



**T.C.**

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA KALKANEAL**  
**ENTEZİT SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynep HATIK**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Mete PEKDİKER**

**HATAY-2023**

**T.C.**  
**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA KALKANEAL**  
**ENTEZİT SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynep HATİK**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Dr. Öğr. Üyesi Mete PEKDİKER**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA KALKANEAL  
ENTEZİT SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

**Dr. Zeynep HATIK**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

.....  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Dr. Öğr. Üyesi Mete PEKDİKER  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. ....

2. ....

3. ....

### III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
V. RESİMLER LİSTESİ.....	v
VI. KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
VII. TEŞEKKÜR.....	viii
VIII. ÖZET.....	ix
IX. ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Romatoid Artrit.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyopatogenez.....	2
2.1.3. Klinik.....	6
2.1.4. Tanı.....	7
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	10
2.1.6. Hastalık Aktivitesi.....	10
2.1.7. Tedavi.....	11
2.1.8. Prognoz.....	12
2.2. Entezit.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. Hasta Seçimi.....	14
3.2. İstatistiksel Analiz.....	15
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA.....	22
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	28
7. KAYNAKLAR.....	30
8. EKLER.....	37
Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı.....	37
9. ÖZGEÇMİŞ.....	38

## IV. TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> 1987 ACR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri .....	9
<b>Tablo 2.</b> 2010 ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri .....	10
<b>Tablo 3.</b> Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri .....	18
<b>Tablo 4.</b> Kalkaneal entezitli hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri .....	19
<b>Tablo 5.</b> Kalkaneal entezit (+) grup ile kalkaneal entezit (-) grubun değişkenler açısından karşılaştırılması .....	20
<b>Tablo 6.</b> Kalkaneal enteziti belirlemede yordayıcı faktörlere dair tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları .....	21
<b>Tablo 7.</b> Biyolojik tedavilerin gruplar arasında karşılaştırılması .....	21

## V. RESİMLER LİSTESİ

<b>Resim 1.</b> İnflamatuvar kalkaneal spuru olan örnek olgu .....	17
<b>Resim 2.</b> Unilateral evre-3 sakroiliiti olan örnek olgu .....	19

## VI. KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACR</b>	: Amerikan Romatoloji Cemiyeti
<b>ANA</b>	: Anti-Nükleer Antikor
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-Siklik Sitrüline Peptid
<b>Anti-karP</b>	: Anti-Karbamile Protein
<b>AS</b>	: Ankilozan Spondilit
<b>bDMARD</b>	: Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaç
<b>ks</b>	: Konvansiyonel Sentetik
<b>CEH</b>	: Ciddi Eklem Hasarı
<b>CRP</b>	: C-reaktif Protein
<b>ksDMARD</b>	: Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaç
<b>DAS-28</b>	: Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis
<b>DKB</b>	: Diyastolik Kan Basıncı
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DMARD</b>	: Hastalığı Modifiye Eden Antiromatizmal İlaç
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>EAM</b>	: Ekstra-Artiküler Manifestasyon
<b>EOA</b>	: Eroziv Osteoartrit
<b>EULAR</b>	: Avrupa Romatoloji Cemiyeti
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon-Gama
<b>İL</b>	: İnterlökin
<b>İLC</b>	: İnnate Lenfoid Hücre
<b>KE:</b>	: Kalkaneal Entezit
<b>KP</b>	: Kronik Periodontit
<b>MPV</b>	: Ortalama Trombosit Volümü
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MSC</b>	: Mezenkimal Kök Hücre
<b>MSS</b>	: Modifiye Sharp Skoru

<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>NLO</b>	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
<b>NOA</b>	: Nodal Osteoartrit
<b>PGE2</b>	: Prostaglandin E2
<b>PsA</b>	: Psoriatik Artrit
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>RTT</b>	: Romatoid artrit tipi eklem tutulumu
<b>SAPHO</b>	: Sinovit, Akne, Püstüloz, Hiperostoz ve Osteit
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>SpA</b>	: Spondiloartrit
<b>SNSPA</b>	: Seronegatif Spondiloartrit
<b>TLR</b>	: Toll-Like Reseptör
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
<b>tsDMARD</b>	: Hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaç
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübesiyle ben dahil tüm asistanlarına yol gösterici olan aynı zamanda tez hazırlığı süresince yardımlarını aldığım değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Mete PEKDİKER'e ve Prof. Dr. Edip UÇAR'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimizde tecrübeleriyle bize ışık tutan, özgüven aşıl原因an başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Prof. Dr. Hasan KAYA'ya, Prof. Dr. Hilmi TURGUT'a, Doç. Dr. Eren GÜRKAN'a, Doç. Dr. Müge ÖZSAN YILMAZ'a, Doç. Dr. Gezmiş KİMYON'a, Doç. Dr. Gül İLHAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Murat KAÇMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Yine bizlere Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı olarak kendi asistanları gibi yol gösteren, bilgi birikimlerini aşıl原因an Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Cenk BABAYİĞİT'e ve yine bizlere bir hocadan fazlası olarak canıgönülden yanımızda duran Doç. Dr. Nursel DİKMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca asistanlık tecrübesini aşıl原因an Dr. İlknur GÖKDEMİR, Dr. Mert Metin CAN ve Dr. Nurel ÇİÇEK'e, yine her anlamda desteğini esirgemeyen çalışma arkadaşım Dr. Mustafa Yıldırım'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ailede başlar, bugünlerimde nice emekleri olan canım annem babam ve kardeşime ve eşim, asistanlık sürecinde sayesinde zor günlerimi atlattığım eşim Uğur Hatık'a sonsuz teşekkürler...

**Dr. Zeynep HATIK**

## VIII. ÖZET

### ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA KALKANEUS ENTEZİT SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

**Amaç:** Romatoid artrit (RA), periferik eklemlerde kronik sinovit ile seyirli multisistemik bir hastalıktır. Entezal tutulum RA'da beklenen bir bulgu değildir. Bu çalışmanın amacı entezal inflamasyonun sık görüldüğü alan olan kalkaneusta entezit sıklığını ve ilişkili faktörleri RA olgularında tanımlayarak bu konuya dikkat çekmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli retrospektif çalışmamız, 2022 yılının son altı ayı içerisinde romatoloji polikliniğimize başvuran RA olgularında gerçekleştirildi. Kalkaneal entezit (KE), sabah tutukluğunun eşlik ettiği topuk ağrısının bulunması ve radyografide inflamatuvar entezit bulgularının eşlik etmesi olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Toplam 616 olgu incelendi; %75.8'i kadındı ve hastaların ortalama yaşı 50.5 yıldı. Hastaların %72.6'sında romatoid faktör (RF) pozitifliği, %71.8'inde anti-CCP pozitifliği, %92.2'sinde RA tipi eroziv hastalık, %30.2'sinde ciddi eroziv hastalık mevcuttu. Olguların %34'ü biyolojik tedavi kullanmaktaydı. Kalkaneal entezit tespit edilen hasta oranı %4.4 (n=27) idi; KE (+) grupta dört olguda psöriyazis, bir olguda ülseratif kolit ve iki olguda ankilozan spondilit saptandı. Kalkaneal entezit (+) grupta KE (-) gruba göre kadın cinsiyet oranı daha fazla (p=0.002), ilk semptom yaşı daha yüksek (p=0.027), tanı gecikme süresi daha uzun (p=0.018), RF ve anti-CCP pozitivitesi daha düşük (p<0.001), ciddi erezyon oranı (p=0.007) ve biyolojik tedavi kullanımı daha düşük (p<0.001) saptandı. Lojistik regresyon analizinde ise ilk semptom yaşı (p=0.027), ciddi erezyon (p=0.016), romatoid faktör (p<0.001) ve anti-CCP'nin (p<0.001) her biri KE saptanması açısından prediktif değere sahipti.

**Sonuç:** Olgularımızdaki KE'in bir kısmı seronegatif spondiloartrit ile birlikteyken diğerlerinin RA'ya sekonder olması muhtemeldir. Romatoid artritte lokomotor sistem değerlendirilmesinde KE'in dikkate alınması gerektiği fikrindeyiz. Bu konunun aydınlatılması için entezitin daha sensitif yöntemlerle belirlendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Entezit, kalkaneal entezit, radyografi, romatoid artrit

## IX. ABSTRACT

### THE FREQUENCY AND ASSOCIATED FACTORS OF CALCANEUS ENTHESITIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**Aim:** Rheumatoid arthritis (RA) is a multisystem disease with chronic synovitis in peripheral joints. Enthesal involvement is not an expected finding in RA. The aim of this study is to draw attention to this issue by defining the frequency of enthesitis in the calcaneus, which is the area where enthesal inflammation is frequently seen, and the related factors in RA cases.

**Materials and Methods:** Our single-center retrospective study was conducted on RA cases who applied to our rheumatology outpatient clinic in the last six months of 2022. Calcaneal enthesitis (CE) was defined as the presence of heel pain accompanied by morning stiffness and findings of inflammatory enthesitis on radiography.

