kriterlere ve ayırıcı tanıya göre konulmaktadır. 1987 ACR (American Collage of Rheumatology) kriterleri 2010 yılında erken RA tanısı koymak ve hızlı bir şekilde DMARD tedavisi başlamak için ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından revize edilmiştir. Bunun nedeni 1987 ACR tanı kriterlerinin erken RA' da çok fazla yararlı olmamasıdır. Ancak 2010' da yayımlanan kriterler tanı kriteri olmaktan çok sınıflama kriterleri olduğu vurgulanmıştır (115).

Tablo 4. 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri

Hedef popülasyon (kimler test edilmelidir)

1. En azından bir tane klinik olarak tespit edilmiş sinovit (şişme)
 2. Sinovitle daha iyi açıklanamayan bir hastalık olmaması
- RA için sınıflama kriterleri (skor bazlı algoritim , skor kategorilerini A-D ye kadar ekleyiniz .(A skoru ≥ 6 ise hastanın RA açısından sınıflanması gerekecektir)

A . Eklem tutulumu*	
1 Büyük eklem	0
2- 10 tane büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu olmadan veya olarak)	2
4-10 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu olmadan veya ek olarak)	3
10 eklemden fazla tutulum (en azından bir küçük eklem olmalı)	5
B. Seroloji (en azından bir tanesi sınıflama için gereklidir)	
Negatif RF veya negatif CCP	0
Düşük Pozitif RF veya Düşük Pozitif ACPA	2
Yüksek Pozitif RF veya Yüksek pozitif ACPA	3
C.Akut Faz Reaktanları (en azından bir tanesi sınıflama için gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP veya Yüksek ESR	1
D. Semptomların Süresi	
6 hafta >	1
6 hafta <	1

***Hedef Kitle:** En az bir eklemden klinik sinovit varlığı ve sinoviti başka bir hastalık ile daha iyi açıklanamayan hastalar değerlendirmeye alınır. A-D kategorilerinin puanları toplanır; bir hastayı kesin RA olarak sınıflandırmak için 10 üzerinden 6 ve üzeri bir puan gereklidir.

2.4.9. Tedavi

Tedavide ilk adım inflamasyonun olduğu eklemler istirahate alınmalı ve semptomları baskılamak için Non-Steroid Antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve Kortikosteroidler başlanmalıdır. DMARD'lara vakit geçirmeden başlanmalıdır. Tedavide ilk seçenek olan DMARD'lar metotreksat (MTX), sülfasalazin (SLZ) ve antimalaryal ilaçlardır. Tek veya kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. Tedavi etkinliği bakımından kombine tedaviler daha üstün görünmektedir (116)

Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar: NSAID'lar RA'lı hastalarda eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak rahatlama sağlarlar. Ancak hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri ispatlanamamıştır. Bu nedenle uzun dönemde modifiye edici ilaçlarla kombine kullanılmalıdırlar (117).

Kortikosteroidler: Aktif RA'lı hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi (15 mg/gün prednisolon) inflamasyona bağlı semptom ve bulguları baskılanmada kısa ve orta vadede plasebo ve NSAID'lara göre üstündür. Aktif RA'da doz artırılabilir, gerektiğinde pulse steroid tedavisi tercih edilebilir. Ancak kronik kullanımda çok fazla yan etkisi olması nedeni ile hastayı kontrol altında tutan en düşük doz verilmelidir (118).

Metotreksat: Metotreksat, hastalık aktivitesinde düzelme sağlar ve radyolojik erozyon ve yapısal hasar gelişimini azaltır (119).

Sulfasalazin: Tedavide kullanılan etkin doz 2-3 gr/gün'dür. RA'da klinik, laboratuvar ve radyolojik iyileşme sağlar. Sulfasalazin diğer DMARD'lar ile kombine edilerek kullanılabilir (120).

Antimalaryal İlaçlar: Tedavide günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. RA'te klinik ve laboratuvar olarak etkili oldukları ispatlanmış, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır. En çok metotreksat ile kombine edilmektedir. Organ tutulumuna da fazla etki değildirler (121).

Leflunomid: Özellikle metotreksat ile kombine edildiğinde hastalar karaciğer toksisitesi açısından yakından takip edilmelidir. Leflunomid tedavisinin hastanın fonksiyonel durumunda belirgin düzelme sağladığı ve radyolojik erozyonların ilerlemesini önlediği bildirilmiştir (122).

Azatioprin: RA tedavisinde diğer uzun etkili ilaçlar kadar etkilidir (123).

Siklosporin: Diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda veya metotreksat ile kombine olarak kullanılır. Yan etkileri fazla olduğundan ilk tercih ilaçlar arasında yer almamaktadır (124).

Biyolojik Ajanlar

RA etyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve biyoteknolojideki gelişmeler sonucu RA tedavisi için sitokinleri hedef alan biyolojik ajanlar geliştirilmiştir. İnflamatuar yanıtın oluşmasında önemli rol oynayan TNF ve IL-1 bu sitokinlerden başlıcalarıdır (32).

Etanercept: Orta veya şiddetli derecede, aktif RA tedavisinde kullanılır. Hastaların yaklaşık %37'sinde enjeksiyon yeri reaksiyonları görülür. Fırsatçı enfeksiyon ve otoantikor oluşması gibi yan etkileri bulunmaktadır (125).

İnfliximab: İlacın etkinliği ilk dozundan sonra görülmeye başlar. Tedavi süresinin iki yıl ve üzerinde devam ettiği hastalarda etkinlikte %20-30 azalma olabilir (125).

Adalimumab: Enjeksiyon yeri reaksiyonları hastaların yaklaşık %20'sinde görülür. Nötralize insan anti-human antikorları oluşsa da bu oran %1 den daha azdır (125).

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, metotreksat ile kombine edilerek veya tek başına kullanımı önerilmiştir. Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığı yönünde çalışmalar vardır (126).

Ritüksimab: Uzun zamandır lenfoma tedavisinde kullanılan anti CD-20 monoklonal antikorudur. B hücre depleasyonu yapar. Komplemana bağlı sitotoksisite, antikor aracılı hücrel sitotoksisite ve apoptoz üzerinde etkilidir (127).

Abatacept: Abatacept, solubl, füzyon proteini olup insan CTLA-4'ün eksternal zincir (domain) bölümü ile insan IgG1'in ağır zincirinin sabit bölümünden oluşur. CD80/CD86-CD28 kostimulasyon yolağıyla aktive edilen T hücrelerinin aktivasyonunu zayıflatır (118).

Tocilizumab: IgG1 subgrubu humanize bir IL-6 reseptör antikorudur. Tocilizumab, IL-6 reseptörünün hem membrana bağlı hemde solubl formları ile yarışır, böylece doğal sitokinin reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek etki eder (128).

Kombine Tedavi: Ülkemizde yapılan çalışmalarda MTX-Sulfosalazin-Hidroklorokinkombinasyonu oldukça başarılı sonuçlar vermiştir. Bu kombinasyona steroid eklenerek yapılan çalışmalarda; erken RA'lı hastalarda 6 aylık izlemde hastalığın remisyona girmesinde ve radyolojik hasarların engellenmesinde diğer tedavilere göre daha başarılı olmuştur (129). Ayrıca metotreksat-siklosporin, Metotreksat-infliksmaab, Metotreksat-etanercept, Metotreksat-leflunamid, Metotreksat sulfasalazin hidroksiklorokin kombinasyonlarının tek başına MTX'ten çok daha etkili olduğu gösterilmiştir (130).

Cerrahi Tedavi: Tutulan eklemlerdeki problemlere ve deformatelere yönelik tendon tamirleri, sinir dekompresyonları, sinovektomi, osteotomiler, artrodez ve eklem protezleri gibi cerrahi uygulamalar yapılabilir (131).

2.5. Tiroid Bezi Hastalıkları

2.5.1. Konjenital Anomalileri

Tiroglossal duktus anomalileri ve ektopik tiroid dokusu en sık görülen iki gelişimsel anomalisidir. Brankiyal kese anomalileri anatomik olarak tiroid glandına yakın olmakla birlikte, ayrıca değerlendirilir (132).

2.5.2. Tiroid Kanserleri

Tiroid kanserleri en sık görülen endokrin kanserlerdir (tüm endokrin kanserlerin %90' nını oluşturur). Tüm kanser ölümlerinin %0.4' ünü oluşturur. Olguların çoğunda papiller kanser ve onun foliküler varyantı vardır. Tiroid kanser oranı nodüler guatrli olgular ele alındığında erkeklerde kadınlara göre 2 kat daha fazla saptanır (133).

2.5.3. Tiroiditler

Hemen hemen tamamı mikrobiyaldir. Sıklıkla akut üst solunum yolu infeksiyonu ile birlikte dir. Nadiren açık yaralanmalar nedeniyle de oluşabilir. En sık izole edilen etkenler hemolitik streptokoklar, stafilokokus aureus ve streptokokus pnömonidir. Bakteriler sıklıkla baskın olmakla birlikte, fungus ve virus nadiren de olsa etken olarak bildirilmiştir (134).

Non-bakteriyel tiroiditler granülomatöz tiroidit (de Quervain tiroiditi: Subakut tiroiditis) ve otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) olmak üzere iki çeşittir.

2.5.4. Hashimoto Tiroiditine Ayrıntılı Bakış

2.5.4.1. Tanım

Tiroid bezinde yaygın lenfositer infiltrasyonun olduğu bir otoimmün tiroid hastalığıdır (135).

2.5.4.2. İnsidans ve Prevalans

Popülasyonda %2' lik oran ile yaygın olarak görülen bir hastalıktır, sıklığın giderek arttığı tespit edilmektedir. İnsidansın 1 yıl için %0.3-1.5 olduğu bildirilmiştir. Sıklıkla 30-50 yaşlar arasında kadınlarda tespit edilmekte ve ailevi özellik göstermektedir. Olguların %95' i kadındır, kadınlarda erkeklerden 8-10 kat daha sık gözlenmektedir. Antikor pozitifliği yaş ile birlikte artar; 70 yaş ve daha büyük kadınlarda %33' e kadar çıkar. Tiroid peroksidaz ve tiroglobulin otoantikorlarının her ikisinde pozitif olduğu ve TSH' nin yüksek olduğu kadınlarda hipotiroidizm her yıl %5 oranında gelişir

(136). Hashimoto tiroiditi , primer tiroid bezi yetersizliğinin (guatrlı hipotiroidizm) en önde gelen sebeplerindendir (137).

Otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinin diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği görülmektedir (138). Bunlar Tablo 5'te özetlenmiştir:

Tablo 5. Hashimoto tiroiditine eşlik eden hastalıklar

Endokrin hastalıklar	Sjögren sendromu
Graves hastalığı	Kronik aktif hepatitis
Tip 1 Diabetes Mellitus	Sistemik lupus eritematozus
Otoimmün orşitis veya ooforit	Primer biliyer siroz
İdiyopatik hipoparatiroidizm	Diğer hastalıklar
Lenfositik hipofizitis	Renal tübüler asidoz
Endokrin dışı, organ spesifik otoimmün hastalıklar	Down sendromu
Pernisiyöz anemi	Turner sendromu
Vitiligo	Klinefelter sendromu
Romatoid artrit	
İdiyopatik trombositopenik purpura	
Myastenia gravis	

2.5.4.3. Etiyoloji ve patogenez

Hashimoto tiroiditinde diffüz lenfosit infiltrasyonu, nadir germinal merkezler, az kolloid içeren hacmi küçülmüş tiroid folikülleri ve fibrozis vardır. Tiroid bezi içindeki lenfositlerin eşit oranda T ve B hücrelerinden oluştuğu saptanmıştır. İnfiltrate olan T hücrelerinin çoğunda alfa/beta T hücre reseptörleri vardır. T hücrelerinden interferon, IL-2 ve CD25 ekspresyonu artmıştır. Ayrıca tiroglobulin bağlayan lenfosit sayısında artış vardır. Eğer hastanın serumunda yüksek antitiroid antikolar varsa ve sadece lenfosit infiltrasyonu saptanmışsa, Hashimoto tiroiditi tanısı konabilir. Hastalığın atrofik formunda ise tiroid bezi küçüktür, lenfosit infiltrasyonu vardır, ancak fibröz doku tiroid parankiminin yerini almıştır (139).

Hastalığın başlangıcında anti-tiroglobulin antikoları belirgin artmışken, ileri dönemlerde kaybolabilmektedirler. Ancak anti-mikrozomal antikolar (anti-M veya anti-TPO) yıllarca pozitif kalmaktadırlar (140).

2.5.4.3.1. Presipite Edici Faktörler

Genetik faktörler: Hashimoto tiroiditinde programlı hücre ölümü yani apoptozis, tiroid harabiyetinde önemli rol oynar. Fas reseptörü ile ligand (Fas 1) arasındaki ilişki apoptozisi sağlarken, bu olay protoonkogen Bcl-2 ile inhibe edilir. HLA sistemi ile ilgili çalışmalarda HLA-DR3 , B8 ve DR-5 ile önemli birliktelik göstermektedir. Genel olarak otoimmün tiroid hastalıklarında HLA-B8 birlikteliği vardır (141).

Ekzojen faktörler: Hashimoto tiroidit prevelansının iyot alımı ile ilişkisi gösterilmiştir. İyot alınımının yüksek olduğu ABD ve Japonya gibi ülkelerde yüksek prevelans saptanmıştır. Amiodarone kullananlarda iyotla oluşan hipotiroidizm sıklığıdır. Özellikle antikorları pozitif olan olgularda Amiodarone aldıktan sonraki 18 ay içinde hipotiroidizm geliştiği saptanmıştır (140).

2.5.4.4. Klinik

Genellikle başlangıçta guatr ile birlikte ötiroidizm veya hipotiroidizm vardır. Bu nedenle çoğu olgu semptomsuz olabilir ve tanı tesadüfen konabilir. Diffüz ve/veya nodüler özellik gösteren tiroid bezi yavaş ve sinsi olarak büyür, sert ve ağrısızdır. Hızlı büyüme olursa, ağırlı olabilir. Nadiren disfaji ve dispne gibi bazı belirtiler gelişebilir. Başlangıçta ötiroid olan vakalar genellikle guatrın yarattığı sorunlar nedeniyle tetkik sırasında teşhis edilirken, olguların %20' si başlangıçtaki hipotiroidi bulguları ile dikkati çeker. Hashimoto hastalığının ileri evresinde ise, tipik olarak erişkin atrofik tiroid bezi yetersizliğinin belirti ve bulguları vardır. Hipotiroidizmin meydana gelişinde, hücrel ve antikör bağımlı tiroid harabiyeti etkili olmaktadır. Bezin otoimmün hasarlanması geçici tirotoksikoz şeklinde klinik tablo yaratıp, hastalarda hipertiroidizme neden olabilir (142).

2.5.4.5. Laboratuvar ve Radyolojik bulguları

Vakaların %80'inde tanı anında T4, T3 ve TSH normal bulunmaktadır fakat TRH'ya TSH cevabı artmıştır. Antikorlardan anti mikrozomal (Anti-TPO) olguların %95'inde, Anti-TG olguların %60'ında pozitifdir (142).

Hashimoto tiroiditinde, USG ile gözlenen erken bulgular arasında genel boyut artışı ve lobüle kontür sayılabilir. Bez içinde yaygın şekilde görülen, 1-6 mm çaplı

hipoekoik, solid nodülcükler oldukça tipik bir görüntü oluşturur. Histolojik olarak bu nodüllerin fibroz bantlarla çevrili ve lenfosit/plazmositler ile infiltre lobüller olduğu bilinmektedir (143).

Bazı kronik tiroidit olgularında USG bulguları, normal ya da normale yakın olabilir (143).

2.5.4.6. Tedavi

Tiroid hormonu uygun dozlarda kullanılarak hipotiroidizm önlenir, guatrın ilerlemesi engellenir. Replasman amacıyla L-Tiroksin (L-T4) verilir. TSH'yı normalleştiren doz ile idame yapılmalıdır. Tiroid cerrahisi çok büyük ve basıya sebep olan guatr varlığında yapılabilir (144).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve kontrol grupları

Bu kesitsel çalışmaya, Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alınarak 2015 Ocak- 2015 Haziran tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp

ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tarafından izlenen 21 PsA, 26 AS, 24 RA hastası ve romatolojik hastalığı olmayan 27 sağlıklı kontrol dahil edildi.

3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

RA'li olguların hepsi ACR RA tanı/sınıflama kriterleri, AS'li olguların hepsi Modifiye New York 1984 kriterleri ve PsA'lı olguların hepsi CASPAR kriterleri ile değerlendirilerek tanı almışlardı. Hastaların dosyalarından yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, mevcut romatolojik hastalığı ve tanı süresi, kullandığı ilaçlar, laboratuvar parametrelerinden ESH, CRP, TSH, sT3, sT4, anti TPO, anti TG ve görüntüleme yöntemlerinden tiroid USG'de tiroid bezi; büyüklük, nodülarite ve homojenite açısından sonuçları not edildi. Yine nonspesifik şikayetlerle başvuran ve tanı konulmuş romatolojik bir hastalığı olmayan, bilinen tiroid cerrahisi veya tiroidle ilişkili ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar kontrol grubunu oluşturmak üzere dahil edildi ve dosyalarından laboratuvar ve USG sonuçları not edildi. Tüm gruplar için gebe hastalar tiroid fonksiyonları etkilenebileceğinden çalışmaya dahil edilmedi.

Tiroid fonksiyon bozukluğu açısından olgular hipotiroidi (klinik ve subklinik), hipertiroidi (klinik ve subklinik) ve ötiroid olarak sınıflandırıldı. TSH yüksekliğine ek olarak sT4 düzeyi düşük olanlar klinik hipotiroidi, sT4 düzeyi normal olanlar subklinik hipotiroidi kabul edildi. TSH düşüklüğüne ek olarak sT4 düzeyi yüksek olanlar klinik hipertiroidi, sT4 düzeyi normal olanlar subklinik hipertiroidi kabul edildi.

Bu çalışmada; en az bir tiroid otoantikor pozitifliğine ek olarak, tiroid USG ile parankimde heterojenite, tiroid fonksiyon testleri (TFT) bozukluğu veya fizik bakıda difüz guatr kriterlerinden en az birisini karşılayan olgulara Hashimoto tiroiditi tanısı konulmuştur.

Normal referans değerleri sT3 için 2.63-5.69 pmol/L, sT4 için 9-19.04 pmol/L; TSH için 0.34 -4.94 μ IU/mL, anti-TG için 0 -4.11 IU/ml, anti-TPO için 0 -5.61 IU/ml, ESH için 0-20 mm/saat ve CRP için 0-5 mg/L olarak alınmıştır.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm veriler, SPSS for Windows 20.0 bilgisayar istatistik paket programına yüklendi. Kantitatif değişken veriler ortalama \pm standart sapma (minimum-median-maksimum), kalitatif değişken veriler % olarak verildi. Yapılan gruplama sonrasında, istatistiksel

değerlendirmeler, parametrik değişkenler için bağımsız gruplarda ANOVA varyans analizi, nonparametrik değişkenler için bağımsız gruplarda Kruskal Wallis ve post-hoc test olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik değişkenler arası korelasyonda Pearson'un korelasyon analizi ve nonparametrik iki değişken arasında Ki-kare testi kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza 21 PsA (% 21,4), 26 AS (% 26,5), 24 RA (% 24,5) ve 27 sağlıklı (% 27,6) olmak üzere toplamda 98 hasta dahil edildi. Cinsiyet dağılımı PsA grubunda 7 (% 19,4) erkek, 14 (% 22,6) kadın, AS grubunda 15 (% 41,7) erkek, 11 (% 17,7) kadın ve RA grubunda ise 7 (% 19,4) erkek, 17 (% 27,4) kadın ve sağlıklı grupta 7 (% 19,4) erkek, 20 (% 32,3) kadın olarak bulundu. (Tablo 6.1.) Cinsiyet dağılımı gruplar

arasında farklılık açısından test edildiğinde dağılımın benzer olduğu tespit edildi (p= 0,73).

Tablo 6.1. Grupların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hastalık				Total
	PsA	AS	RA	Sağlıklı	
Kadın	14 (% 22,6)	11 (% 17,7)	17 (% 27,4)	20 (% 32,3)	62 (% 100)
Erkek	7 (% 19,4)	15 (% 41,7)	7 (% 19,4)	7 (% 19,4)	36 (% 100)
Total	21 (% 21,4)	26 (% 26,5)	24 (% 24,5)	27 (% 27,6)	98 (% 100)

PsA grubunda yaş ortalaması $45,48 \pm 11,8$ (25-46-64) yıl, AS grubunda $40,54 \pm 8,07$ (27-39,5-67) ve RA grubunda ise $47,7 \pm 11,06$ (28-50-66) yıl olarak bulunmuştur. Gruplar arasında yaşın normal dağılım gösterdiği ve ANOVA varyans analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p= 0,77).

PsA grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $26,5 \pm 7,1$ (20,9-32,2-43,15) kg/m², AS grubunda $26,1 \pm 2,7$ (21,6-25,5-32,4) kg/m², RA grubunda ise $27,8 \pm 7,4$ (17,4-25,6-50,7) kg/m² ve sağlıklı grupta $27,8 \pm 5,4$ (18,6-26,7-43,9) kg/m² olarak bulunmuştur. Gruplar arasında VKİ değerlerinde anlamlı fark saptanmadığı Kruskal Wallis varyans analizi ile tespit edildi (p= 0,82).

PsA grubunda ortalama hastalık süresi $55,9 \pm 62,4$ (1-36-276) ay, AS grubunda $65,3 \pm 84,7$ (1-36-420) ay ve RA grubunda $81,6 \pm 79$ (1-60-300) ay olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastalık süresi ile hastalık grupları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,4) (Tablo 6.2.).

Yaş ve VKİ değerlerinin gruplar arası dağılımı grafiklerde gözlenmektedir. RA ve PsA grubundaki hastaların yaşlarının AS grubundaki hastalara göre daha büyük olduğu görülmektedir (Şekil 1a,Şekil 1b).

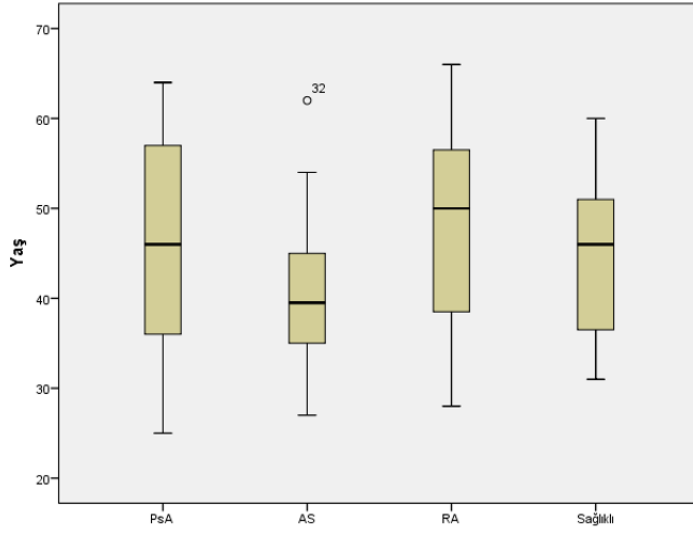
Tablo 6.2. Grupların demografik özellikleri ve hastalık süresi karşılaştırılması*

Psöriyatik Artrit	Ankilozan spondilit (n= 26)	Romatoid Artrit (n= 24)	Sağlıklı (n= 27)	P değeri
-------------------	-----------------------------	-------------------------	------------------	----------

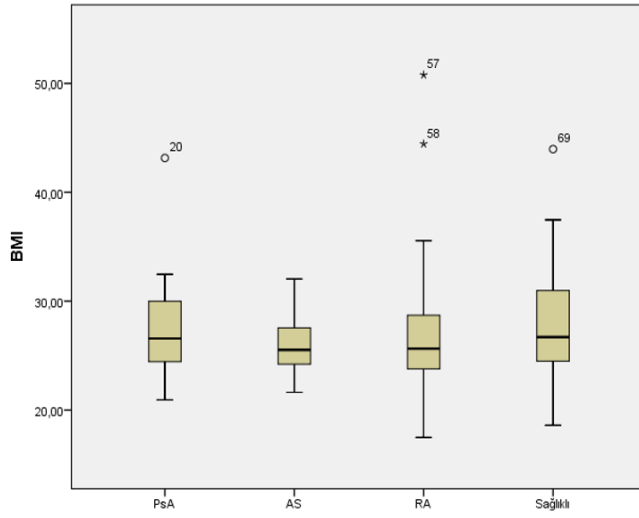
(n= 21)					
Yaş	45,48 ± 11,8 (25-46-64)	40,54 ± 8,07 (27-39,5-67)	47,7 ± 11,06 (28-50-66)	44,7 ± 8,4 (31-46-60)	0,77
VKI**^{kg/m²}	26,5 ± 7,1 (20,9-32,2- 43,15)	26,1 ± 2,7 (21,6-25,5-32,4)	27,8 ± 7,4 (17,4-25,6-50,7)	27,8 ± 5,4 (18,6-26,7- 43,9)	0,82
Hastalık Süresi (ay)	55,9 ± 62,4 (1-36-276)	65,3 ± 84,7 (1-36-420)	81,6 ± 79 (1-60-300)	-	0,4

*Değerler ortalama±standart sapma (minimum-ortanca-maksimum olarak gösterilmiştir)

**VKİ: Vücut kitle indeksi



Şekil 1a. Yaşın gruplar arasında dağılımı



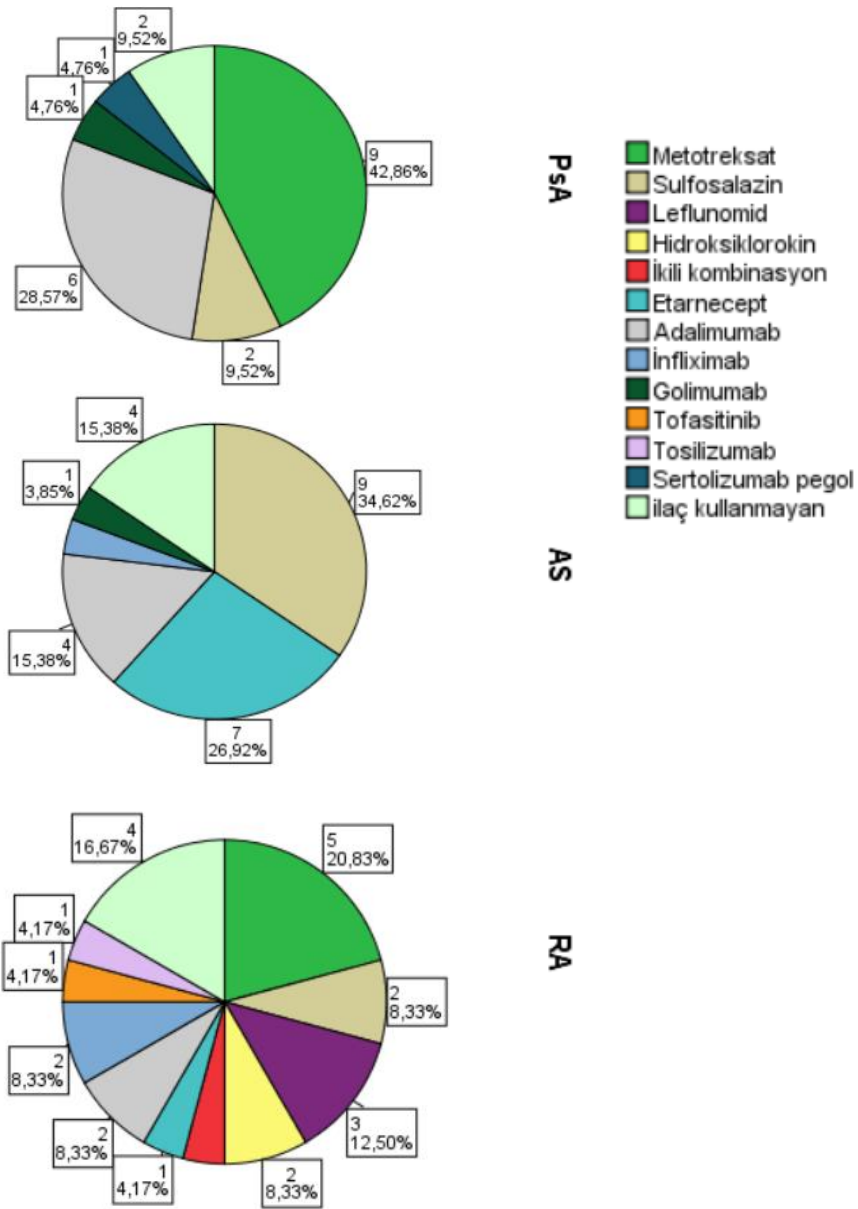
Şekil 1b. VKİ'nin gruplar arasında dağılımı

4.2. Grupların Tedavilerinin Değerlendirilmesi

PsA grubundaki hastaların kullandığı ilaçlara bakıldığında 9 (%42,9) hasta metotreksat, 2 (%9,5) hasta sulfosalazin, 6 (%28,6) hasta adalimumab, 1 (%4,8) hasta golimumab ve 1 (%4,8) hasta sertolizumab pegol kullanmaktaydı. 2 (%9,5) hasta ilaç kullanmıyordu.