**Results:** A total of 616 cases were examined; 75.8% were women and the average age of the patients was 50.5 years. 72.6% of the patients had rheumatoid factor (RF) positivity, 71.8% had anti-CCP positivity, 92.2% had RA type erosive disease, and 30.2% had severe erosive disease. 34% of the cases were using biological treatment. The rate of patients with calcaneal enthesitis was 4.4% (n=27); In the CE (+) group, psoriasis was detected in four cases, ulcerative colitis in one case, and ankylosing spondylitis in two cases. In the calcaneal enthesitis (+) group, the female gender ratio was higher ( $p = 0.002$ ), the age at first symptom was higher ( $p = 0.027$ ), the diagnosis delay was longer ( $p = 0.018$ ), RF and anti-CCP The positivity rate was lower ( $p < 0.001$ ), the rate of serious erosion ( $p = 0.007$ ) and the use of biological treatment was lower ( $p < 0.001$ ). In logistic regression analysis, age at first symptom ( $p = 0.027$ ), severe erosion ( $p = 0.016$ ), rheumatoid factor ( $p < 0.001$ ) and anti-CCP ( $p < 0.001$ ) each had predictive value for the detection of CE.

**Conclusion:** While some of the CE in our cases were associated with seronegative spondyloarthritis, it is possible that the others were secondary to RA. We believe that CE should be taken into consideration in the evaluation of the locomotor system in rheumatoid arthritis. Prospective studies in which enthesitis is determined with more sensitive methods are needed to elucidate this issue.

**Keywords:** Enthesitis, calcaneal enthesitis, radiography, rheumatoid arthritis

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), kronik, otoimmün ve multisistemik bir hastalık olup toplumda morbidite ve mortalite artışına yol açmaktadır. Sinovyum öncelikli hedef doku olup küçük eklemleri etkileyen kronik simetrik poliartrit karakteristik klinik tablodur. Günlük romatoloji pratiğinde sık karşılaştığımız bu önemli hastalığın takip ve tedavisi şüphesiz çok önemlidir. Yetersiz tedavi hastalığın aktivitesine yol açarak hastalık progresyonu ile sonuçlanırken aşırı tedavi ise tedavi komplikasyonları ile sonuçlanmaktadır; dolayısıyla tedavi kararında lokomotor bulgular esastır. Tüm romatolojik hastalıklarda bireyselleşmiş tedavi esas olup yaş, cinsiyet, hasta özgeçmişi, komorbiditeler, eşlik eden diğer kronik hastalıklar, hasta tercihi ve uyumu gibi faktörler RA olgularında tedavi sürecine katkıda bulunur. Romatoid artrit dünya genelinde prevalansı yaklaşık %0.5'tir; bu yüzden RA'nın diğer inflamatuvar romatolojik hastalıklarla birlikteliği de doğal bir sonuçtur.

Entezit, entezal bölgenin inflamasyonu olup özellikle seronegatif spondiloartrit (SNSPA) grubu hastalıkların bir klinikopatolojik özelliğidir. Ülkemizde SNSPA prevalansı %1 olup entezit bu olguların yaklaşık üçte birinde görülürken SNSPA grubu hastalıkların prototipi olan ankilozan spondilit (AS) hastalarında en sık entezit lokalizasyonu ise kalkaneustur. Güncel veriler SpA dışındaki hastalıklarda da entezitin eşlik edebildiği yönündedir ancak RA olgularında entezit sıklığı ve etiopatogenezi hakkında net veri yoktur. Hem RA hem SNSPA nadir görülen hastalık kategorisinde olmayıp birlikte bulunmaları kaçınılmazdır.

Patogenez, klinik ve tedavi açısından sinovit ve entezit oldukça farklıdır. Romatoid artrit olgularında entezit sıklığı ve ilişkili faktörler hakkında literatürde veri çok kısıtlıdır. Bu bilgiler ışığında RA'lı olgularda kalkaneal entezit (KE) sıklığına ve ilişkili faktörleri tanımlayarak bu birlikteliğe dikkat çekmeyi amaçladık. Sonuçlarımızın bu konuya dikkat çekerek hastaların yönetimine ve tedavi sürecine olumlu katkıda bulunacağını umuyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen otoimmün kökenli multisistemik bir hastalıktır. Periferik eklemlerdeki sinovyal doku öncelikli hedefdir ve RA eklemlerde kronik ve ilerleyici inflamasyona yol açar. Eklemlerdeki immün reaksiyon kemik-kıkırdak hasarına (eroziv artrit) yol açarak morbidite artışına neden olur. Hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkabilen eklem dışı komplikasyonlar ise mortalite artışı ile ilişkilidir. Prevelansı, hem morbidite hem de mortalite artışı ile ilişkili olması ve kronik tedavi ihtiyacı olması RA'yı romatoloji pratiğinin en öncelikli hastalıklarından birisi yapmaktadır (1).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Romatoid artrit prevelansı ülkeler arasında değişkenlik göstermekte olup muhtemelen çevresel faktörlere bağlı olarak sanayileşmiş ülkelerde daha yüksektir. Dünya genelinde ise RA prevelansında bir artış trendi mevcuttur; bununla birlikte RA ilişkili morbidite ve mortalite azalmaktadır. Kuzey ve Batı Avrupa'da prevelansı %0.4 ve insidans 20-30/100.000 hasta-yılı iken Doğu ve Güney Avrupa'da ise bu oranlar %0.2 ve 7-15/100.000 hasta-yılıdır. Kuzey Amerika'da prevelansı %0.38 iken insidans ise 22.5/100.000 hasta-yılıdır. Büyük Sunda Adaları, Endonezya ve Brunei gibi ilkelere ise prevelansın en düşük olduğu bölgelerdir. Kadınlarda daha sık görülmektedir; gençlerde kadın/erkek oranı 4 iken yaşlı popülasyonda bu oran 2'dir (2).

#### 2.1.2. Etiyopatogenez

Romatoid artrit kesin nedeni bilinmemekle birlikte kompleks ve heterojen bir patogenezi mevcuttur. Genetik faktörler, çevresel faktörler, epigenetik faktörler, mikrobiyota, periodontit gibi faktörlerin bir araya gelmesi ve birbirleri ile etkileşimleri sonucu immün tolerans kırılır ve otoimmün zeminde sinoviyuma karşı inflamatuvar yanıt başlar. Preklinik fazda periferik eklemlerin sinoviyumunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu başlar, serumda romatoid faktör (RF) ve anti-siklik

sitrüline peptid antikorları (anti-CCP) gibi otoantikorlar saptanabilir ve artmış inflamatuvar sitokin düzeyleri mevcuttur. Kronik inflamasyonun artması ve belirli bir eşik düzeyi geçmesi sonucunda klinik faza geçiş görülür (3).

#### **2.1.2.1. Genetik Faktörler**

Romatoid artrit patogenezinin genetik katkı yaklaşık %50 olup hem HLA hem HLA dışı genler RA ilişkilidir. Genetik katkının %40'ı HLA genlerinden gelmektedir. HLA-DR geni ise en önemli risk faktörü olup HLA-DRB1'de yer alan ortak epitop alelinin patogeneze katkısı %11'dir. HLA-DRB1\*01, HLA-DRB1\*04 ve HLA-DRB1\*10 en güçlü HLA ilişkili genler iken HLA-DRB1\*1301 geni ise RA'dan koruyucudur. Öte yandan HLA dışı genler arasında en güçlü predizpozisyon yaratan genler ise IL-23 reseptör geni ve PTPN22 genidir. Seropozitif RA'da ortak epitop ile ilişkili daha belirgindir. Günümüzde RA ile ilişkili 100'den fazla gen saptanmıştır. Pozitif aile öyküsü RA riskini 3-5 kat arttırmaktadır (4). Monozigot ikizlerde RA konkordansı %15.4 iken dizigotik ikizlerde %3.6 olması akrabalık derecesi ile hastalık riskinin arttığını göstermektedir (5). Seronegatif RA'lı olgularda ise genetiğin patogeneze katkısı %20-30 olup seropozitif olgulara göre daha azdır (6).

#### **2.1.2.2. Çevresel Faktörler**

Sigara içimi, silika maruziyeti, hava kirliliği, yüksek sodyumlu diyet, kırmızı et tüketimi, demir tüketimi, obezite, düşük vitamin D düzeyleri RA için tanımlanmış çevresel risk faktörleridir. Sigara, tanımlanmış en güçlü çevresel risk faktörü olup toplam çevresel risk katkısının %20-30'unu oluşturur; özellikle anti-CCP pozitif olgularda bu ilişkili daha belirgindir. Balık, omega-3 yağ asitleri, hafif düzeyde alkol, sağlıklı diyet, statinler ve oral kontraseptifler ise RA için koruyucu çevresel faktörleridir (7).

#### **2.1.2.3. Epigenetik Faktörler**

Deoksiribonükleik asit (DNA) dizilerinde herhangi bir değişim olmaksızın gen ekspresyonunda oluşan değişimlerin (epigenetik faktörler) RA patogenezindeki yeri gösterilmiştir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikro-RNA'lar bu epigenetik faktörlerin başlıcalarıdır. Epigenetik yolak üzerine etkili tedavi rejimleri gelecekte RA tedavisinde umut verici olabilir (8).