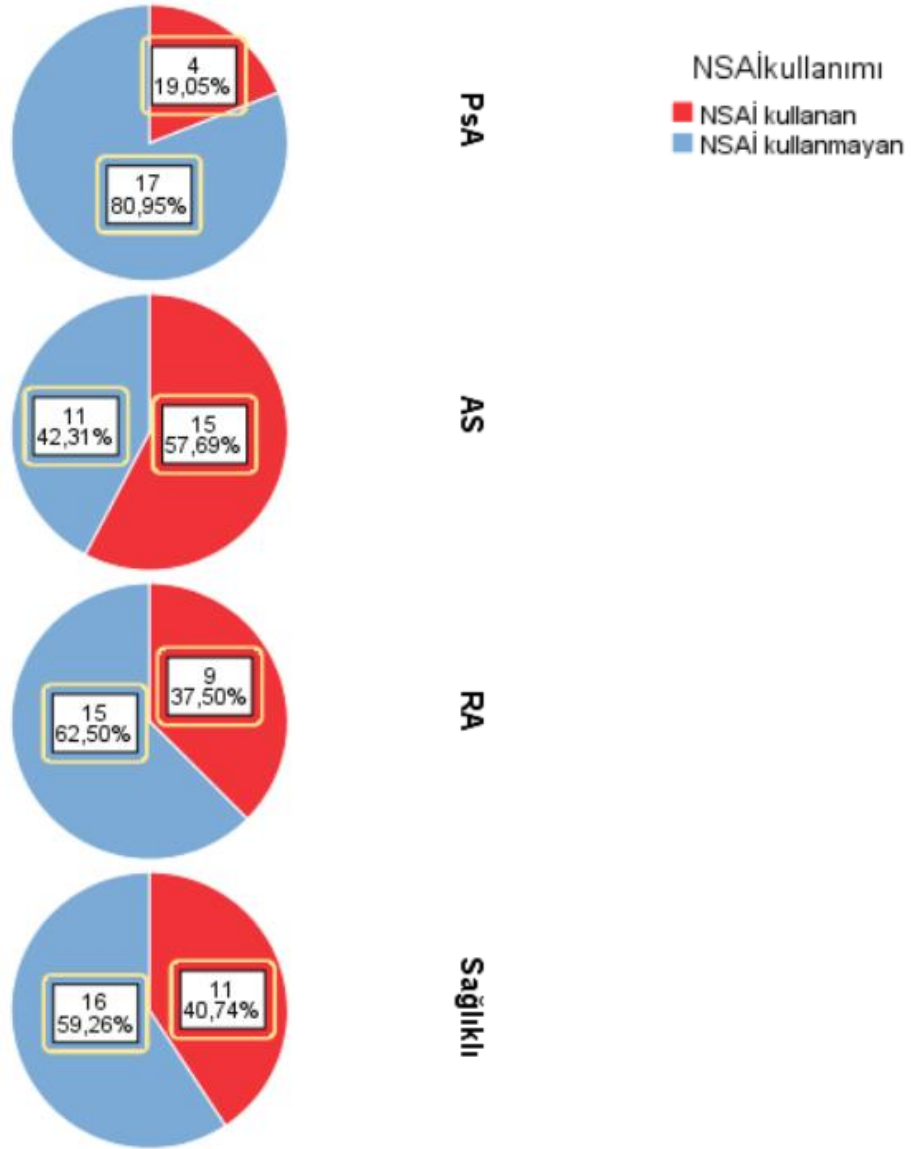
AS grubunda; 9 (%34,62) hasta sulfosalazin, 7 (%26,9) hasta etarnecept, 4 (%15,4) hasta adalimumab, 1 (%3,8) hasta infliximab, 1 (%3,8) hasta golimumab kullanmaktaydı. 4 (%15,4) hasta ilaç kullanmıyordu.

RA grubundaki hastalara bakıldığında ise 5 (%20,8) hasta metotreksat, 2 (%8,3) hasta sulfosalazin, 3 (%12,5) hasta leflunomid, 2 (%8,3) hasta hidroklorokin, 1 (%4,2) hasta ikili DMARD kombinasyon, 1 (%4,2) hasta etarnecept, 2 (%8,3) hasta adalimumab, 2 (%8,3) hasta infliximab, 1 (%4,2) hasta tofasitinib, 1 (%4,2) hasta tosilizumab kullanmaktaydı. 4 (%16,7) hasta ilaç kullanmıyordu. PsA, AS ve RA grubundaki hastaların kullandığı ilaçlar pasta grafik şeklinde aşağıda gözlenmektedir (Şekil 2a).



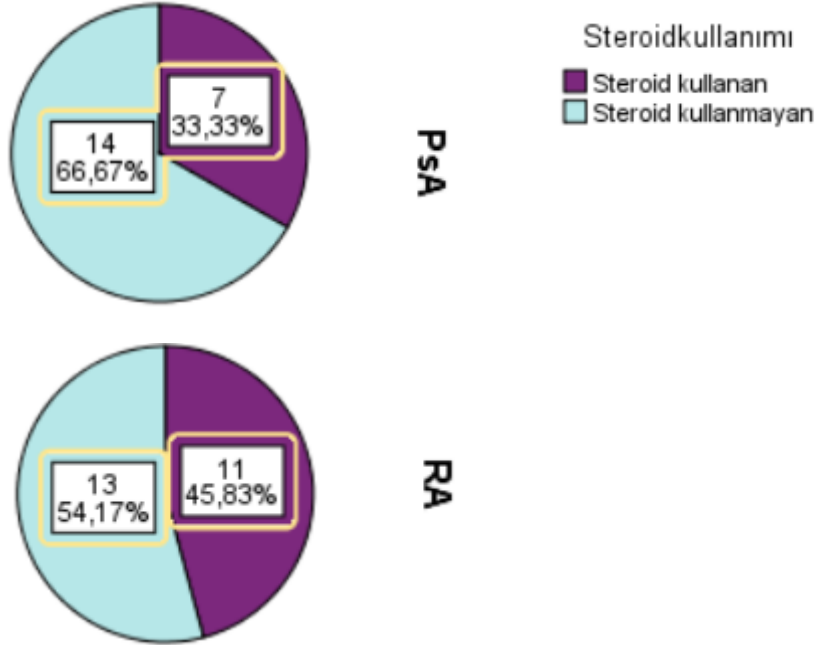
Şekil 2a. PsA, AS ve RA grubundaki hastaların kullandığı ilaçlar ve dağılımı

PsA grubunda 4 (%19) hasta, AS grubunda 15 (%57,69) hasta, RA grubunda 9 (%37,5) hasta ve sağlıklı grupta 11 (%40,7) hasta kullandığı ilaçlara ek olarak NSAID kullanmaktaydı. PsA, AS, RA ve sağlıklı gruplardaki hastaların NSAID kullanım oranları pasta grafikte görülmektedir (Şekil 2b).



Şekil 2b. PsA, AS, RA ve sağlıklı gruptaki hastaların NSAİD kullanım oranları

PsA grubunda 7 (%33,3) hasta ve RA grubunda 11 (%45,8) hasta steroid kullanmaktaydı. AS ve sağlıklı grupta steroid kullanan hasta yoktu (Şekil 2c).



Şekil 2c. PsA ve RA gruplarındaki hastaların steroid kullanım oranları

4.3. Grupların Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan olgular laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde; PsA grubundaki hastaların TSH değerleri $1,5 \pm 0,7$ (0,3-1,44-2,67), sT3 $4,47 \pm 0,69$ (3,2-4,4-5,8), sT4 $13,08 \pm 1,45$ (11,18-12,8-15,72), anti-TPO $27,72 \pm 58,6$ (11,18-0,06-200), anti-TG $8,7 \pm 16,3$ (0,13-1,9-56,49) ve ESH $24,7 \pm 20,36$ (6-19-90), CRP $9,15 \pm 12,1$ (0,32-5,33-44) idi. AS grubunda TSH değerleri $1,2 \pm 0,62$ (0,24-1,15-2,59), sT3 $4,8 \pm 0,88$ (3,2-4,8-8,25), sT4 $13,08 \pm 1,45$ (11,18-12,8-15,72), anti-TPO $26,9 \pm 62,7$ (0,01-0,45-226,5), anti-TG $5,59 \pm 10,9$ (0,1-1,46-47,74) ve ESH $15,7 \pm 11,3$ (2-12,5-56), CRP $5,2 \pm 6,99$ (0,25-2,48-26) idi. RA grubundaki hastaların TSH değerleri $1,2 \pm 0,77$ (0,19-1,05-2,89), sT3 $4,44 \pm 0,61$ (3,08-4,4-6,09), sT4 $12,7 \pm 1,7$ (9,36-12,8-15,79), anti-TPO $41,3 \pm 78,1$ (0-0,61-266,1), anti-TG $24,2 \pm 51,56$ (0,59-3,42-197,86) ve ESH $27,79 \pm 17,6$ (5-27-69), CRP $6,04 \pm 5,4$ (0,1-4,23-18,1) idi. Sağlıklı grupta ise TSH değerleri $1,3 \pm 1,08$ (0,11-0,9-4,16), sT3 $4,77 \pm 0,5$ (3,74-4,8-5,74), sT4 $12,48 \pm 1,43$ (9,99-12,25-16,02), anti-TPO $32,6 \pm 115,4$ (0,01-0,4-487,7)), anti-

TG $12,6 \pm 53,97$ (0,3-1,64-282,6) ve ESH $16,3 \pm 9,95$ (2-15-50), CRP $1,7 \pm 1,86$ (0,21-0,67-6,6) idi.

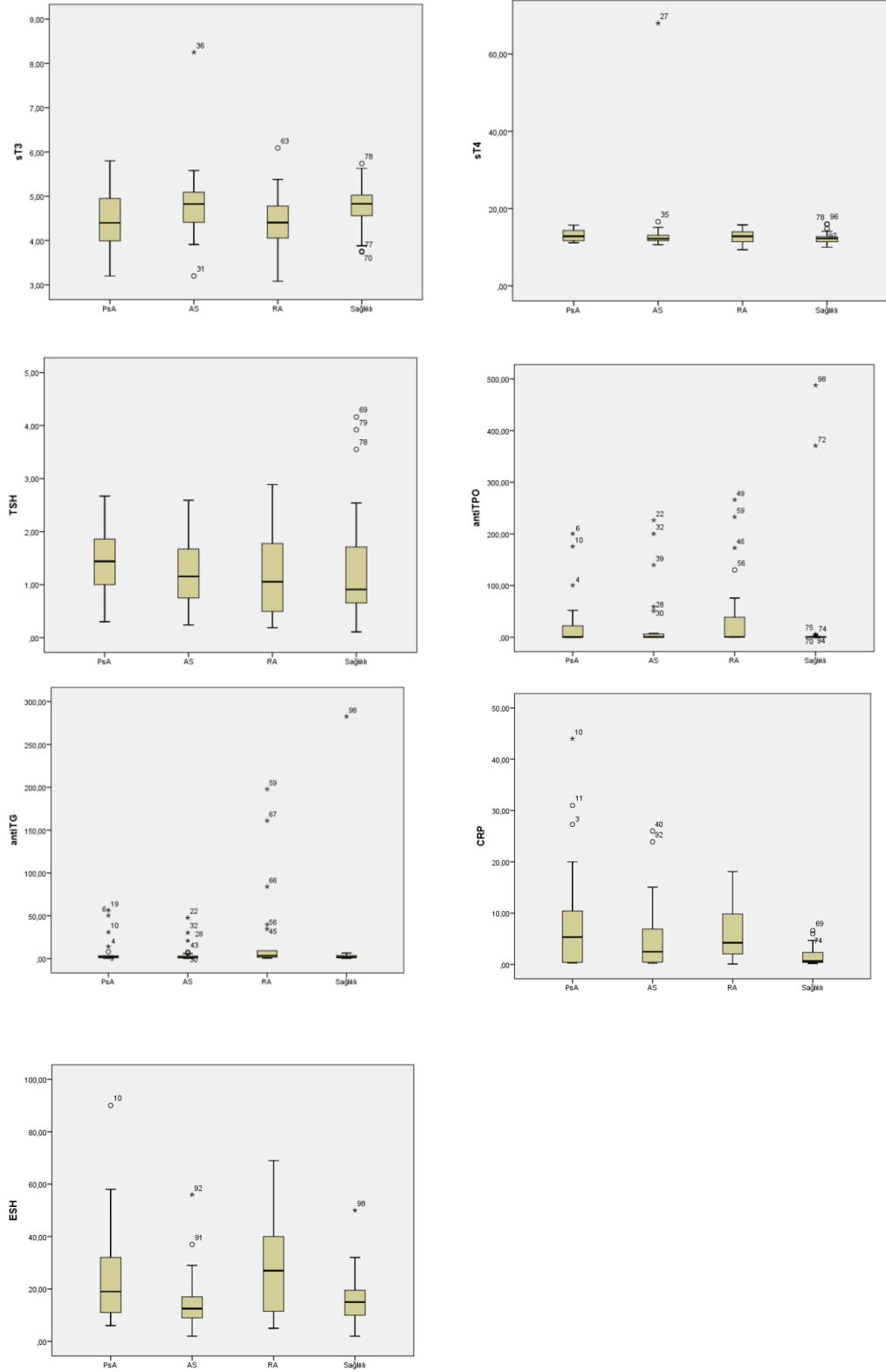
ESH ve CRP değerlerinde, Kruskal Wallis varyans analizine göre gruplar arası anlamlı fark gözlemlendi. Farklılığın kaynağını tespit etmek için post-hoc test olarak Mann Whitney U testi kullanıldı. CRP değerleri PsA, AS ve RA gruplarında sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,03$; $p=0,03$; $p=0,002$). ESH değerleri ise RA grubunda sağlıklı grup ve AS grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,28$; $p=0,01$) (Tablo 6.3.)