#### **2.1.2.4. Barsak ve Mikrobiyota**

İnsan mikrobiyotasında 100 trilyondan fazla bakteri mevcuttur. Bu floranın barsaktaki immun sistem hücreleri ile olan dengesi çok önemlidir. Mukozadaki B ve T lenfosit fenotipleri mikrobiyata tarafından etkilenir. Erken RA ve aktif RA'lı olgularda barsak mikrobiyotasında bazı bakterilerin sayıca azaldığı bazılarının ise arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bakteriyel peptidoglikan parçaları RA'lı olguların sinovyumunda gösterilmiştir. İmmun sistem açısından bariyer görevi gören barsak mukozası ve mikrobiyatadaki değişiklikler RA patogenezinde yer almaktadır (9).

#### **2.1.2.5. Kronik Periodontit**

Kronik periodontit (KP), RA için hem risk faktörü hem de hastalık aktivitesi için düzenleyici faktördür. Romatoid artrit olgularında diş kayıpları ve KP, RA'lı olmayan olgulara göre dört kat daha sıktır. Kronik periodontit alevlenmelerinde RA hastalık aktivitesinin de arttığı gösterilmiştir. Ayrıca hem KP hem RA için ortak genetik ve çevresel risk faktörleri bulunmakta olup immunpatogenezleri de benzerdir. 'Porphyromonas gingivalis' bakterisinin ürettiği PADI enzimi sitrülünüzyona yol açarak RA patogenezinde rol oynayan anti-CCP antikorlarının üretimine katkıda bulunur. Ayrıca oral floradaki bazı bakterilere ait ürünler RA'lı olguların sinovyal dokusunda gösterilmiştir (10).

#### **2.1.2.6. Doğal İmmun Sistem**

Doğal immun sistem hücreleri hem RA başlangıcında hem de hastalığın ilerleyen dönemlerinde etkin bir role sahiptir. Makrofajlar, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler [Natural Killer (NK) hücreler], dendritik hücreler ve innate lenfoid hücreler (ILC 1 ve 3) sinovyal dokudaki inflamatuvar hücre infiltrasyonunda yer alırlar. Makrofajlar, RA patogenezinde efektör hücre olup proinflamatuvar sitokin salınımı ve matriks metalloproteinaz salınımı ile eklem hasarı gibi çok önemli işlevleri görürler. Dendritik hücreler ise otoreaktif T ve B lenfositleri uyarırlar. Nötrofiller serbets oksijen radikalleri ve proinflamatuvar sitokin salınımı ile inflamasyona önemli katkıda bulunurlar. Doğal öldürücü hücreler direkt kırıkdam hasarı ve indirekt olarak kemik hasarından sorumludur. Toll-like reseptörler (TLR) doğal immun sistem regülasyonunda rol oynar ve RA olgularında makrofajlarında artmış TLR-2,4,5,7,8 ekspresyonu mevcuttur (11).

### **2.1.2.7. Adaptif İmmun Sistem**

T lenfositler, RA patogeneğinde önemli bir yere sahip olup özellikle CD4+ T lenfositler makrofajlara antijen sunma fonksiyonu ile kritik bir role sahiptir. Patojenik Th17 hücreler ise kemik, kıkırdak, sinovyal doku ve makrofrajlarda TNF- $\alpha$  (Tümör nekroz faktör-alfa), IL-1 $\beta$  ve IL-6 salınımı uyararak kronik infamasyona katkıda bulunur. Sinovyal dokuda ortaya çıkan inflamasyon Treg hücrelerini uyarır ve sinovyal infiltrasyona katkıda bulunur. Direkt T lenfositleri lizise uğratan tedavilerin etkili olmaması ancak abatesept gibi CD28 molekülü üzerinen T lenfositlerin etkileşimini inhibe eden tedavilerin etkili olması T lenfositlerin immun regülasyondaki önemini göstermektedir (12).

B lenfosit deplesyonu yapan rituksimab tedavisinin RA'lı olgularda etkili ve güvenli olması RA patogeneğinde B hücrelerinin önemini göstermektedir. B lenfositlerinin RA patogeneğinde üç önemli işlevi bulunmaktadır. Birincisi, otoreaktif T lenfositlere antijen sunumudur. İkincisi, proinflamatuvar sitokin salınımıdır [TNF- $\alpha$ , interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), IL-6, IL-1  $\beta$ , IL-17 and IL-10]. Üçüncüsü ise otoreaktif B hücrelerinin plazma hücrelerine diferansiye olarak otoantikor (özellikle RF ve anti-CCP) üretimidir; bu otoantikorlar hastalığın daha eroziv seyretmesine ve eklem dışı komplikasyon gelişmesine katkıda bulunurlar (13).

### **2.1.2.8. Sitokinler**

TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-7, IL-17, IL-21, IL-23, IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, GM-CSF, and IL-2 RA patogeneğinde etkin olan, serum ve sinovyal dokuda düzeyi artmış sitokinlerdir. Bu sitokinler içerisinde ise TNF- $\alpha$  ve IL-6 en etkin rolü oynayanlardır (14). RA'lı olgularda IL-10 gibi bazı anti-inflamatuvar sitokinlerde artış görülse de total immunolojik etki bakımından proinflamatuvar sitokinler hakimdir. Ayrıca bazı sitokin reseptörlerindeki genetik patolojiler RA açısından risk faktörüdür (15).

### **2.1.2.9. Sinovyal İnflamasyon**

Preklinik dönemde sitokinler, kemokinler, C-reaktif protein (CRP) ve otoantikorlar serumda artmaya başlar. Bunun sonucunda sinovyal dokuda immun hücre infiltrasyonu ve sinovyal sıvıda sitokin artışı başlar. Erken RA'lı olgularda akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu belirgin olup sinovyal sıvıda sitokinler belirgin

olarak yüksektir; kemik ve kıkırdak hasarı başlar. Oturmuş RA'da ise kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu belirgin olup kemik ve kıkırdak hasarı belirgin hale gelir, sinovyal proliferasyon sonucunda 'pannus' formasyonu meydana gelir. Pannus formasyonu, olduğu eklemden önce fibröz daha sonra kemiksi ankiloz meydana gelmesi ile sonuçlanır (16).

### **2.1.3. Klinik**

#### **2.1.3.1. Artiküler Hastalık**

Romatoid artrit, sinovyal eklemleri kronik, progresif ve eroziv karakterde etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Klinik bulgular etkilenen eklem, inflamasyon şiddetine ve hastalık süresine göre değişmektedir. Eklem tutulumu aditif olup tedavi zamanla etkilenen eklem sayısı artar; kronik simetrik poliartartrit karakteristik klinik tablodur. Hastalık genellikle el-ayak küçük eklemlerinden sinsi olarak başlar. El bileği, metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler ve metotarsalofalangeal eklemler en sık başlangıç eklemleridir. Omuz, kalça, diz, dirsek ve ayak bileği gibi büyük eklemler genellikle ileri evrede tutulan eklemlerdir. Omurga (C1-C2 eklem hariç), sakroiliyak eklem ve distal interfalangeal eklem tutulumu olmaz. Tutulan eklemlerde ağrı, şişlik ve hareket kaybı olurken eritem beklenmez. Tutulan eklem etrafında bursa ve tendon inflamasyonu da eşlik edebilir. Sabah tutukluğu önemli bir bulgu olup bir saatten uzun sürmesi aktif hastalıkla ilişkilidir. Kronik eklem inflamasyonunun bir sonucu olarak eklemde kemik-kıkırdak erozyonu gelişir; bazı olgularda ise bu erozyonlar deformitelere ve eklem hareket kısıtlılıklarına yol açabilir (17). Erken dönemde büyük eklem tutulumu daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha fazla morbidite ile ilişkilidir (18). Olguların %75'inde sinsi başlangıç varken kalanlarda akut veya subakut başlangıçlıdır. Palindromik, polimyaljik (iştahsızlık, kilo kaybı, subfebril ateş, yorgunluk) veya monoartiküler (en nadir) başlangıç da nadiren görülebilir (17).

#### **2.1.3.2. Ekstra-Artiküler Manifestasyonlar (EAM)**

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA eklem dışında cilt, akciğer, hematolojik sistem, böbrek, vasküler yatak, akciğer, nöropsikiyatrik sistem gibi farklı organ/sistemlerde patolojilere yol açabilir. Hastalık seyrinde meydana gelen

EAM'ler morbidite ve mortalite artışına katkıda bulunur. Örnek olarak; prematür ateroskleroz RA olgularında iki kat artmış myokard infarktüs riski yaratır ve RA olgularında akut koroner sendrom RA olmayan olgulara göre daha ciddi seyirlidir. Solunum sistemi tutulumu %20-30 olup RA olgularında en sık ikinci ölüm nedenidir; özellikle RA ilişkili interstisyel akciğer hastalığı kronik solunum yetmezliği ile ilişkilidir. Atlanto-aksiyel eklem tutulumu RA olgularında %43-86 olup bu olgularda asemptomatik formdan ciddi nörolojik defisitler ve ölüm ile sonuçlanabilecek kadar değişken klinik bulgularla seyredebilir. İlaç ilişkili renal toksisite, mezengial glomerulonefrit veya amiloidoz renal tutulumuna yol açabilir (19). Ciltte romatoid nodül iyi bilinen bir EAM olup kötü prognozla ilişkilidir. Romatoid vaskülit, küçük-orta çaplı arterleri tutan nekrotizan bir vaskülit olup en sık cilt ve nörolojik sistemi etkiler. Gözde en sık tutulum ise sikka semptomlarıdır. Eklem dışı tutulum oranı %18-40 arasında olup HLA-DR4 homozigot pozitif olmak, uzun hastalık süresi, sigara içimi, RF pozitifliği ve radyolojik hasar şiddeti EAM açısından risk faktörüdür (20). Ayrıca RA'lı olgularda genel popülasyona göre malignite insidansı artmış olup lenfoma ve akciğer kanserinde bu risk en belirgindir (19).

#### **2.1.4. Tanı**

Romaotoid artrit tanısında herhangi bir spesifik test yoktur. Tanının temeli klinik, laboratuvar, serolojik ve radyolojik bulgulara dayanır. Her olguda mutlaka ayırıcı tanı gözden geçirilmelidir (1).

##### **2.1.4.1. Laboratuvar Testleri**

###### **- Akut Faz Yanıtları**

Günlük pratikte en sık kullanılan laboratuvar testleri arasında akut faz yanıtları gelmektedir. Hastalık başlangıcında CRP %41-44, eritrosit sedimentasyon hızı ise %44-55 oranında normal saptanabilir (21). Hastaların %37'sinde ise normal CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve RFDüzeyleri mevcuttur; akut faz yanıtları ile hastalık aktivitesi arasında genellikle diskordans vardır (22,23). Bir akut faz proteini olan ve sistemik inflamasyonla ilişkili CRP, kemik erozyonu ve radyolojik progresyonu üzerine direkt olarak etkilidir (24). Hem 2010 ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism) hem de (global

olarak en sık kullanılan) hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis (DAS-28) skorunda CRP ve ESH testleri kullanılmaktadır (25,26). Lökositöz beklenen bir bulgu değildir ancak kronik hastalık anemisi, nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve ortalama trombosit volümü (MPV) hastalık aktivitesi ile koreledir (27).

#### - Seroimmünojik Testler

Romatoid faktör ve anti-CCP, RA tanısında ve prognozunu belirlemede uluslararası düzeyde kabul görmüş iki otoantikordur. Romatoid faktör, adında romatizma olan tek romatolojik test olup RA hastalarında %70-90 oranda pozitif saptanır. Genellikle hastalıktan önce pozitif saptanırken hastalık başladıktan sonra serokonversiyon görülebilir; daha eroziv eklem hastalığı ve EAM ile ilişkilidir. Romatoid faktörün spesitifitesi düşük olup bağ doku hastalıkları, infeksiyöz patolojiler, siroz, maligniteler ve sağlıklı (özellikle yaşlı) bireylerde pozitif saptanabilir (28).

Anti-CCP antikorlar son iki dekadda saptanmış antikorlar olup RA tanısında spesifitesi %88-100 arasındadır ve RF gibi hastalıktan genellikle yıllar önce pozitif saptanırken takiplerde serokonversiyon mümkündür. Anti-CCP2 IgG ölçümü altın standart olarak kabul edilmektedir. Romatoid artrit olgularında daha yüksek hastalık aktivitesi ve daha fazla radyografik hasar ile ilişkilidir. Diğer bağ doku hastalıklarında, psöriyatik artrit, juvenil artrit gibi patolojilerde de pozitif saptanabilir (29). Oto-antikorların (RF ve anti-CCP) pozitifliği ülkelere göre değişiklik göstermektedir (30). Dual seropozitivite hem RA tanısı için daha spesifik hem de eklem erozyonu üzerine aditif etkilidir (31). Anti-karbamile protein antikorları (anti-carP) diğer iki otoantikör gibi hastalıktan yıllar önce serumda saptanabilen ve radyolojik erozyonla ilişkili olup sağlıklı kontroller ve diğer romatolojik hastalıklara göre RA'lı hastalarda daha yüksek oranda saptanır. Anti-fibrinojen, anti-vimentin, anti-filagrin ve anti-enolaz antikorlar yine RA'lı olgularda saptanabilen diğer antikorlardır (32).

#### 2.1.4.2. Radyolojik Bulgular

Radyografik erozyonlar RA'nın önemli bir bulgusu olup hastaların ilk sekiz hafta içinde %10'unda, birinci yıl sonunda ise %60'ında meydana gelir (33).

Hastalığın altıncı yılında ise hastaların >%95'inde en az bir eklemden erozyon veya eklem aralığı daralması vardır (34). Avrupa Romatoloji Cemiyeti (EULAR), RA olgularında başlangıçta mutlaka el-ayak antero-posterior (AP) radyografisinin çekilmesini ve daha sonra iki yılda bir radyografik takip yapılmasını önermektedir. Radyografik olarak RA lehine bulgu yoksa ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi daha sensitif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (35). Radyografik şiddetin değerlendirilmesi için farklı skorlama sistemleri mevcuttur; Modifiye Sharp Skoru (MSS) günümüzde en yaygın kullanılan skorlama sistemidir. Bu yöntemde el ve ayak eklemlerinde hem erozyon hem de eklem aralığı daralmasının varlığı ve şiddeti kullanılmaktadır (36).

### 2.1.4.3. Sınıflandırma Kriterleri

Uluslararası düzeyde geçerliliği kanıtlanmış iki tane RA sınıflandırma kriteri mevcuttur. Birincisi, 1987 ACR kriteri olup erken RA'lı olgularda sensitivitesi %33-77 spesifitesi ise %77-80'dir (37). Bu kriterin oturmuş hastalıkta sensitivitesi %79-80 spesifitesi ise %90-93'tür (Tablo 1). Radyolojik erozyonu içeren bu kriterlerin erken dönemdeki olguları saptamadaki düşük sensitivitesi nedeni ile 2010 ACR/EULAR kriter seti (Tablo 2) geliştirilmiştir (38).

**Tablo 1.** 1987 ACR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri

1. Sabah katılığı (en az 1 saat süren)	<b>*En az 4 kriterin bulunması</b>
2. Üç veya daha fazla eklemden artrit	<b>gerekmektedir.</b>
3. El eklemlerinde artrit	<b>*1-4 arası kriterlerin en az 6 haftadır</b>
4. Simetrik artrit	<b>devam etmesi gerekmektedir.</b>
5. Romatoid nodül	
6. Serum Romatoid Faktör	
7. Radyolojik değişiklik (erozyon)	

**Tablo 2.** 2010 ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri

	<b>Puan</b>
<b>Değerlendirmeye alınacak hastalar</b>	
1) En az bir ekleminde klinik olarak sinovitin (şişlik) tespit edilmiş olması	
2) Sinoviti daha iyi açıklayacak başka bir hastalığının olmaması	
Sınıflandırma Kriterleri (RA tanısı için toplam skorun $\geq 6/10$ olması gerekir)	
<b>A. Eklem Tutulumu</b>	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem ( büyük eklemler olsun veya olmasın)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklemler olsun veya olmasın)	3
>10 eklem ( en az 1 tanesi küçük eklem olacak)	5
<b>B. Seroloji (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekir)</b>	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3
<b>C. Akut Faz Reaktanları (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekir)</b>	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP ya da anormal ESH	1
<b>D. Semptomların Süresi</b>	
<6 hafta	0
$\geq 6$ hafta	1

RF: Romatoid Faktör, ACPA: Anti Sitrüline Peptid Antikorları, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

### 2.1.5. Ayırıcı Tanı

Diğer tüm romatolojik hastalıklarda olduğu gibi RA'nın da klinik açıdan iyi taklitçileri mevcuttur. Sjogren sendromu, sistemik lupus eritematozus, eroziv osteoartrit, polimyaljiya romatika, psöriyatik artrit, erişkin Still hastalığı, kalsiyum pirofosfat dihidrat artropatisi, paraneoplastik artrit gibi inflamatuvar patolojiler ayırıcı tanıda yer almalıdır. Ayrıca bir non-inflamatuvar patoloji olan fibromyalji sendromu açısından da dikkatli olunmalıdır (39).

### 2.1.6. Hastalık Aktivitesi

Amerikan Romatoloji Cemiyeti tarafından hastalık aktivitesi ölçümü için toplam beş adet skorlama sistemi önerilmiştir; CDAI, DAS28-ESH, DAS28-CRP, RAPID3, CDAI. Bu sistemler arasında en sık kullanılan DAS28-ESH veya DAS28-CRP skorlama sistemidir. Bu sistemde hassas eklem sayısı, şiş eklem

sayısı, hasta global değerlendirmesi ve akut faz yanıtı yer almaktadır (40).

### **2.1.7. Tedavi**

Romatoid artrit tedavisinde ana prensip erken dönemde tanı konularak erken tedaviye başlanması ve bireyselleşmiş tedavidir. Tedavi kronik bir süreç olup komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar ile (DMARD) tedaviye üç ay içerisinde başlanması önerilmektedir. Erken tedaviye başlanan olgularda tedaviye yanıt ve prognoz daha iyidir.