Hastaların laboratuvar parametrelerinin dağılımı grafiklerde görülmektedir. Anti-TPO ve anti-TG değerlerinde anlamlı fark bulunmamasının nedeni olarak sağlıklı gruptaki 2 hastanın anti-TPO ve 1 hastanın anti-TG değerlerinin diğer gruplardan çok yüksek olmasından kaynaklandığını görmekteyiz (Şekil 3)

Tablo 6.3. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Psöriatik Artrit	Ankilozan Spondilit	Romatoid Artrit	Sağlıklı	P değeri
TSH (μIU/mL)	$1,5 \pm 0,7$ (0,3-1,44-2,67)	$1,2 \pm 0,62$ (0,24-1,15-2,59)	$1,2 \pm 0,77$ (0,19-1,05-2,89)	$1,3 \pm 1,08$ (0,11-0,9-4,16)	0,36
sT3 (pmol/L)	$4,47 \pm 0,69$ (3,2-4,4-5,8)	$4,8 \pm 0,88$ (3,2-4,8-8,25)	$4,44 \pm 0,61$ (3,08-4,4-6,09)	$4,77 \pm 0,5$ (3,74-4,8-5,74)	0,06
sT4 (pmol/L)	$13,08 \pm 1,45$ (11,18-12,8-15,72)	$14,7 \pm 10,9$ (10,66-12,2-68)	$12,7 \pm 1,7$ (9,36-12,8-15,79)	$12,48 \pm 1,43$ (9,99-12,25-16,02)	0,47
Anti TPO (IU/ml)	$27,72 \pm 58,6$ (11,18-0,06-200)	$26,9 \pm 62,7$ (0,01-0,45-226,5)	$41,3 \pm 78,1$ (0-0,61-266,1)	$32,6 \pm 115,4$ (0,01-0,4-487,7)	0,92
Anti TG (IU/ml)	$8,7 \pm 16,3$ (0,13-1,9-56,49)	$5,59 \pm 10,9$ (0,1-1,46-47,74)	$24,2 \pm 51,56$ (0,59-3,42-197,86)	$12,6 \pm 53,97$ (0,3-1,64-282,6)	0,11
ESH (mm/sa.)	$24,7 \pm 20,36$ (6-19-90)	$15,7 \pm 11,3$ (2-12,5-56)	$27,79 \pm 17,6$ (5-27-69)	$16,3 \pm 9,95$ (2-15-50)	0,04*
CRP (mg/L)	$9,15 \pm 12,1$ (0,32-5,33-44)	$5,2 \pm 6,99$ (0,25-2,48-26)	$6,04 \pm 5,4$ (0,1-4,23-18,1)	$1,7 \pm 1,86$ (0,21-0,67-6,6)	0,01*

* ESH ve CRP değerlerinde, Kruskal Wallis varyans analizine göre gruplar arası anlamlı fark gözlemlendiğinden ($p<0,05$) farklılığın kaynağını tespit etmek için post-hoc test olarak Mann Whitney U testi kullanıldı. CRP değerleri PsA, AS ve RA grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek, ESH değerleri ise RA grubunda sağlıklı gruba ve AS grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.



Şekil 3. Grupların laboratuvar parametrelerinin dağılımları

4.4. Grupların Tiroid Ultrasonu ve Klinik Değerlendirilmeleri

Tiroid USG bulguları değerlendirildiğinde PsA grubunda 5 (%23,8) hastada normal bulgular, 5 (%23,8) hastada heterojen tiroid parenkimi (HTP), 4 (%19) hastada tek nodül, 5 (%23,8) hastada birden fazla nodül, 2 (%9,5) hastada HTP ve tek nodül gözlemlendi.

AS grubunda 10 (%38,5) hastada normal bulgular, 10 (%26,9) hastada HTP, 1 (%3,8) hastada tek nodül, 4 (%15,4) hastada birden fazla nodül, 2 (%7,7) hastada HTP ve tek nodül, 2 (%7,7) hastada da HTP ve birden fazla nodül tespit edildi.

RA grubunda 4 (%16,7) hastada normal bulgular, 10 (%41,7) hastada HTP, 3 (%12,5) hastada tek nodül, 4 (%16,7) hastada birden fazla nodül, 2 (%8,3) hastada HTP ve tek nodül, 1 (%4,2) hastada da HTP ve birden fazla nodül tespit edildi.

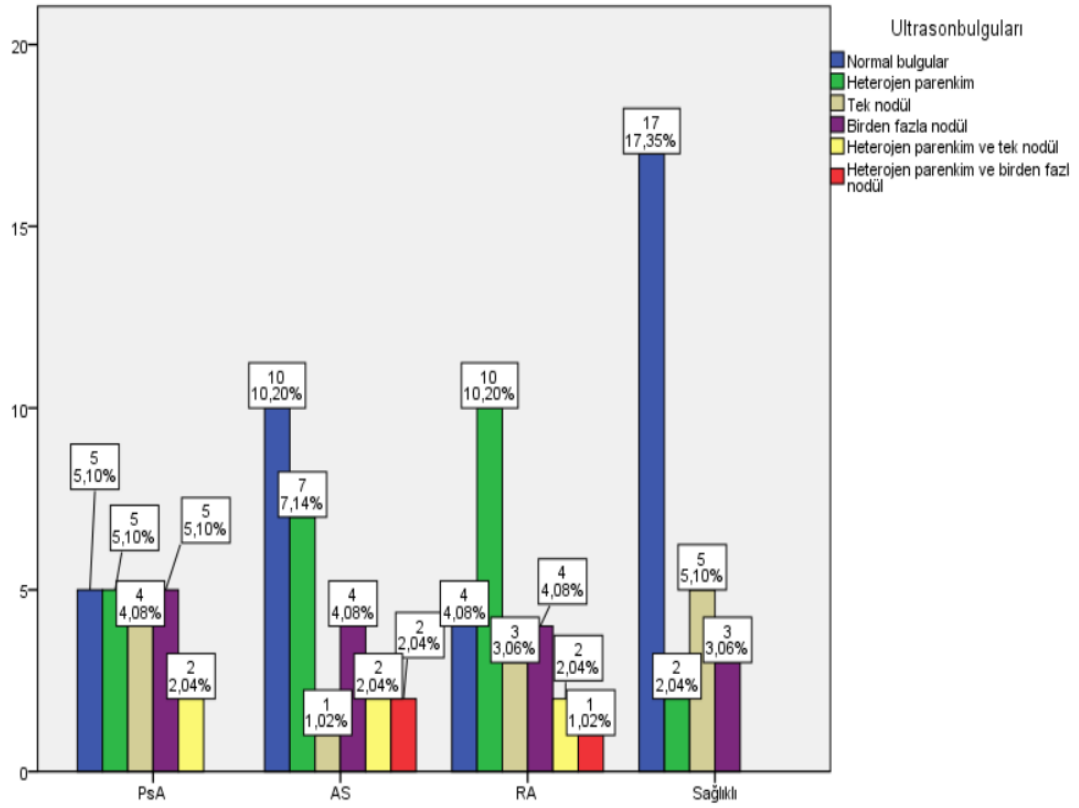
Sağlıklı grupta ise 17 (%63) hastada normal bulgular, 2 (%7,4) hastada HTP, 5 (%18,5) hastada tek nodül, 3 (%11,1) hastada birden fazla nodül olduğu gözlemlendi (Tablo 7.1., Şekil 4)

Tiroid USG bulguları ile hastalıklar arasında ilişki olup olmadığı her bir alt gruba ait hasta sayısı yeterli olmadığından gruplar arası Ki-kare testi ile karşılaştırma yapılamadı. Normal ve normal olmayan tiroid USG bulguları şeklinde iki grup oluşturuldu (Tablo 7.2.). Yeni gruplar arası karşılaştırma için Ki-kare testi kullanıldı. PsA, AS ve RA hastalarındaki USG bulguları sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,003$). Farklılığın kaynağı RA ve PsA grubunun normal olmayan USG bulgularının sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanıyordu. PsA, AS ve RA grupları kendi içinde karşılaştırıldığında da anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($p=0,35$). Farklılığın kaynağı RA grubunda normal olmayan USG bulgularının PsA grubuna göre anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanıyordu.

Tablo 7.1. Grupların tiroid USG bulguları

	Normal Bulgular	HTP*	Tek nodül	Birden fazla nodül	HTP ve tek nodül	HTP ve birden fazla nodül
Psöriatik Artrit	5 (%23,8)	5 (%23,8)	4 (%19)	5 (%23,8)	2 (%9,5)	-
Ankilozan Spondilit	10 (%38,5)	10 (%26,9)	1 (%3,8)	4 (%15,4)	2 (%7,7)	2 (%7,7)
Romatoid Artrit	4 (%16,7)	10 (%41,7)	3 (%12,5)	4 (%16,7)	2 (%8,3)	1 (%4,2)
Toplam	19 (%26,7)	25 (%35,2)	8 (%11,2)	13 (%18,3)	6 (%8,4)	3 (%4,2)
Sağlıklı	17 (%63)	2 (%7,4)	5 (%18,5)	3 (%11,1)	-	-

*HTP: Heterojen tiroid parenkimi



Şekil 4. Grupların tiroid USG bulgularının dağılımı

Tablo 7.2. Grupların normal-normal olmayan USG şeklinde dağılımı

	Normal USG Bulguları	Normal Olmayan USG Bulguları
Psöriatik Artrit	5 (%23,8)	16 (%76,2)
Ankilozan Spondilit	10 (%38,5)	16 (%61,5)
Romatoid Artrit	4 (%16,7)	20 (%83,3)
Toplam	19 (%26,7)	52 (%73,3)
Sağlıklı	17 (%63)	10 (%37)

Gruplar tiroid boyutu açısından değerlendirildiğinde PsA grubunda 19 (%90,5) hastada tiroid boyutu normal, 2 (%9,5) hastada tiroid boyutu artmış olduğu gözlemlendi. AS grubunda 24 (%92,3) hastada tiroid boyutunun normal, 2 (%7,7) hastada tiroid boyutunun arttığı görüldü. RA grubunda 16 (%66,7) hastada tiroid boyutunun normal, 7 (%29,2) hastada tiroid boyutunun artmış, 1 (%4,2) hastada tiroid boyutunun azalmış olduğu ve sağlıklı grupta ise 26 (%96,3) hastada tiroid boyutunun normal, 1 (%3,7) hastada tiroid boyutunun artmış olduğu tespit edildi (Tablo 8.1.).

Tiroid boyutu ile gruplar arasında korelasyon gruplardaki hasta sayısı yeterli olmadığından yapılamadı. Ancak tiroid boyutu normal olan ve olmayan şekilde iki grup oluşturulduğunda (Tablo 8.2.) gruplar kendi içerisinde ikili olarak Fisher kesin ki-kare testi ile korelasyon yapılabildi. Normal olmayan tiroid boyutunun RA grubunda sağlıklı ve AS grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0,008$; $p=0,03$).

Tablo 8.1. Grupların tiroid boyutlarının dağılımı

	Tiroid boyutu		
	Normal	Artmış	Azalmış
Psöriatik Artrit	19 (%90,5)	2 (%9,5)	-
Ankilozan Spondilit	24 (%92,3)	2 (%7,7)	-
Romatoid Artrit	16 (%66,7)	7 (%29,2)	1 (%4,2)
Toplam	59 (%83)	11 (%15,4)	1(%1,5)
Sağlıklı	26 (%96,3)	1 (%3,7)	-

Tablo 8.2. Grupların tiroid boyutlarının normal-normal olmayan şeklinde dağılımı

	Normal Tiroid Boyutu	Normal Olmayan Tiroid Boyutu
Psöriatik Artrit	19 (% 90,5)	2 (% 9,5)
Ankilozan Spondilit	24 (% 92,3)	2 (% 7,7)
Romatoid Artrit	16 (% 66,7)	8 (% 33,4)
Toplam	59 (% 83)	12 (% 16,9)
Sağlıklı	26 (% 96,3)	1 (% 3,7)

Gruplar nodül varlığı ve boyutu açısından değerlendirildiğinde PsA grubunda 6 (%28,6) hastada 1 cm'den küçük, 5 (%23,8) hastada 1 cm'den büyük nodül olduğu gözlemlendi. AS grubunda 8 (%30,8) hastada 1 cm'den küçük, 1 (%3,8) hastada 1 cm'den büyük nodül olduğu tespit edildi. RA grubunda 6 (%25) hastada 1 cm'den küçük, 4 (%16,7) hastada 1 cm'den büyük nodül ve sağlıklı grupta 7 (%25,9) hastada 1 cm'den küçük, 1 (%3,7) hastada 1 cm'den büyük nodül olduğu not edildi (Tablo 9.1.)

Nodül boyutları açısından gruplar arası karşılaştırma alt gruplardaki sayı azlığı nedeniyle nodülü olan ve olmayan şeklinde yeniden gruplandırma yapıldı (Tablo 9.2.). Gruplar arasında Ki-kare testi ile yapılan analizde nodül varlığı açısından anlamlı fark olmadığı tespit edildi (p=0,4).