#### **2.1.7.1. Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar**

Semptomatik tedavi seçenekleri olup hastalık aktivitesi ve prognozu üzerine herhangi bir etkisi yoktur. İhtiyaç halinde kullanılması önerilmektedir.

#### **2.1.7.2. Kortikosteroidler**

Hızlı semptomatik iyileşme sağlarlar. Tedavinin temelini oluşturan konvansiyonel sentetik DMARD'ların (ksDMARD) etkinliği geç başlayacağı için yeni tedaviye başlanan olgularda ve alevlenme dönemlerinde tercih edilen tedavi seçenekleridir. Tek başına kullanımı önerilmez. Mümkün olan en kısa sürede ve en düşük dozda kullanması, hatta mümkünse remisyonadaki hastalarda kesilmesi önerilmektedir.

#### **2.1.7.3. Hastalık Modifiye Edici Antiinflamatuvar İlaçlar**

##### **- Konvansiyonel Sentetik DMARD'lar (ksDMARD)**

Hidroksiklorokin, sulfasalazin, metotreksat ve leflunomid günümüzde RA tedavisinde endikasyonu bulunan ksDMARD'lardır. Metotreksat, kontrendikasyon bulunmaması halinde ilk tercih edilmesi gereken ksDMARD'dır. Bu tedavi seçenekleri monoterapi ve kombine olarak kullanılabilirler.

#### **2.1.7.4. Biyolojik Tedaviler (bDMARD)**

Biyolojik tedaviler RA tedavisine 1999 yılında girmişlerdir. Biyoteknolojik yöntemlerle üretilirler ve genellikle tek bir sitokin veya hücreyi hedef alırlar.

ksDMARD tedavisine yanıtız olgularda kullanılmaktadır. İlk basamak tedavi seçeneği değildirler. Tümör nekroz faktör blokajı (anti-TNF grubu: etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol), IL-1 blokajı (anakinra), IL-6 blokajı (tosilizumab), T hücre inhibisyonu (abatasept) ve B hücre deplesyonu (rituksimab) yapan ve farklı hedefleri olan bDMARD'lar RA tedavisinde etkili ve güvenli seçeneklerdir. Her bDMARD'ın kendisine ait özel etkinlik ve güvenlik profilleri mevcuttur.

#### **2.1.7.5. Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar (tsDMARD)**

Janus kinaz (JAK) enzim blokajı sonucunda birçok sitokin salınımı inhibe ederek etki gösterirler. İlk olarak 2012 yılında RA tedavisinde onay almışlardır. Günümüzde RA tedavisinde tofastinib, baristinib ve upadastinib olmak üzere üç tane tsDMARD mevcuttur. Tıpkı bDMARD'lar gibi ksDMARD tedavisine yanıtız olgularda kullanılmaktadır ve ilk basamak tedavi seçeneği değildirler. Kendilerine ait özel etkinlik ve güvenlik profilleri mevcuttur (41).

#### **2.1.8. Prognoz**

Erkek cinsiyet, sigara içimi, düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum, subkutan nodül, EAM varlığı, başlangıçtaki hastalık aktivitesi, akut faz yanıtları yüksekliği, trombositoz, RF pozitifliği ve yüksek titresi, anti-CCP pozitifliği, anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği, HLA-DR4 pozitifliği, geç tanı almak ve erken dönemde radyografik erozyon varlığı RA'lı olgularda kötü prognostik göstergelerdir (17).

#### **2.2. Entezit**

Entezisler, tendon ve ligamentlerin kemiğe bağlantı yerleridir. Entezit, özellikle SNSPA grubu hastalıkların klinikopatolojik bulgusudur; genetik yatkınlık, mekanik faktörler ve mikrobiyal ajanların tetiklediği immun yanıtlar sonucunda meydana gelir. Doğal immun sistemin özellikle prostoglandin E2 aracılı başlattığı inflamasyon entezal bölgede IL-23 reseptör (+) hücrelerin aktivasyonuna yol açar; IL-17A, IL-22 ve TNF aracılı kronik inflamatuvar yanıt meydana gelir. Etkilenen bölgede eroziv değişikliklerle yeni kemik oluşumu birlikte meydana gelir; net etki genellikle osteoproliferasyon lehinedir. Entezal tutulum yapan SNSPA grubu

hastalıklar ile sinovyal tutulum yapan hastalıklar arasında belirgin genetik, immünpatolojik ve klinik farklılıklar (Tablo 3) vardır (41).

**Tablo 3.** Entezit ve sinovit arasındaki farklılıklar

Özellik	Entezit (PsA ve SpA)	Sinovit (RA)
Anatomik lokalizasyon	Eklem dışı	Eklem içi
Doku bileşimi	Fibrokartilaj	Sinovyal membran
Mekanik tetikleyici	+++	+
Etiyopatogenez	Tehlike yanıtı	Otoimmünite
Yerleşik bağışıklık hücreleri	$\gamma\delta$ T hücreleri, doğuştan gelen tip 3 lenfoid hücreler	Dokuda yerleşik makrofajlar
Yerleşik immun olmayan hücreler	Periosteal ve fibrokartilaj MSC'ler	Fibroblast benzeri sinoviyositler
İmmün aktivasyon türü	Doğal immünite (çoğunlukla polimorfonükleer nötrofiller)	Doğal+adaptif immünite
Genetik ilişkiler	MHC sınıf I genleri, IL23R	MHC sınıf II genleri
Klinik belirtiler	Ağrı	Ağrı, şişlik
Klinik öncesi faz	Subklinik entezit	Otoantikorlar, tenosinovit
Kemik iliği tutulumu	+++	+
Yeni kemik oluşumu	+++	-
PGE2 etkisi	+++	+
Metotreksatın klinik etkisi	-	++
IL-17, IL-23 etkisi	+++	+
IL-6 etkisi	-	+++
TNF etkisi	+++	+++
İlişkili organlar	Bağırsak, deri	Akciğerler

-, mevcut olmayan; +, minör; ++, orta; +++, güçlü; MSC:Mezenkimal kök hücre; PGE2:prostaglandin E2; PsA:Psoriatik artrit; RA:Romatid artrit; SpA:Spondiloartrit

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif tipteki çalışmamız için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ..... tarihinde ..... karar numarası ile onay alındı (Ek-1).

#### 3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma 2022 yılının son altı ay içerisinde Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları romatoloji polikliniğimize başvuran ve düzenli olarak takip edilen olguların retrospektif taranması ile yapıldı. Yaşı  $\geq 18$  olan, 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerine göre RA olarak sınıflandırılan (25) ve son bir yıla ait el-el bilek AP radyografisi bulunan olgular çalışmaya dahil edildi. Ailevi akdeniz ateşi, Behçet hastalığı, kalsiyum pirofosfat dihidrat artropatisi, diffüz idiyopatik iskelet hiperosteozu, SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) sendromu, ileri veya morbid obezite (vücut kitle indeksi  $>35\text{kg/m}^2$ ), kontrolsüz diabetes mellitus (DM) (HbA1c  $>10\text{g/dl}$ ), hemodiyaliz hastası olmak, familial hiperkolesterolemi, Çölyak hastalığı, hiperparatroidizm, hipoparatroidizm, akromegali, hemakromatozis, okronozis, tüberküloz, X'e bağlı hipofosfatemisi gibi entezit ilişkili hastalığı veya metabolik durumu olanlar çalışmadan çıkarıldı (42). Elektronik hasta dosyaları tarandı; demografik, laboratuvar, klinik ve tedavi verileri not edildi. Tanı gecikme süresi, RA olgularında ilk artrit gelişimi ile DMARD tedavisi başlanması arasında geçen süre olarak tanımlandı. Hastalık süresi, ilk artrit gelişimi ile çalışma tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı.

Hipertansiyon sistolik kan basıncının (SKB) 140 mm/Hg, diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mm/Hg üzerinde bulunması veya kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olmasına göre tanımlandı (43). Diabetes mellitus, açlık kan şekeri  $\geq 126$  mg/dL (açlık, en az 8 saat boyunca kalori alınmaması olarak tanımlanır) veya oral glukoz tolerans testi sırasında 2 saatlik plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dL (test, suda çözülmüş 75 g susuz glukozu eşdeğer bir glukoz yükü kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlandığı şekilde gerçekleştirilmelidir) veya HbA1c  $\geq 6.5\text{g/dl}$  veya klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan bir hastada rastgele

plazma glukozu  $\geq 200$  mg/dL olarak tanımlandı (44). Kronik böbrek hastalığı, üç aydan uzun süredir var olan böbrek yapısı ve/veya fonksiyonunda bozukluk olarak tanımlandı. Bu bozukluklar; glomerüler filtrasyon hızının (GFR)  $< 60$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'den az olması, albüminüri (idrar albümini 24 saatte  $\geq 30$  mg veya idrar albümini/kreatinin oranı  $\geq 30$  mg), böbrek hasarını düşündüren idrar sedimenti, histoloji veya görüntüleme anormallikleri, renal tübül bozuklukları veya böbrek nakil öyküsü olarak tanımlandı (45). Koroner arter hastalığı, sadece anjiyografik olarak kanıtlanmış olgularda pozitif kabul edildi.

Romatoid faktör, nefelometrik yöntem ile ölçüldü ve  $\geq 14$  IU/ml pozitif olarak kabul edildi. Anti-CCP2 IgG antikorları, ELISA yöntemi ile ölçüldü ve  $\geq 5$  U/ml pozitif olarak kabul edildi. Romatoid artrit tipi eklem tutulumu (RTT), MSS'e (36) göre herhangi bir eklemden erozyon veya eklem aralığı daralması olarak tanımlandı. Ciddi eklem hasarı (CEH) ise MSS'e göre herhangi bir eklemden  $> 50\%$  fazla tutulum olması olarak tanımlandı. Kalkaneal entezit, sabah tutukluğunun eşlik ettiği inflamatuvar topuk ağrısının veya öyküsünün bulunması ve radyografide entezit bulgularının eşlik etmesi olarak tanımlandı. Resnick ve ark. tanımlamasına göre kalkaneal spur (plantar veya posterior), erozyon veya düzensizlik entezit açısından pozitif radyografik bulgular olarak değerlendirildi (46). Büyük, iyi sınırlı ve düzenli kemik korteksi ile karakterize non-inflamatuvar spur olan olgular ise inflamatuvar entezit olarak kabul edilmedi (47). Çalışmanın yapıldığı hasta grubunda tüm radyografiler iki romatolog tarafından hastalara kör olarak değerlendirildi ve radyografiler ortak konsensusa varılarak sonuçlandırıldı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS for Windows version 22.0 software (IBM Corp, Armonk, NY, USA) SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20 paket programı kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıp dağılmadıkları Kolmogrov-Smirnov testi ile incelendi. Genel tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri olarak; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) olarak özetlendi. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin dağılımını incelemek için Pearson Ki-kare analizi kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki

verilerin karşılaştırılmasında Independent Sample T testi kullanıldı. Kalkaneal entezitin bağımsız prediktörleri için Binary lojistik regresyon analizi testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya %75.8'i (n=467) kadın, %24.2'si (n=149) erkek olmak üzere toplam 616 RA'lı olgu dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $50.5 \pm 14.0$  yıl, ortalama ilk semptom yaşı  $42.9 \pm 14.6$  yıl ve ortalama hastalık süresi  $7.5 \pm 7.3$  yıl idi. Hastaların %25'inde (n=154) hipertansiyon, %11.4'ünde (n=70) DM, %6.8'inde (n=42) koroner arter hastalığı, %1.6'sında (n=10) kronik böbrek yetmezliği mevcut idi.

Hastaların %72.6'sında (n=447) RF pozitifliği, %71.8'inde (n=442) anti-CCP pozitifliği, %92.2'sinde (n=568) radyografide RA tipi eklem tutulumu, %30.2'sinde (n=186) ciddi eroziv hastalık, %34.6'sında (n=213) biyolojik tedavi kullanımı, %4.4'inde (n=27) kalkaneal entezit (Resim 1) mevcut idi.



**Resim 1.** İnflamatuvar kalkaneal spurü olan örnek olgu

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri

Toplam hasta sayısı, n	616
Yaş (ortalama±SS), yıl	50.5±14.0
Kadın cinsiyet, n, (%)	467 (75.8)
Erkek cinsiyet, n, (%)	149 (24.2)
İlk semptom yaşı (ortalama±SS), yıl	42.9±14.6
Hastalık süresi (ortalama±SS), yıl	7.5±7.3
Sigara öyküsü, n, (%)	208 (33.8)
Hipertansiyon, n, (%)	154 (25.0)
Diabetes mellitus, n, (%)	70 (11.4)
Koroner arter hastalığı, n, (%)	42 (6.8)
Kronik böbrek yetmezliği, n, (%)	10 (1.6)
Tanı gecikme süresi (ortalama±SS), ay	16.3±24.0
Romatoid faktör pozitifliği, n, (%)	447 (72.6)
Anti-CCP pozitifliği, n, (%)	442 (71.8)
Romatoid artrit tipi eklem tutulumu, n, (%)	568 (92.2)
Ciddi eroziv hastalık, n, (%)	186 (30.2)
Biyolojik tedavi kullanımı, n, (%)	210 (34.0)
Kalkaneal entezit, n, (%)	27 (4.4)

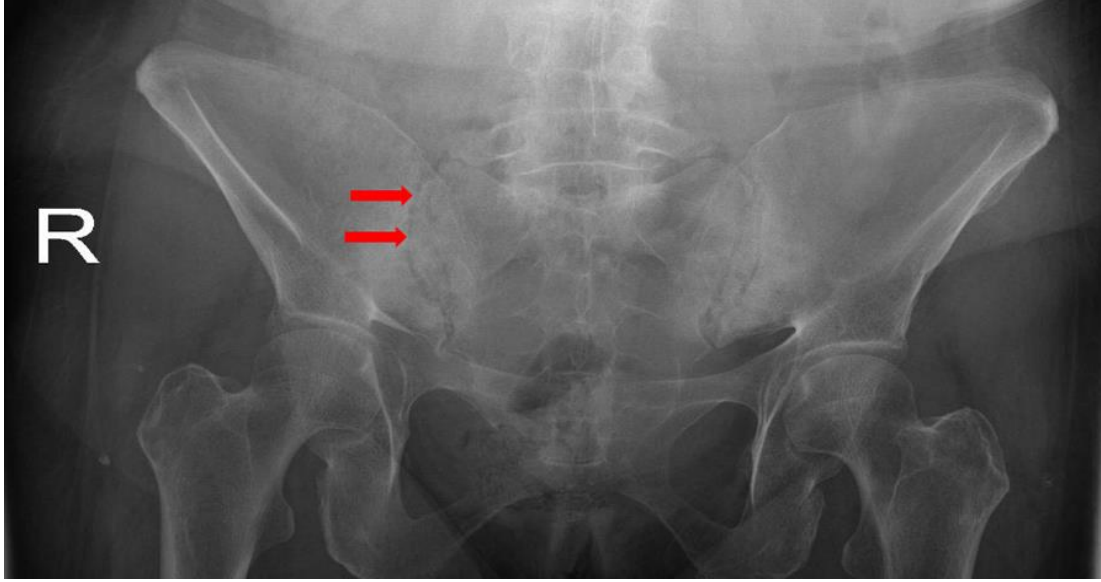
n:Sayı, SS:Standart sapma

Kalkaneal entezitli hastaların tamamı kadın cinsiyette olup ortanca yaşı 55 (min:36-max:65) yıl idi. Kalkaneal entezitli hastaların ortalaması ilk semptom yaşı 48.8±8.4 yıl, ortalaması hastalık süresi 4.3±4.0 yıl idi.

Kalkaneal entezitli hastaların %25.9'unda (n=7) sigara öyküsü, %29.6'sında (n=8) RF pozitifliği, %33.3'ünde (n=9) anti-CCP pozitifliği, %100'ünde (n=27) RA tipi eroziv hastalık, %7.4'ünde (n=2) ciddi eroziv hastalık, %3.7'sinde (n=1) biyolojik tedavi kullanımı mevcuttu.

Kalkaneal entezitli hastaların SNSPA açısından sorgulamasında ise %14.8'sinde (n=4) psoriasis, %3.7'sinde (n=1) ülseratif kolit saptandı; son bir aya içerisinde ise geçirilmiş enfektif gastroenterit veya üretrit öyküsü mevcut değildi. Öyküsünde (şüpheli) inflamatuvar bel ağrısı olan olguların %7.4'inde (n=2)

görüntülemesinde bilateral evre-2 ve unilateral evre-3 (Resim 2) radyografik sakroiliit saptandı. Kalkaneal entezitli olgularda kronik ayak bileği artrit öyküsü yoktu ve ayak bileği eklemlerinde (tibiotalar, subtalar, talonavikular ve midtarsal) radyografik olarak kronik artrit lehine bulgu (erozyon veya eklem aralığı daralması) saptanmadı.



**Resim 2.** Unilateral evre-3 sakroiliiti olan örnek olgu

Kalkaneal entezitli hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri Tablo 4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Kalkaneal entezitli hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri

Toplam hasta sayısı, n	28
Yaş (median), yıl	55 (min:36-max:65)
Kadın cinsiyet, n, (%)	27 (100.0)
Erkek cinsiyet, n, (%)	0 (0.0)
İlk semptom yaşı (ortalama±SS), yıl	48.8±8.4
Hastalık süresi (ortalama±SS), yıl	4.3±4.0
Sigara öyküsü, n, (%)	7 (25.9)
Tanı gecikme süresi (ortalama±SS), ay	26.9±27.8
Romatoid faktör pozitifliği, n, (%)	8 (29.6)
Anti-CCP pozitifliği, n, (%)	9 (33,3)
Eroziv hastalık, n, (%)	28 (100.0)
Ciddi eroziv hastalık, n, (%)	2 (7.1)
Biyolojik tedavi kullanımı, n, (%)	1 (3.5)

n:Sayı, SS:Standart sapma

Kalkaneal entezit (+) grup ile kalkaneal entezit (-) grup arasında yaş, sigara öyküsü ve RTT açısından fark saptanmadı (sırasıyla; p=0.291, p=0.315, p=0.115).