Tablo 9.1. Grupların nodül boyutları açısından dağılımı

	Nodül boyutu		
	Normal	1 cm'den küçük	1 cm'den büyük
Psöriatik Artrit	10 (%47,6)	6 (%28,6)	5 (%23,8)
Ankilozan Spondilit	17 (%65,4)	8 (%30,8)	1 (%3,8)
Romatoid Artrit	14 (%58,3)	6 (%25)	4 (%16,7)
Sağlıklı	19 (%70,4)	7 (%25,9)	1 (%3,7)

Tablo 9.2. Grupların nodül var-yok şeklinde yeniden dağılımı

	Nodül yok	Nodül var
Psöriatik Artrit	10 (%47,6)	11 (%52,4)
Ankilozan Spondilit	17 (%65,4)	9 (%34,6)
Romatoid Artrit	14 (%58,3)	10 (%41,7)
Toplam	41 (%57,7)	30 (%42,3)
Sağlıklı	19 (%70,4)	8 (%29,6)

Gruplar tiroid fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirildiğinde PsA grubunda 1 (%4,8) hastada, AS grubunda 2 (%7,7) hastada, RA grubunda 3 (%12,5) hastada ve sağlıklı grupta 1 (%3,7) hastada subklinik hipertiroidi saptandı. Diğer hastalar ötiroid olarak değerlendirildi (Tablo 10). Alt gruplardaki sayı azlığından Fisher Kesin Ki-kare testi kullanılarak ikili karşılaştırmalar yapıldı. Tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı.

Tablo 10. Grupların tiroid fonksiyon bozukluğu açısından değerlendirilmeleri

	Ötiroid	Subklinik hipertiroidi
PsA	20 (%95,2)	1 (%4,8)
AS	24 (%92,3)	2 (%7,7)
RA	21 (%87,5)	3 (%12,5)
Sağlıklı	26 (%96,3)	1 (%3,7)

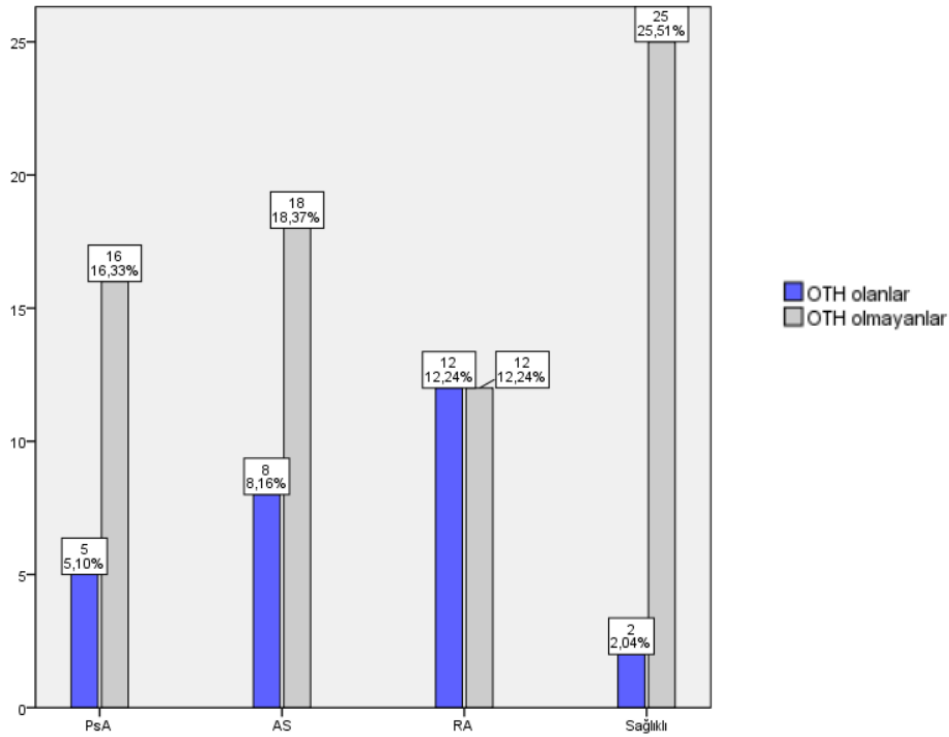
Gruplar hashimoto tiroiditi (otoimmün tiroid hastalığı : OTH) açısından değerlendirildiğinde PsA grubunda 5 (%23,8) hastada, AS grubunda 8 (%30,8) hastada, RA grubunda 12 (%50) hastada ve sağlıklı grupta 2 (%7,4) hastada OTH olduğu gözlemlendi. Ki kare testi ile test edildiğinde gruplar arası anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p=0,008$). Yapılan ikili karşılaştırmada (Fisher kesin ki-kare testi) AS grubunda sağlıklı gruba göre OTH anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0,03$). Ayrıca Yates süreklilik düzeltmesi ile yapılan ikili ki-kare testi ile RA grubunda OTH sağlıklı gruba göre anlamlı derecede fazla olduğu saptandı ($p=0,002$) (Tablo 11)

Grupların OTH varlığı açısından dağılım grafiği Şekil 5’de görülmektedir.

Tablo 11. Grupların OTH* varlığı açısından değerlendirmeleri

	OTH olanlar	OTH olmayanlar
PsA	5 (%23,8)	16 (%76,2)
AS	8 (%30,8)	18 (%69,2)
RA	12 (%50)	12 (%50)
Sağlıklı	2 (%7,4)	25 (%92,6)

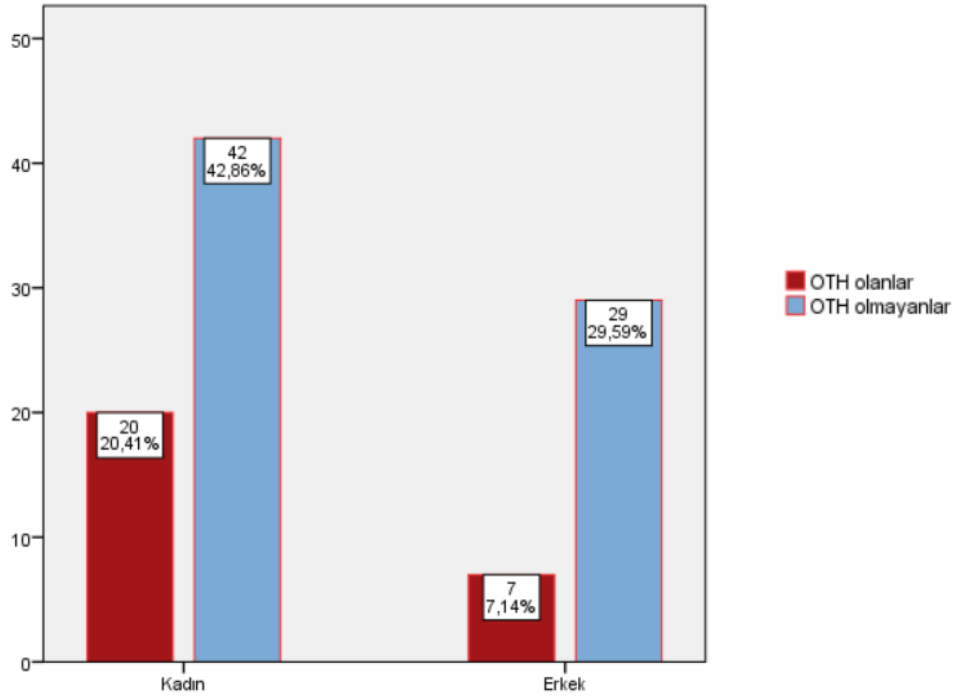
*OTH: Otoimmün Troid Hastalığı



Şekil 5. Grupların OTH varlığı açısından dağılım grafiği

PsA, AS ve RA hastalarında hastalık süresi ile OTH arasındaki korelasyonu test etmek amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Hastalık süresi ve OTH varlığı arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğu saptandı ($r = -0,167$, $p = 0,97$). Ayrıca tüm gruplarda OTH varlığı ve yaş arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu tespit edildi ($r = -0,261$; $p = 0,01$) ve bu farkın daha çok AS, RA ve sağlıklı gruptan kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 62 kadın hastanın %32,3'sinde ve 36 erkek hastanın %19,4'ünde OTH mevcuttu. Olgular OTH varlığı ile cinsiyet ilişkisi açısından Ki-kare testi ile değerlendirildi ve anlamlı fark tespit edilemedi ($p = 0,17$) (Şekil 6).



Şekil 8. OTH'nın cinsiyete göre dağılımı

RH olan gruplarda ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında OTH varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,727$) (Tablo 12.1.). Ayrıca biyolojik tedavi kullanan ve DMARD kullanan hastalar arasında OTH varlığı açısından anlamlı fark tespit edilemedi ($p = 0,202$) (Tablo 12.2.).

Tablo 12.1. PsA, AS ve RA hastalarında ilaç kullanımı ve OTH birlikteliği

	OTH olanlar	OTH olmayanlar
İlaç kullanan hastalar	20 (%33,3)	40 (%76,2)
İlaç kullanmayan hastalar	4 (%40)	6 (%60)

Tablo 12.2. PsA, AS ve RA hastalarında biyolojik ve DMARD kullanımı ile OTH ilişkisi

	OTH olanlar	OTH olmayanlar
Biyolojik tedavi alanlar	9 (%27,3)	24 (%72,7)
DMARD tedavisi alanlar	12 (%42,9)	16 (%57,1)

5. TARTIŞMA

Otoimmün hastalıklar, organa özgü antijenlere yönelik immün cevabın oluştuğu organ spesifik hastalıklar ile, immün cevabın herhangi bir organa özgü olmadığı geniş bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Sistemik inflamatuvar otoimmün hastalıklar (SLE, RA, DM/PM, vaskülitler ve PSS vb.) bir çok hücre, doku ve organ sistemini tutarlar ve vücutta pek çok antijene (hücre çekirdeği, hücre membranı ve hücre dışı antijenlerine) karşı antikor üretilmesi ile karakterizedirler (145).

Bu hastalıkların seyri sırasında tutulan organlar içerisinde tiroid bezi de bulunabilir. Tiroid bezinin otoimmün hastalıkları, organa özgü otoimmün hastalıklar içerisinde sık görülen bir hastalık grubunu oluşturur. Otoimmün tiroid hastalıkları ile diğer organ spesifik hastalıkların birlikteliği iyi bilinmektedir. Tiroid anormallikleri ile RA, SLE, SjS ve PSS gibi sistemik otoimmün romatolojik hastalıklar arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (145). Fakat benzer bir ilişkinin PsA, AS ve diğer SpA grubu hastalıklar arasında olup olmadığı konusunda daha az veri vardır. Tiroid fonksiyon bozukluklarına bu sistemik otoimmün romatizmal hastalıkların sıklıkla eşlik etmesi, bu ilişkide tiroid hastalıklarının ortaya çıkmasında birçok genetik ve immün etyolojik nedenin varlığı ihtimalini akla getirmektedir (32, 146, 147).

Sistemik otoimmün hastalıklarda anti-tiroid antikorlarının (anti-TPO, anti-TG) görülme sıklığı yüksektir. Değişik çalışmalarda %11 ile 51 arasında antikor pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda sık olarak tiroid fonksiyon testi bozuklukları da görülebilmektedir. Bununla beraber, klinik olarak aktif tiroid hastalığı tanısı çok daha seyrek ve güç olarak konabilmektedir (145, 147).

Herhangi bir nedene bağlı olarak gelişen hipotiroidi veya hipertiroidide, çeşitli kas-iskelet sistemi şikayetlerinin ortaya çıktığı ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların romatolojik bulgulara neden olabileceği bilinmektedir. Ayrıca tiroid hastalıklarının seyrinde artrit, artralji, miyalji, kas krampları, tuzak nöropatiler, proksimal kas güçsüzlüğü, halsizlik, yorgunluk, osteoporoz, yumuşak doku şişlikleri ve yumuşak doku kalsifikasyonları gelişebilir. Yine radyolojik bulgular olarak

periostite, yeni periostal kemik formasyonlarına, kas enzimleri artışına, kas biyopsisinde fokal nekroz ve rejenerasyona neden olabilir (3, 148, 149).

Bianchi ve ark.ları 1993 yılında 107 RA, 42 PsA ve 12 erkek AS'li hastada TFT ve tiroid otoantikörleri çalışmışlar ve tiroid USG yapmışlar ve sonuçları 52 sağlıklı kontrolün verileri ile karşılaştırmışlardır. Tiroid volümü tüm hasta gruplarında, sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Anti-TPO pozitifliği sıklığı da, hem RA, hem de PsA hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada, otoimmün tiroid disfonksiyonu birlikteliğinin sadece RA'te değil, diğer otoimmün hastalıklarda da olabileceği bildirilmiştir (9).

Lange ve ark.larının 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada ise, 22 kadın AS'li hasta ve 22 kadın sağlıklı kontrol TFT, tiroid otoantikörleri ve tiroid USG bulguları açısından incelenmiştir. Tiroid volümünde artış, tiroid fonksiyon bozukluğu ve tiroid otoantikör pozitifliği AS'li hastalarda daha sık bulunmuştur. Hasta sayısı oldukça az olsa da, bu çalışma sonucunda AS'li kadın hastalarda otoimmün tiroid disfonksiyonunun, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (150).

Chan ve ark. 2001'de yaptıkları çalışmada RA'li olgularda en sık subklinik hipotiroidi olmak üzere, %10,9 sıklığında TFB saptamışlardır (3). Aynı çalışmada, klinik hipotiroidi saptanan RA'li ve SLE'li olguların yaşlarının, subklinik hipotiroidili olgulara göre ileri saptanmasının 'otoimmünite oluşumunda yavaş ve yaygın ilerleme' hipotezini (151) desteklediği belirtilmektedir. Bu hipoteze göre, otoimmün tiroiditte hastalık zaman içinde hafif tiroiditten, klinik hastalık oluşumuna kadar 'piramid hastalık' şeklinde ilerleyebilmektedir. SLE ve RA gibi otoimmün hastalıklar bu ilerlemeyi hızlandırmaktadır (152).