Kalkaneal entezit (+) hastalarında kalkaneal entezit (-) grubuna göre kadın cinsiyet oranı, ilk semptom yaşı ve tanı gecikme süresi daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.002, p=0.027, p=0.018).

Kalkaneal entezit (+) hastaların %28.6'sında (n=8), kalkaneal entezit (-) hastaların %74.7'sinde (n=439) RF pozitifliği saptandı (p<0.001). Kalkaneal entezit (+) hastaların %32.1'sinde (n=9), kalkaneal entezit (-) hastaların %73.6'sında (n=433) anti-CCP pozitifliği saptandı (p<0.001).

Kalkaneal entezit (+) hastaların %7.1'inde (n=2), kalkaneal entezit (-) hastaların %31.3'ünde (n=184) CEH saptandı (p=0.007). Kalkaneal entezit (+) hastaların %3.6'sı (n=1), kalkaneal entezit (-) hastaların %35.5'i (n=209) biyolojik ajan kullanımını kullanmaktaydı (p<0.001).

Kalkaneal entezit (+) grup ile kalkaneal entezit (-) grubun değişkenler açısından karşılaştırılması Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Kalkaneal entezit (+) grup ile kalkaneal entezit (-) grubun değişkenler açısından karşılaştırılması

Değişken		Kalkaneal entezit (+)	Kalkaneal entezit (-)	p değeri
Cinsiyet, n (%)	Kadın	28 (100.0)	439 (74.7)	<b>0.002*</b>
	Erkek	0 (0.0)	149 (25.3)	
Yaş, (Ort±SS), yıl		53.2±6.69	50.3±14.3	0.291**
İlk semptom yaşı, (Ort±SS), yıl		48.8±8.4	42.6±14.7	<b>0.027**</b>
Sigara öyküsü, n (%)		7 (25.0)	201 (34.2)	0.315*
Tanı gecikme, (Ort±SS), ay		26.9±27.8	15.8±23.8	<b>0.018**</b>
Romatoid faktör, n (%)		8 (28.6)	439 (74.7)	<b>&lt;0.001*</b>
Anti-CCP, n (%)		9 (32.1)	433 (73.6)	<b>&lt;0.001*</b>
Romatoid artrit tipi eklem tutulumu, n (%)		28 (100.0)	540 (91.8)	0.115*
Ciddi erozyon, n (%)		2 (7.1)	184 (31.3)	<b>0.007*</b>
Biyolojik tedavi, n (%)		1 (3.6)	209 (35.5)	<b>&lt;0.001*</b>

n:Sayı, SS:Standart sapma, \*Pearson Ki-kare Testi, \*\*Independent Sample T Testi

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ilk semptom yaşı, ciddi erozyon, romatoid faktör ve anti-CCP'nin her birinin kalkaneal entezit için tek başına prediktif değerde olduğunu saptadık. İlk semptom yaşındaki her bir birimlik artışın kalkaneal entezit riskini 2.21 kat arttırmakta idi (p=0.027) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Kalkaneal enteziti belirlemede yordayıcı faktörlere dair tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Tek Değişkenli LR	
	OR. [%95 CI]	p değeri
Yaş, yıl	1.052 [-0.001-0.002]	0.291
İlk semptom yaşı, yıl	2.213 [0.000-0.002]	<b>0.027</b>
Ciddi erozyon, (%)	0.169 [0.040-0.719]	<b>0.016</b>
Romatoid faktör, (%)	0.136 [0.059-0.315]	<b>&lt;0.001</b>
Anti-CCP, (%)	0.170 [0.075-0.383]	<b>&lt;0.001</b>

LR: Lojistik regresyon, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

Çalışma grubundaki hastaların %34'ü (n=210) biyolojik ajan kullanmaktaydı. Rituksimab, %57.1 oranı ile (n=120) en sık tercih edilen biyolojik ajan iken bunu sırasıyla Adalimumab ve Tofastinib izlemekteydi. Kalkaneal entezitli sadece bir olguda biyolojik ajan kullanımı (baristinib) mevcuttu. Biyolojik tedavilerin iki grup arasındaki karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Biyolojik tedavilerin gruplar arasında karşılaştırılması

Biyolojik ajan	Kalkaneal entezit (+)	Kalkaneal entezit (-)	Toplam
Etanerspet	0	8	8
İnflksimab	0	2	2
Adalimumab	0	20	20
Sertolizumab	0	9	9
Golimumab	0	4	4
Abatasept	0	5	5
Ritüksimab	0	120	120
Tosilizumab	0	10	10
Tofastinib	0	16	16
Baristinib	1	16	16

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada %75'i kadın toplam 616 RA olgusunda kalkaneal entezit sıklığı ve ilişkili faktörler tek merkezli olarak araştırıldı. Çalışma popülasyonumuzda kalkaneal entezit sıklığı %4.4 olarak saptandı ve KE (+) grupta KE (-) gruba göre kadın cinsiyet oranı, ilk semptom yaşı ve tanı gecikme süresi daha fazla; RF, anti-CCP, CEH ve biyolojik ajan kullanım oranı daha düşük idi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ise ilk semptom yaşının yüksek olması, RF negatifliği, anti-CCP negatifliği ve CEH eşlik etmemesi kalkaneal entezit gelişmesi açısından prediktif faktörler olarak saptandı.

Kalkaneal entezitli olguların hepsinin kadın dikkat çekici bir bulgu idi ancak bu durum SNSPA ile uyumsuz bir demografik bulguydu. Romatoid faktör ve anti-CCP pozitivitesinin KE (+) grupta düşük oranda olması ise SNPSA açısından uyumlu bir bulgu idi; bu olgularda doğal olarak RA açısından daha az eklem hasarı, daha düşük hastalık aktivitesi ve buna bağlı olarak da tanı gecikme süresinin daha uzun olması ve daha az biyolojik ajan kullanımını beklenen bir sonuç idi.

Romatoid artritteki entezal patolojiye ilişkin literatür oldukça azdır. İlk olarak Bywaters GE RA olgularındaki topuk lezyonlarının gözden kaçtığını belirtmiş ve 19 olguluk seride özellikle subaşil bursada eroziv değişikliklere ve plantar spurlara dikkati çekmiştir (48).

Mason ve ark. RA (n=81), AS (n=38) ve Reaktif artrit (n=25) hastalarında radyolojik bulguları karşılaştırdığı çalışmasında RA tanılı hastaların %15'inde posterior spur, %39'unda plantar spur geliştiği saptanmıştır. Ancak bu çalışmada RA olgularının inflamatuvar topuk ağrısı ve spur formasyonu ile ilişkili veri yoktur; bu çalışma sadece yukarıdaki üç hastalık açısından radyografik analiz olarak tasarlanmıştır (49).

Bassiouni M osteoartrit, RA ve sağlıklı kontrollerde kalkaneal entezitin görülme sıklığını X-ray ile karşılaştırmış ve osteoartrozlu hastaların %81'inde, RA olgularının %21.6'sında, sağlıklı kontrollerin ise %16'sında KE geliştiğini bildirmiştir. RA hastalarında kalkaneal entezit görülme sıklığında cinsiyet farklılığı bulunmamış,

çalışma popülasyonunda kalkaneal spurun yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Ancak bu çalışmada KE değil kalkaneal spur değerlendirilmiştir; olguların inflamatuvar semptom veya spur açısından değerlendirilmesi yapılmamıştır (50).

Resnick ve ark. RA, AS, psöriyazis ve reaktif artrit hastalarında kalkaneuslardaki radyografik anormallikleri retrospektif olarak değerlendirmiştir. Çalışmaya dahil edilen 125 RA olgusunun toplam 64'ünün lateral topuk grafisi mevcut olup %39'unda (n=25) radyografik topuk anormallikleri saptanmıştır. Bu 25 hastanın 24'ü erkek olup (ortalama yaş 57 yıl), hepsi RF pozitif ve ortalama hastalık süresi 16 yıl bulunmuştur. Yüksek orandaki RF pozitifliği ve erkek cinsiyet, bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile zıt idi. Topukta semptom ve radyolojik bulgu olan hasta oranı %12 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca sağlıklı grupta kalkaneal spur %22 saptanmış olup yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (46).

Gerster ve ark. RA (n=100), ankilozan spondilit (AS) (n=35), Reaktif artrit (n=16) ve osteoartroz (n=70) hastalarında topuk ağrısını sıklığını araştırmışlar ve ayak bileği radyografisini analiz etmişlerdir. Romatoid artrit hastalarında %20'sinde basit kalkaneal spur, %4'ünde düzensiz kalkaneal spur (inflamatuvar spur) (%2 posterior-%2 plantar) geliştiği bildirilmiştir. Ankilozan spondilit ve reaktif artrit tanılı hastalarda inflamatuvar spur (sırasıyla %14.2 ve %18.7) RA'dan daha sık saptanmıştır. Bu çalışmada ise inflamatuvar spur eşlik eden hastaların ayak bileği eklemlerinin radyografik analizi yoktur (51).