Çalışmamızda; TSH, sT3, sT4, anti-TPO, anti-TG değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sebep olarak anti-TPO ve anti-TG değerlerinin pozitiflik oranı değil de titre olarak karşılaştırılması ve otoantikörlerin taranmasında değişik yöntemlerin kullanılması farklılığın kaynağı olabilir (153). Bununla beraber farklı genetik yapı (154), bayan cinsiyet (155), çevresel faktörler (156), moleküler seviyedeki patojenik otoimmün cevabın kişiden kişiye farklılığı, ileri yaş ve inflamasyonun yoğunluğu ve sürecinin uzaması (157) farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Antonelli ve ark.larının 2006'da yaptığı bir çalışmaya 80 PsA hastası, 112 RA hastası ve 80 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Anti-TPO, hipoekojenite ve subklinik hipotroidizm PsA'lı kadın hastalarda kontrol grubundaki kadın hastalara göre yüksek ve RA hastalarıyla benzer tespit edilmiştir (anti-TPO pozitif hasta sırasıyla 28%, 12%, ve 31%; hipoekoik troid 31%, 16%, ve 36%; subklinik hipotrodi 25%, 8%, ve 12%,). Erkek hastalarda anti-TPO pozitifliği, hipoekojenite ve subklinik hipotroidizm PsA ve RA grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur (anti-TPO pozitif hasta sırasıyla 14%, 5%, 2%; hipoekoik troid 16%, 10%, ve 3%). Subklinik hipotroidi prevelansı, troid nodül varlığı ve troid boyutları açısından 3 grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (158).

Çeşitli SpA hasta gruplarında otoimmün tiroid disfonksiyonunu değerlendiren bir diğer çalışma Peluso ve ark.ları tarafından 2011 yılında yapılmıştır. Bu çalışmaya 24 AS, 108 PsA, 85 ayrılaşmamış SpA, 68 reaktif artrit (ReA) ve 72 enteropatik artrit olgusu ve sağlıklı kontrol grubu olarak da 318 olgu alınmıştır. Bu çalışmada tüm gruplarda TFT ve tiroid otoantikörleri çalışılmış ve tiroid USG yapılmıştır. AS hasta grubunda, istatistiksel anlama ulaşmasa da, anti-TPO pozitifliğinin, sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu (%12.5'e karşı %9.43) gösterilmiştir. PsA grubunda da, anti-TPO pozitifliği (%23.15'e karşı %9.43 p<0.05), tiroidit sıklığı (%25.93'e karşı %10.69) ve tiroid USG'nde hipoekojenite sıklığı (%38.8'e karşı %20.13; p<0.05) sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PsA olgularında anti-TPO pozitifliği "odds oranı" sağlıklı kontrollere göre 2.89 (1.61-5.19), Hashimoto tiroiditi "odds oranı" 2.92 (1.67-5.11) ve hipoekojenite "odds oranı" 2.53 (1.57-4.06) olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada ayrılaşmamış SpA tanılı 85 hastada da, anti-TPO pozitifliği (%23.53'e karşı % 9.43; p=0.015) ve hipoekojenite (%38.8'e karşı %20.13; p=0.015) sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrılaşmamış SpA hastalarında anti-TPO pozitifliği "odds oranı" 2.95 (1.58-5.53), Hashimoto tiroiditi "odds oranı" 2.74 (1.49-5.03) ve hipoekojenite "odds oranı" 2.52 (1.50-4.22) olarak hesaplanmıştır. ReA olgularında ise, anti-TPO olumluluğu %22.06, Hashimoto tiroiditi sıklığı %23.53 ve hipoekojenite sıklığı %38.24 oranında bulunmuştur (p=0,0005). Enteropatik artrit grubunda ise hem anti-TPO olumluluğu, hem de Hashimoto tiroiditi sıklığı %23.61, hipoekojenite sıklığı ise %38.89 olarak bulunmuştur (p=0,0005). Bu çalışmanın sonucunda SpA'lerde genel olarak otoimmün

tiroid hastalığı prevalansının arttığı bildirilmiştir. Fakat aynı çalışmada AS için otoimmün tiroid hastalığı prevalansının arttığı gösterilememiştir. Bunun nedeni diğer hasta gruplarına oranla, AS hasta sayısının az olması ve çoğu olgunun erkek olması olabilir (159).

Acay ve ark.ları 2014 yılında 201 romatolojik hastalığı olan (41 AS, 15 SLE, 80 RA, 65 FMF) hastayı ve 122 sağlıklı kontrolü incelemişler. CRP, TSH, sT3, sT4, anti-TPO, anti-TG değerleri ölçülmüş. Romatolojik hastalığı olan grupta TSH değerleri 3.1 ± 2.68 mIU/L and sağlıklı grupta 1.9 ± 0.83 mIU/L tespit edilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($P = 0.004$). RH olan grupta sT4 değerleri 1.43 ± 0.67 ng/dL kontrol grubunda ise 1.58 ± 0.68 ng/dL saptanmıştır ($P < 0.001$). Subklinik hipotroidizm RH grubunda 24 hastada bulunmuştur. Troid otoantikörleri RH olan grupta 16 (8%) hastada yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu hastaların da üçünde subklinik hipotroidizm saptanmıştır. Troid otoantikörleri RH olan grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($P < 0.001$) (160).

Çalışmamızda troid fonksiyon bozukluğu olarak sadece PsA grubunda 1, AS grubunda 2, RA grubunda 3 ve sağlıklı grupta 1 subklinik hipertroidi saptandı. Antonelli ve ark.larının (158) ve Andeopoulos ve ark.larının (161) yaptıkları çalışmaya benzer olarak PsA ve RA hastaları ile sağlıklı grup arasında troid fonksiyon bozukluğu ve nodularite açısından anlamlı fark gözlenmedi. Bu iki çalışmadan farklı olarak RA grubunda sağlıklı gruba göre normal olmayan US bulgularının anlamlı olarak yüksek olduğu ve normal olmayan troid boyutunun RA grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla olduğu gözlendi. Bu sonuç Bianchi ve ark.larının (9) yaptığı çalışmayla benzerdir.

Lange ve ark.larının (150) yaptıkları çalışmadan farklı olarak AS grubunda troid fonksiyon bozukluğu ve troid US bulgularında sağlıklı grupla kıyaslandığında fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu farklılığın nedeni hasta sayısının azlığı olabilir.

Bu çalışmada PsA grubunda 5 hastada, AS grubunda 8 hastada, RA grubunda 12 hastada ve sağlıklı grupta 2 hastada OTH olduğu gözlendi. Daha önce yapılan çalışmalara benzer (150,152,158) olarak AS ve RA grubunda sağlıklı gruba göre OTH anlamlı oranda yüksek saptandı. PsA grubunda daha fazla OTH gözlenmesine rağmen

fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Peluso R. ve ark.larının (159) yaptıkları çalışmadan farklı olarak RH olan grupta hastalık süresi ile OTH varlığı arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğu saptandı. Kaklamonos ve ark.larının (162) 2015 yılında yaptıkları çalışmaya paralel olarak biyolojik tedavi alan hastalar ve DMARD tedavisi alan hastalar arasında OTH arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

Bizim çalışmamızda, literatüre benzer olarak (163) OTH tespit edilen hastaların yalnızca 2'sinde subklinik hipertroidi, diğer olguların ise ötroid olduğu saptandı. Literatürde (164) kadınlarda erkeklere göre 5-20:1 oranda fazla görülmesine rağmen Emmungil ve ark.larının (165) yaptıkları çalışmaya benzer olarak çalışmamızda OTH varlığı ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu da bize, aslında kadınlarda daha sık görülen bir hastalık olarak bilinen Hashimoto tiroiditi'nin, PsA, AS ve RA olan hastalarda cinsiyetten bağımsız olarak artmış sıklıkta görüldüğünü düşündürebilir.

Replinger ve ark.larının (166) yaptıkları çalışmaya benzer olarak OTH ile yaş arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğunu saptadık. Ayrıca hastalık süresi ve OTH varlığı arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğunu tespit ettik. Her ne kadar Peluso ve ark.larının (159) yaptıkları çalışmada hastalık süresinin OTH gelişmesinde etkisi olabileceği söylene de bizim çalışmamızda biyolojik ve DMARD tedavisi alan hastalarda OTH'nın istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha az olduğu görülmüştür. Hastalık süresi artmasıyla birlikte hastanın tedavisi de artacağından Tarhan ve ark.larının (167) yaptıkları çalışmaya benzer olarak OTH'nın baskılanabileceği düşünülmektedir.

Otoimmün hastalıklarda genetik yapının etkisi bilinmektedir. Taneja ve ark. (154) HLA DR4 gene sahip kişilerin RA ve SLE'ye yatkın, HLA DR2 veDR3 gene sahip kişilerin ise otoimmün tiroid hastalıklarına daha yatkın olduklarını, RA'li ailelerde SLE prevalansının % 2-3 ve otoimmün tiroid hastalığı prevalansının ise %1-2 olduğunu rapor etmişlerdir. Romatoid artrit ve otoimmün tiroid hastalıkları arasında genel bir genetik bağlantı olduğunu, RA'li hastaların birinci derece akrabalarında tiroid hastalığı oranının yüksek olduğunu, HLA A1, B5 ve DR3 arasında bir ilişkinin olmadığını Silman ve ark. (145) rapor etmişlerdir. Yine Prahalad ve ark. (168)JRA'li

hastaların 1. ve 2. derece akrabalarında sırayla %16 ile %10.6 oranında kontrol grubuna oranla otoimmünite prevalansının önemli derecede arttığını rapor etmişlerdir.

Romatolojik hastalıklar ile otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki ilişkinin varlığı bilinmesine rağmen bunun mekanizması hala açık değildir. Otoreaktif T-hücreleri yalnız tiroid bezini otoantijen olarak tanımayıp aynı zamanda diğer organları da antijen olarak algılayabilir. Bu ilişkide moleküler seviyedeki patojenik otoimmün cevabın araştırılması önem arz etmektedir (147). Sram ve ark. (169) RA ve SLE'lu hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğunun önemli sıklıkta olduğunu, yeterli tedavi ve remisyon için tiroid fonksiyonlarının bakılmasının önemli olduğunu rapor etmişlerdir.

CTLA-4 AS patogenezinde rol oynadığı düşünülen bir moleküldür. CTLA-4 molekülü, aktif CD-4 pozitif T hücrelerince sunulan ve bu hücrelerin aşırı aktivitesini sınırlayan bir moleküldür. CTLA-4'ün hücre zarına bağlı ve kanda serbest dolaşan formları mevcuttur. Çok yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda, AS patogenezinde yetersiz CTLA-4 fonksiyonunun da rol oynadığını düşündüren bulgular elde edilmiştir. Toussirot ve ark.larının (170)yaptıkları çalışmada, 165 SpA hastası ve 88 sağlıklı kontrolde serum CTLA-4 düzeylerine bakılmış ve SpA hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek değerler bulunmuştur.

Tayvan'dan yapılan diğer bir çalışmada, AS'li hastalarda CTLA-4 polimorfizmi araştırılmıştır. Bu çalışmada CTLA-4 +49A>G genotipinin yüksek CRP düzeyleri ile korele olduğu, 318T allelinin ise yüksek CTLA-4 seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Serum CTLA-4 düzeyinin yüksek olmasının bozulmuş immün yanıt ve CD4 T hücre aktivasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (171)

CTLA-4'ün Hashimoto tiroiditi patogenezinde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde Hashimoto tiroiditi için genetik risk faktörleri arasında CTLA-4 geninin A49G ve CT60 polimorfizmleri de bildirilmiştir. A49G polimorfizmi için odds oranı 1.29 (p=0,001) ve CT60 polimorfizmi için odds oranı 1.64 (p=0.003) olarak hesaplanmıştır. Her bir olgu bazında değerlendirildiğinde GG haplotipinin AA haplotipine göre Hashimoto tiroiditi için 1.36 (CI; 1,16-1,59) oranında risk oluşturduğu bildirilmiştir (172).

Hashimoto tiroiditinin sık birliktelik gösterdiği RA, SLE ve sistemik sklerozis gibi hastalıklarda da CTLA-4 molekülü incelenmiştir. RA hastalarının CTLA-4 A49G polimorfizmi açısından incelendiği bir çalışmada, RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre polimorfizmin daha sık olduğu saptanmıştır (173).

RA hastalarının CTLA-4 polimorfizmi ve otoimmün tiroid disfonksiyonu açısından araştırıldığı diğer bir çalışmada ise, CTLA-4 A/G polimorfizmi olan hastalarda, bu polimorfizmin bulunmadığı hastalara göre otoimmün tiroid disfonksiyonunun anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptanmıştır (174). Yakın zamanda Slovakya'dan yapılan diğer bir çalışmada da; Hashimoto tiroiditinin eşlik ettiği ve etmediği RA hastaları, sadece Hashimoto tiroiditi tanısı olan hastalar ve sağlıklı kontroller CTLA-4 polimorfizmi açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, RA ve Hashimoto tiroiditi birlikteliği gösteren olgularda GG genotipinin kontrollere göre daha sık olduğu bulunmuştur (%29.41'e karşı %9.8, p=0.02, OR:4.49, %95 CI: 1.20–18.54) (175).

SLE ve sistemik sklerozis gibi hastalıklarda, serumda serbest CTLA-4 düzeyinin yüksek olduğu ve bunun hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (176)

SpA ve Hashimoto tiroiditi patogenezinde genetik faktörler dışında, çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Mikroorganizmalar ve özellikle *yersinya enterokolitika*'nın her iki hastalık patogenezinde de rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Mikroorganizmalar moleküler benzerlik mekanizmasıyla SpA ve Hashimoto tiroiditi'ne yol açıyor olabilirler (177).

Kemokin ailesini oluşturan düşük molekül ağırlıklı proteinlerden CC ve CXC kemokinleri hakkında geniş araştırmalar mevcuttur. CCL2 Th0 hücrelerinin in vitro Th2 hücrelerinin dönüşmesine adaptif Th2 yanıtının gelişmesinde önemli bir faktördür (178). CXC kemokin ailesinde, CXCL10 Th1 lenfositlerinin interferon (IFN) gamma sekresyonunda güçlü kemoatraktan aktiviteye sahiptir. Yakın zamanda, kemokinlerin endokrin otoimmün hastalıklar üzerinde önemli rol oynadığı, özellikle yapılan çalışmalarda Hashimoto tiroiditi ve erken evre Graves hastalığında CXC kemokinler fazla salınımı gösterilmiştir (179).

Dolaşımdaki alfa ve beta kemokinlerin PsA üzerindeki rolleri hakkında fazla çalışma yoktur. CXCL10 plazmositoid dendritik hücrelerin PsA'teki inflame sinoviyuma

kemotaksisinde stimulatör olarak rol almaktadır (180). Yapılan çalışmalarda CXCL10 (181) ve CXCL9 (182) PsA hastalarının sinoviyal sıvılarında bulunmuştur. CXCL9 PsA hastalarında hem sinoviyal dokuda ve sıvıda tespit edilmiştir, fakat dolaşımdaki varlığı şimdiye dek araştırılmamıştır (183).

CCL2 hakkında çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Macchioni ve ark. (184) CCL2 serum seviyelerinin 16 PsA hastasında azalmış olduğunu rapor etmişlerdir, fakat Ross ve ark. (185) CCL2 serum seviyelerinin 18 yeni yerleşmiş sinoviyal PsA hastasında yükselmiş olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada sinoviyal T hücre sayıları ile MCP-1 seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. 21 PsA ve AS hastasında serum CCL2 düzeylerinin normal olduğu görülmüştür (186).

Antonelli ve ark. (10) PsA hastalarında OTH frekansının artmış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca serum Th1 (CXCL10) and Th2 (CCL2) kemokinleri PsA hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. CXCL10 serum seviyeleri PsA+OTH hastalarında PsA hastalarına göre yüksek saptanmasına rağmen ve CCL2 seviyelerinde iki grup arasında farklılık tespit edilememiş. Antonelli ve ark.larının bir başka çalışmasında dolaşımdaki CXCL10 seviyeleri ile hipotroidi ve tiroid hipoekojenitesi arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüş (187) her iki durumda da serum tiroid otoantikorları ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda PsA, AS ve RA'li hastalarda otoimmün tiroid disfonksiyonu sıklığı sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur ve bu bulgu literatürdeki önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur. Bu nedenle, PsA, AS ve RA olgularında eşlik edebilecek otoimmün tiroid disfonksiyonu olabileceği akılda bulundurulmalı ve gerek görüldüğünde hastalar bu açıdan klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmelidir.

6. KAYNAKLAR

1. Robazzi TCMV, Adan FF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Revista brasileira de reumatologia*. 2012;52(3):423-30.
2. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England journal of medicine*. 1996;335(2):99-107.
3. Chan A, Al-Saffar Z, Bucknall R. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2001;40(3):353-4.
4. Pérez-E B, Kraus A, López G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *The American journal of medicine*. 1995;99(5):480-4.
5. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *The American journal of medicine*. 2010;123(2):183. e1-e9.
6. Hrda P, Sterzl I, Matucha P, Koriöth F, Kromminga A. HLA antigen expression in autoimmune endocrinopathies. *Physiol Res*. 2004;53(2):191-7.
7. Dorwart BB, Schumacher HR. Joint effusions, chondrocalcinosis and other rheumatic manifestations in hypothyroidism: a clinicopathologic study. *The American journal of medicine*. 1975;59(6):780-90.
8. Akkoc N, Khan MA. Epidemiology of ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies Philadelphia: Mosby*. 2006:117-31.
9. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Falasconi M, Iervese T, Vecchi F, et al. Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clinical rheumatology*. 1993;12(4):479-84.

10. Antonelli A, Fallahi P, Sedie AD, Ferrari SM, Maccheroni M, Bombardieri S, et al. High values of alpha (CXCL10) and beta (CCL2) circulating chemokines in patients with psoriatic arthritis, in presence or absence of autoimmune thyroiditis. *Autoimmunity*. 2008;41(7):537-42.
11. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*: Elsevier Brasil; 2008.
12. Van Parijs L, Abbas AK. Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off. *Science*. 1998;280(5361):243-8.
13. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology: with STUDENT CONSULT Online Access*: Elsevier Health Sciences; 2014.
14. Aydıntug A, Tokgöz G, D'cruz D, Gürler A, Cervera R, Düzgün N, et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clinical immunology and immunopathology*. 1993;67(2):157-62.
15. Hong HS, Chung W, Hung S, Chen M, Lee S, Yang L. Clinical Association of Anti-Golgi Autoantibodies and their Autoantigens. *Scandinavian journal of immunology*. 2004;59(1):79-87.
16. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Care & Research*. 2002;47(4):434-44.
17. Doğanavşargil E, Gümüşiş G, Akkoç N, Aksu K, Altan G, Aydoğdu S, et al. *Klinik Romatoloji*. ISBN 975-483-397-4, Deniz Matbaası, İstanbul, 633s, 1999.
18. Bodur H, Ataman Ş, Buğdaycı DS, Rezvani A, Nas K, Uzunca K, et al. Description of the registry of patients with ankylosing spondylitis in Turkey: TRASD-IP. *Rheumatology international*. 2012;32(1):169-76.
19. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(8):2665-73.

20. Karaoğlan B, Gül O, Koca İ, Karabay Y. Psoriasis Vulgariste Psoriatik Artrit insidansı, hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular. Romatol Tıb Rehab. 1992;3(3):10-4.
21. Özel S, Tetik S, Ünal B, Koca I. Psöriazis Vulgariste Psöriatik Artrit görölme sıklığı. Ege Fiz Tıp Reh Der. 1997;3(4):259-61.
22. Yardımeden İ. Psoriasisli hastalarda lokomotor sistem tutulumu. 2015.
23. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, Peterson KS, Kane DJ, Bresnihan B, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions that appear antigen driven. The Journal of Immunology. 2001;166(4):2878-86.
24. Eastmond CJ. Genetics and HLA antigens. Baillière's clinical rheumatology. 1994;8(2):263-76.
25. Erdem H. Psoriatik artritinin klinik özellikleri. Romatizma. 2000;15:31-8.
26. Veale D, FitzGerald O. Psoriatic arthritis-pathogenesis and epidemiology. Clinical and experimental rheumatology. 2002;20(6; SUPP/28):S-27.
27. Bruce I, Silman A. The aetiology of psoriatic arthritis. Rheumatology. 2001;40(4):363-6.
28. Scarpa R, Oriente CB, Oriente P. The classification of psoriatic arthritis: What will happen in the future? Journal of the American Academy of Dermatology. 1997;36(1):78-83.
29. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. Current opinion in rheumatology. 2002;14(4):361-6.
30. Buskila D, Langevitz P, Gladman D, Urowitz S, Smythe H. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. The Journal of rheumatology. 1992;19(7):1115-9.
31. Bruce I. Psoriatic arthritis: clinical features. Rheumatology. 2003;2.

32. Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. Rheumatology Mosby. New York. 2003.
33. Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O. A classification study of clinical subsets in an inception cohort of early psoriatic peripheral arthritis—‘DIP or not DIP revisited’. Rheumatology. 2003;42(12):1469-76.
34. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, Macchioni L, Niccoli L, Padula A, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. Clinical and experimental rheumatology. 2001;19(3):291-6.
35. Mulherin DM, FitzGerald O, Bresnihan B, editors. Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis. Seminars in arthritis and rheumatism; 1993: Elsevier.
36. Erdem HR. PSÖRİATİK ARTRİT'İN KLİNİK ÖZELLİKLERİ.
37. Alonso JT, Perez AR, Castrillo JA, Garcia JB, Noriega JR, Larrea CL. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. Rheumatology. 1991;30(4):245-50.
38. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. Rheumatology. 2005;44(8):1056-60.
39. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Klinik romatoloji: Ege Romatoloji; 1999.
40. Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: Are they the same? Arthritis & Rheumatism. 2006;54(4):1328-33.
41. Köseoğlu H. Psoriatik artrit. T Klin İmmünol Romatol. 2004;4(1):44-53.
42. Gladman DD, Shuckett R, Russell M, Thorne J, Schachter R. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. QJM. 1987;62(2):127-41.

43. Helliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16(4):344-9.
44. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(6):1103-10.
45. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of the american college of rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(8):1115-9.
46. Jullien D, Wolkenstein P, Roupie E, Roujeau J, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis after sulfasalazine treatment of mild psoriatic arthritis: warning on the use of sulfasalazine for a new indication. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(4):573-.
47. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(7):2264-72.
48. Levy J, Paulus H, PEARSON C, BARNETT E, Bangert R, SOKOLOFF M, editors. DOUBLE-BLIND CONTROLLED EVALUATION OF AZATHIOPRINE TREATMENT IN RHEUMATOID-ARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS. *Arthritis and Rheumatism*; 1972: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106.
49. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(6):1939-50.
50. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, MacFarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(9):1552-63.

51. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(8):1150-7.
52. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Erratum: Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(8):2555-.
53. Mease P, Antoni C, Gladman D, Taylor W. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(suppl 2):ii49-ii54.
54. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;47(6):821-33.
55. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Archives of dermatology*. 2008;144(2):200-7.
56. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*. 2008;371(9617):987-97.
57. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(4):442-52.

58. ÇAĞLAR NS, Burnaz Ö, AKIN T, Özgönel L, Çetin E, Aytekin E, et al. Ankilozan Spondilitli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler ve Medikal Tedavileri. İstanbul Tıp Dergisi. 2011;12:19-2.
59. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. The Journal of rheumatology. 2001;28(10):2283-8.
60. Spondilit ATA, Beyazova M, Kutsal Y. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Ankara: Güneş Kitabevi. 2000:1577-91.
61. Khan M. Ankylosing spondylitis: introductory comments on its diagnosis and treatment. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61(suppl 3):iii3-iii7.
62. Glant TT, Mikecz K, Arzoumanian A, Poole AR. Proteoglycan-induced arthritis in balb/c mice. Arthritis & Rheumatism. 1987;30(2):201-12.
63. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. Annals of the Rheumatic Diseases. 1996;55(4):268-70.
64. Calin A, Marder A, Becks E, Burns T. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. Arthritis & Rheumatism. 1983;26(12):1460-4.
65. Brown MA, Edwards S, Hoyle E, Campbell S, Laval S, Daly AK, et al. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. Human molecular genetics. 2000;9(11):1563-6.
66. Kennedy L, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. The Journal of rheumatology. 1993;20(11):1900-4.
67. Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. The Lancet. 1999;354(9191):1687-90.

68. Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(9):2054-8.
69. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(4):499-505.
70. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.
71. Ritchlin C. Newer therapeutic approaches: spondyloarthritis and uveitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2006;32(1):75-90.
72. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2005;72(6):496-502.
73. Montenegro V, Monteiro RC. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role. *Current opinion in rheumatology*. 1999;11(4):265-72.
74. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1977;20(4):909-12.
75. Çeliker R. ANKİLOZAN SPONDİLİT: KLİNİK ÖZELLİKLERİ. *Romatizma*. 2000;15:15-21.
76. Kerr HE, Sturrock RD. Clinical aspects, outcome assessment, disease course, and extra-articular features of spondyloarthropathies. *Current opinion in rheumatology*. 1999;11(4):235-7.

77. Ryall NH, Helliwell P. A critical review of ankylosing spondylitis. *Critical Reviews™ in Physical and Rehabilitation Medicine*. 1998;10(3).
78. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 1984;27(4):361-8.
79. Rudwaleit M, Landewe R, Van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun Jv, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):770-6.
80. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(3):174-6.
81. Cuellar ML, Espinoza LR. Management of spondyloarthropathies. *Current opinion in rheumatology*. 1996;8(4):288-95.
82. Brophy S, Pavy S, Lewis P, Taylor G, Bradbury L, Robertson D, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(12):2667-73.
83. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(3):449-54.
84. BODUR H, SİVAS F, YILMAZ Ö, ÖZGÖÇMEN S, GÜNAYDIN R, KAYA T, et al. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği Ankilozan Spondilit Ulusal Tedavi Önerileri.
85. BİRLİK AM, AKKOÇ N. Ankilozan Spondilitin Medikal Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(25):56-64.
86. Albani S, Carson D. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions* Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. 1997:979.

87. MacGregor A, Bamber S, Silman A. A comparison of the performance of different methods of disease classification for rheumatoid arthritis. Results of an analysis from a nationwide twin study. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(8):1420-6.
88. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22:416-20.
89. RINDFLEISCH IA, Muller D. Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2005;72:6.
90. Zvaifler NJ. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions*. 1979;1:723-36.
91. Harris E. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Textbook of rheumatology*. 1993;1:833-73.
92. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison iç hastalıkları prensipleri*. Cilt. 2004;1:90-4.
93. Nepom G, Nepom B. Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. *Rheumatology 3rd ed* New York, NY: Mosby. 2003:811-23.
94. Hajeer A, Dababneh A, Makki R, Thomson W, Poulton K, González-Gay M, et al. Different gene loci within the HLA-DR and TNF regions are independently associated with susceptibility and severity in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens*. 2000;55(4):319-25.
95. Firestein GS, Panayi GS, Wollheim FA. *Rheumatoid arthritis: Oxford University Press*; 2006.
96. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1995;21(3):589-604.

97. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(1):1-5.
98. Jorgensen C, Sany J. Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1993;12(4):435-41.
99. Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2003;1:765-70.
100. Segal R, Caspi D, Tishler M, Fishel B, Yaron M. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(9):1182-5.
101. Bacon P, Moots R. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions* Lea and Febiger, Philadelphia. 1993:811-40.
102. Harris E. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology* 7th ed Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2005.
103. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(5):631-45.
104. Voulgari P, Kolios G, Papadopoulos G, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos A. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*. 1999;92(2):153-60.
105. Riedemann J, Munoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis-a systematic review. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(5):S69.
106. Koopman WJ, Moreland LW, Somers D, Lazar N, Gast P. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2005.

107. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etyopatogenezi. Hamuryudan 5th edition Romatoid artrit, MD yayıncılık. 2002:8-15.
108. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*. 1998;27:S18-S24.
109. Lipsky P. Rheumatoid Arthritis, Harrison's principles of internal medicine, Braunwald. McGraw-Hill. 2005;2:1958-76.
110. Vreugdenhil G, Baltus C, Van Eijk H, Swaak A. Anaemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *British journal of rheumatology*. 1990;29(2):105-10.
111. Lackner K, Schlosser U, Lang B, Schmitz G. Autoantibodies against human calpastatin in rheumatoid arthritis: epitope mapping and analysis of patient sera. *Rheumatology*. 1998;37(11):1164-71.
112. Taylor P, Steuer A, Gruber J, Cosgrove D, Blomley M, Marsters P, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(4):1107-16.
113. Van der Heijde D, Van't Hof M, Van Riel P, Theunisse L, Lubberts E, Van Leeuwen M, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Annals of the rheumatic diseases*. 1990;49(11):916-20.
114. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1980;23(2):137-45.
115. Schneider M, Blumenroth M, Fischer-Betz R. The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *International Journal of Advances in Rheumatology*. 2011;9(2).

116. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(20):1287-91.
117. Kwok C, Anderson L, Greene J, Johnson D, O'Dell R, Robbins M, et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis-2002 update. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(2):328-46.
118. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *The American journal of medicine*. 1994;96(2):115-23.
119. Ćwierkot J, Szechiński J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacological Reports*. 2006;58(473):473-92.
120. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine. *Drugs*. 2005;65(13):1825-49.
121. Conaghan PG, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials, and D-penicillamine. *Current opinion in rheumatology*. 1995;7(3):167-73.
122. Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta reumatológica portuguesa*. 2005;31(3):215-24.
123. YURDAKUL S. Uzun etkili ilaçlar. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2006;2(25):52-9.
124. Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL, Gerber NL, Austin HA, Wahl SM, et al. Cyclosporin A in severe, treatment-refractory rheumatoid arthritis: a randomized study. *Annals of internal medicine*. 1988;109(11):863-9.
125. ERTENLİ İ. Romatoid Artritte Yeni Tedaviler. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2006;2(25):60-4.

126. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(3):614-24.
127. Atzeni F, Doria A, Maurizio T, Sarzi-Puttini P. What is the role of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis? *Autoimmunity reviews*. 2007;6(8):553-8.
128. Snir A, Kessel A, Haj T, Rosner I, Rozenbaum M, Slobodin G, et al. Anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab): a B cell targeting therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(Suppl 2):A57-A8.
129. Bodur H, Ataman Ş, Akbulut L, Evcik D, Kavuncu V, Kaya T, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2008;27(9):1119-25.
130. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(3):137-42.
131. McCarty DJ. *Arthritis and Allied Conditions*, 11th edition. Philadelphia, Lea and Febiger. 1989.
132. Todd N. Common congenital anomalies of the neck. *Embryology and surgical anatomy. The Surgical clinics of North America*. 1993;73(4):599-610.
133. Nagataki S, Nyström E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*. 2002;12(10):889-96.
134. ÇEÇEN P, İMAMOĞLU N. TİROİD BEZİ HASTALIKLARI VE FARMAKOLOJİK TEDAVİSİNDEKİ GÜNCEL GELİŞMELER.
135. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*. 1912;97(219):219-48.

136. Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.
137. Kolođlu S, Erdoğan G. Kronik tiroditler Erdoğan G (Editör) *Endokrinoloji Temel ve Klinik'de İstanbul: MNMedical & Nobel*. 2005:270-4.
138. Fisher D, Oddie T, Johnson D, Nelson J. The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1975;40(5):795-801.
139. LiVOLSI VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Thyroid*. 1994;4(3):333-9.
140. Becker KL, Ferguson RH, McConahey WM. The connective-tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 1963;268(6):277-80.
141. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*. 1997;275(5302):960-3.
142. Moens H, Farid NR, Sampson L, Noel EP, Barnard JM. Hashimoto's thyroiditis is associated with HLA-DRw3. *New England Journal of Medicine*. 1978;299(3):133-4.
143. Hayashi N, Tamaki N, Konishi J, Yonekura Y, Senda M, Kaeagi K, et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of clinical ultrasound*. 1986;14(2):123-6.
144. Volpé R. The pathology of thyroiditis. *Human pathology*. 1978;9(4):429-38.
145. Silman A, Ollier W, Bubel M. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. *Rheumatology*. 1989;28(1):18-21.

146. Al-Awadhi A, Olusi S, Al-Zaid N, Prabha K, Al-Ali N, Al-Jarallah K, et al. Prevalence of hypothyroidism among Arabs with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999;38(5):472-3.
147. MasukoHongo K, Kato T. [The association between autoimmune thyroid diseases and rheumatic diseases: a review]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 1999;57(8):1873-7.
148. Cronin M. Rheumatic aspects of endocrinopathies. *Arthritis and allied conditions: A textbook of rheumatology*, 12th ed Philadelphia: Lea & Febiger. 1993:1955-71.
149. McLean RM, Podell DN, editors. Bone and joint manifestations of hypothyroidism. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1995: Elsevier.
150. Lange U, Boss B, Teichmann J, Klett R, Stracke H, Bretzel R, et al. Thyroid disorders in female patients with ankylosing spondylitis. *European journal of medical research*. 1999;4(11):468-74.
151. Dayan C. The Natural History of Autoimmune Thyroiditis: How Normal is Autoimmunity? *PROCEEDINGS-ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF EDINBURGH*. 1996;26:419-33.
152. Caron P, Lassoued S, Dromer C, Oksman F, Fournie A. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Thyroidology/APRIM*. 1992;4(3):99-102.
153. Tsai R-T, Chang T-C, Wang C-R, Lee S-L, Wang C-J, Tsay G. Thyroid peroxidase autoantibodies and their effects on enzyme activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995;4(4):280-5.
154. Taneja V, Singh R, Malaviya A, Anand C, Mehra N. Occurrence of Autoimmune Diseases and Relationship of Autoantibody Expression with HLA Phenotypes in Mutticase Rheumatoid Arthritis Families. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1993;22(4):152-7.

155. Deighton C, Fay A, Walker D. Rheumatoid arthritis in thyroid disease positive and negative same-sexed sibships. *Rheumatology*. 1992;31(1):13-7.
156. Ruggeri R, Galletti M, Mandolino M, Aragona P, Bartolone S, Giorgianni G, et al. Thyroid hormone autoantibodies in primary Sjögren syndrome and rheumatoid arthritis are more prevalent than in autoimmune thyroid disease, becoming progressively more frequent in these diseases. *Journal of endocrinological investigation*. 2002;25(5):447-54.
157. Zenovko E, Pavlov B, Koreshkov G, Gudukina G, Sonkina E. [Hypothalamo-pituitary-thyroid system in patients with rheumatoid arthritis]. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;70(1):49-52.
158. Antonelli A, Delle Sedie A, Fallahi P, Ferrari SM, Maccheroni M, Ferrannini E, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(10):2026-8.
159. Peluso R, Lupoli GA, Del Puente A, Iervolino S, Bruner V, Lupoli R, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(7):1371-7.
160. Acay A, Sena Ulu M, Ahsen A, Eroglu S, Ozuguz U, Yuksel S, et al. Assessment of thyroid disorders and autoimmunity in patients with rheumatic diseases. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2014;14(3):182-6.
161. Andonopoulos A, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis A. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clinical rheumatology*. 1996;15(6):599-603.
162. Kaklamanos M, Thomas D, Pikazis D, Kaltsas G. Thyroid-specific changes following treatment with biological therapies in patients with rheumatic diseases. *Endocrine*. 2015:1-8.
163. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18th edition: McGraw-Hill Professional; 2011.

164. Grossman AB, Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology Adult and Pediatric: The Adrenal Gland*: Elsevier Health Sciences; 2013.
165. Emmungil H, Erdogan M, Kalfa M, Karabulut G, Kocanaogulları H, Inal V, et al. Autoimmune thyroid disease in ankylosing spondylitis. *Clinical rheumatology*. 2014;33(7):955-61.
166. Repplinger D, Bargren A, Zhang Y-W, Adler JT, Haymart M, Chen H. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *Journal of Surgical Research*. 2008;150(1):49-52.
167. Tarhan F, Orük G, Niflioğlu O, Ozer S. Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNF α treatment. *Rheumatology international*. 2013;33(4):853-7.
168. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(7):1851-6.
169. Sram K, Fustar V, Prus V, Kozul K. [Changes in thyroid function in systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis and rheumatoid arthritis]. *Reumatizam*. 1993;41(2):1-4.
170. Toussirot E, Saas P, Pouthier F, Chabod J, Wendling D, editors. Increased levels of soluble Ctl α -4 molecule in serum of patients with spondylarthropathies. *ARTHRITIS AND RHEUMATISM*; 2006: WILEY-LISS DIV JOHN WILEY & SONS INC, 111 RIVER ST, HOBOKEN, NJ 07030 USA.
171. Lee WY, Chang YH, Lo MK, Chang CP, Yang SC, Yang TP, et al. Polymorphisms of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 and cytokine genes in Taiwanese patients with ankylosing spondylitis. *Tissue antigens*. 2010;75(2):119-26.
172. Muñoz-Valle JF, Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, Parra-Rojas I, Rangel-Villalobos H, del Mercado MV, et al. The +49A>G CTLA-4 polymorphism is associated with rheumatoid arthritis in Mexican population. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(9):725-8.

173. Vaidya B, Pearce S, Charlton S, Marshall N, Rowan A, Griffiths I, et al. An association between the CTLA4 exon 1 polymorphism and early rheumatoid arthritis with autoimmune endocrinopathies. *Rheumatology*. 2002;41(2):180-3.
174. Benhatchi K, Jochmanová I, Habalová V, Wagnerová H, Lazúrová I. CTLA4 exon1 A49G polymorphism in Slovak patients with rheumatoid arthritis and Hashimoto thyroiditis—results and the review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2011;30(10):1319-24.
175. Wong C, Lit L, Tam L, Li E, Lam C. Aberrant production of soluble costimulatory molecules CTLA-4, CD28, CD80 and CD86 in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44(8):989-94.
176. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Komura K, Yanaba K, Hayakawa I, et al. Serum soluble CTLA-4 levels are increased in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004;43(10):1261-6.
177. Strieder TG, Wenzel BE, Prummel MF, Tijssen JG, Wiersinga W. Increased prevalence of antibodies to enteropathogenic *Yersinia enterocolitica* virulence proteins in relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clinical & Experimental Immunology*. 2003;132(2):278-82.
178. Karpus WJ, Lukacs NW, Kennedy KJ, Smith WS, Hurst SD, Barrett TA. Differential CC chemokine-induced enhancement of T helper cell cytokine production. *The Journal of Immunology*. 1997;158(9):4129-36.
179. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Ferrari SM, Paolicchi A, Romagnani P, et al. Increase of CXC chemokine CXCL10 and CC chemokine CCL2 serum levels in normal ageing. *Cytokine*. 2006;34(1):32-8.
180. Lande R, Giacomini E, Serafini B, Rosicarelli B, Sebastiani GD, Minisola G, et al. Characterization and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in synovial fluid and tissue of patients with chronic inflammatory arthritis. *The Journal of immunology*. 2004;173(4):2815-24.

181. Proost P, Struyf S, Loos T, Gouwy M, Schutyser E, Conings R, et al. Coexpression and interaction of CXCL10 and CD26 in mesenchymal cells by synergising inflammatory cytokines: CXCL8 and CXCL10 are discriminative markers for autoimmune arthropathies. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(4):R107.
182. Loos T, Dekeyzer L, Struyf S, Schutyser E, Gijssbers K, Gouwy M, et al. TLR ligands and cytokines induce CXCR3 ligands in endothelial cells: enhanced CXCL9 in autoimmune arthritis. *Laboratory investigation*. 2006;86(9):902-16.
183. Knig A, Krenn V, Toksoy A, Gerhard N, Gillitzer R. Mig, GRO and RANTES messenger RNA expression in lining layer, infiltrates and different leucocyte populations of synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Virchows Archiv*. 2000;5(436).
184. Macchioni P, Boiardi L, Meliconi R, Pulsatelli L, Maldini M, Ruggeri R, et al. Serum chemokines in patients with psoriatic arthritis treated with cyclosporin A. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(2):320-5.
185. Ross EL, D'Cruz D, Morrow W. Localized monocyte chemotactic protein-1 production correlates with T cell infiltration of synovium in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(10):2432-43.
186. Hueber W, Tomooka BH, Zhao X, Kidd BA, Drijfhout JW, Fries JF, et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(6):712-9.
187. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Romagnani P, Ferrari SM, Buonamano A, et al. High levels of circulating CXC chemokine ligand 10 are associated with chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5496-9.

7. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Sibel Atalay

Doğum yeri ve tarihi: 10.12.1985 / Sivas

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: Baytur Korukent Sitesi Korucuk Mah.

Telefon: 05439580258

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitim

-Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi 2003-2009

III- Mesleki Deneyim

-Kartepe Arslanbey Sağlık Ocağı/ Pratisyen Hekim 2010

-Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri A.B.D /Arş. Gör. 2010

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımlar

1) **TAKCI, Sibel**; TEKEOĞLU, İbrahim. Bir Ailevi Akdeniz Ateşi Olgusunda Kas Güçsüzlüğü: Kolşisin Toksikitesi Mi Yoksa Polimiyozit Mi? *Sakarya Tıp Dergisi*

2) Harman, H., Tekeoğlu, İ., **Takçı, S.**, Kamanlı, A., Nas, K., & Harman, S. (2015). Improvement of large-joint ultrasonographic synovitis is delayed in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: results of a 12-month clinical and ultrasonographic follow-up study of a local cohort. *Clinical rheumatology*, 1-8.

3) TEKEOĞLU, İ., AKDOĐAN, M., **TAKÇI, S.**, HARMAN, H., NALBANT, A., & KALELİ, S. Effect of Statins on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women. *menopause*, 60(69.2), 0-114.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

- 5. TRASD Romatoloji kongresi Romatizmal hastalıklarda ultrasonografik görüntüleme kursu