Bouysset ve ark. belirli topuk lezyonları ile ayak ortası tutulumu arasındaki ilişkiye dikkat çekmek amacıyla ortalama yaşı 55.8 yıl, ortalama hastalık süresi 8.2 yıl olan toplam 204 RA olgusunda klinik ve radyolojik bir araştırma yapmıştır. Topuk ağrısı %3.8, inferior kalkaneal spur %29.6 ve posterior kalkaneal spur %30.8 olarak bulunmuşlardır. Kalkaneal spur görülme sıklığının hastaların yaşına ve hastalığın süresine bağlı olarak arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi inflamatuvar vasıftaki spurlar sonuçlara dahil edilmiştir; ancak bu yüksek orandaki spur formasyonuna rağmen SNSPA açısından veri yoktur (52).

Helliwell ve ark. çok merkezli prospektif çalışmasında PsA'nın periferik entezopati sıklığı (pelvis ve topuk bölgesinde) ve radyolojik özelliklerini RA, AS, farklılaşmamış SpA, ve diğer romatolojik hastalıklar grubu ile karşılaştırmıştır.

Psöriyatik artrit tanısı konmuş 588 hasta ve 536 kontrolden oluşan grubun klinik, radyolojik ve laboratuvar verilerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu RA (n=384), AS (n=72), farklılaşmamış SpA (n=48) ve diğer hastalıklardan (gut, polimiyalji romatika, bağ dokusu bozuklukları ve inflamatuvar osteoartrit dahil, n=32) oluşmuştur. Romatoid artrit hastalarının (ortalama yaş 58 yıl, aralık 24-88 yıl) ortalama hastalık süresi 9.5 yıl olup 273 kadın ve 111 erkekten oluşmuştur. Romatoid artrit hastalarında periferik entezit %14 iken, PsA hastalarında %53, AS hastalarında %57'sinde ve farklılaşmamış SpA olgularında %14 saptanmıştır. RA olgularında KE (erozyon veya yeni kemik oluşumu) %9.6 saptanmıştır; entezit tanımlamasında irregüler kemik dokusu değişiklikleri yer almıştır ancak RA olgularının inflamatuvar topuk semptomu hakkında veri yoktur (53).

Suzuki ve ark. ortalama yaşı 63.3 yıl ve ortalama hastalık süresi 4.2 ay olan 74 (52 kadın, 22 erkek) RA'lı hastanın 100 semptomatik ayak bileğini power doppler USG ile retrokalkaneal kalkaneal bursit (RKB) ve aşil tendon enteziti (ATE) açısından değerlendirmiştir. Araştırmacılar retrokalkaneal bursit ve aşil tendon entezit sıklığını sırasıyla %28 ve %22 bulunmuştur ve RKB-/ATE+ olguların oturmuş RA'lı olgularda daha sık olması ve RKB-/ATE+ gruptaki bireylerin hastalık süresinin RKB+/ATE- grubu göre daha uzun olmasından dolayı RA olgularındaki entezal inflamasyonun snoviyal kökenli olduğunu öne sürmüşlerdir (54).

Falsetti ve ark. eroziv osteoartrit (EOA, n=56), nodal osteoartrit (NOA, n=209), RA (n=158), PsA (n=125) ve sağlıklı bireylerde kalkaneal entezit sıklığını USG ile incelemiştir. Ortalama yaş 58.9 yıl ve ortalama hastalık süresi 4 yıl olan 156 RA olgusu (111 kadın ve 47 erkek) incelenmiş ve bu dört hastalık arasında inferior ve posteroinferior kalkaneal entezofit açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında RA'da posteroinferior kalkaneal entezit prevalansının (%34) önemli ölçüde daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$  PsA ve NOA'ya karşı,  $p<0.01$  karşı EOA). Romatoid artrit olgularında inferior kalkaneal entezofit sıklığı ise %46 bulunmuştur. Aşil enteziti EOA, NOA ve kontrol grubunda saptanmamış olup PsA hastalarının %8'inde ve RA hastalarının %2'sinde bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (55). Aşil tendon entezit, derin RKB, posterior ve inferior erozyonlar ise sadece inflamatuvar romatizmal hastalıklar olan RA ve PsA olgularında gözlemlenmiştir (55).

Ebstein ve ark. SpA ve RA'da USG'de görülen entezopati prevalansını sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. RA tanılı 30 hasta (ortalama yaş: 55.7±14.8 yıl, ortalama hastalık süresi 10.5±7.9 yıl), SpA tanılı 41 hasta (ortalama yaş: 45.3±15.4 yıl, ortalama hastalık süresi 9.2±8.7 yıl) ve 26 sağlıklı kontrol (ortalama yaş: 50.4±17.3) dahil edilmiştir. Plantar aponöroz ve aşil tendonunda entezit sıklığı RA olgularında %11.5 ve %16.5 bulunmuştur ancak SpA ve RA'lı hastalarda incelenen 7 farklı bölgede toplam ağırlı entezit prevalansı benzer bulunmuştur (p>0.05, %17'ye karşı %14). Ancak bu oranlar sağlıklı kontrollerdekinden anlamlı şekilde daha fazla (%3, RA ve SpA karşılaştırması için p<0.05) bulunmuştur (56).

Abdelzاهر ve ark. 152 yeni tanı konmuş RA olgularında ayak ve ayak bileğindeki USG değişikliklerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlardır. Hastaların ortalama yaşı 43.2, %84.9'u kadın ve %69.7'si RF pozitif idi. Ayak ve ayak bileği patolojileri RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür. En sık görülen yumuşak doku patolojisi tibialis posterior tenosinoviti (%45.4), peroneal tendonlar (%39.1), aşil tendon enteziti (%37.8) idi; kalkaneal erozyon %9.9 ve plantar fasiit %18.1 idi. Bu çalışmadaki göze batan sonuç aşil entezitinin, tibiotalar sinovit, subtalar sinovit ve tibialis posterior tenosinoviti ile beraber fonksiyonel disabilite için bağımsız bir risk faktörü olmasıdır (57).

Plantar kalkaneal spur (PKS) toplumdaki sıklığı %15 olup ileri yaş, kilo, biyomekanik yük, inflamatuvar artrit ile seyirli romatizmal hastalıklar, plantar fasiit ile ilişkilidir; genellikle topuk ağrısına neden olsa da asemptomatik de olabilir. Özellikle ileri yaş ve obezite gibi durumlarda fizyolojik olarak plantar spur meydana gelebileceği unutulmamalıdır; 62 yaş üzerindeki bireylerde PKS sıklığı %55 iken obez bireylerde (yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak) PKS gelişme riski yaklaşık yedi kat artmıştır. Cinsiyet ve PKS gelişimi hakkında zıt sonuçlar olsa da literatürdeki baskın veri kadın cinsiyette daha sık geliştiği yönündendir. Geriatrik yaş grubunun yürüyüş tarzındaki değişiklik de kalkaneal entezit gelişiminin görülme sıklığının artmasına katkıda bulunan bir faktördür. Bunun nedeni topuk ve orta ayağın temas süresi, azalan adım ve dolayısıyla artan göreceli adım sayısıdır (58).

Beytemur ve Öncü'ün kalkaneal spur insidansı ile yaş, cinsiyet ve taraf arasındaki ilişkiyi araştırmak için ortalama yaşı 46.5 olan 1335 hastanın lateral ayak

bileği röntgenini incelemiştir. Plantar kalkaneal spur ve posterior kalkaneal spur görülme sıklığı sırasıyla %32.2 (erkek: %31, kadın: %34) ve %13.1 (erkek: %11, kadın: %16) olarak tespit edilmiş, plantar kalkaneal spurun görülme sıklığı yaşla birlikte artarken, cinsiyet ve yerleşim yeri ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. En yüksek görülme oranı %41.8 ile 70 yaş üzerinde tespit edilmiştir. Posterior kalkaneal spur görülme sıklığı yaş ve kadın cinsiyete göre artarken, yerleşim yeri ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. En yüksek görülme oranı %22.3 olarak 61-70 yaş aralığında tespit edilmiştir (59).

Ülkemizdeki SNSPA grubu hastalıkların prevalansı %1 olup ihmal edilemeyecek sıklıktadır (60). Çalışma grubumuzdaki psöriyazisi olan dört olgu CASPAR kriterlerine göre 'PsA' (61); ülseratif koliti olan bir olgu 'enteropatik artrit' (62); bilateral evre-3 sakroiliiti olan iki olguda Modifiye New York kriterlerine göre 'AS' olarak sınıflandırılmaktadır (63). Ayrıca, HLA-B27 testinin çalışılmaması, KE(+) gruptaki olguların 'periferik SpA' olarak sınıflandırılmamasına yol açmış olabilir (64). Bununla beraber, entezit SpA grubu hastalıklarda %100 bulgu değeridir ve çalışmamızdaki olguların bir kısmı SNSPA olarak sınıflandırılabilse de kalkaneal entezitin kesin olarak bu gruba ait olduğunu iddia etmek mümkün değildir çünkü SNSPA bulgusu olmayan KE(+) hastalar da mevcuttur.

Romatoid artrit olgularında inflamatuvar entezit ilişkili verilerin ve farkındalığın artması RA olgularında tedavi seçimine de olumlu katkılar aşıkardır. Çünkü RA tedavisinde etkili olan ksDMARD'ların hepsi, bDMARD grubu ilaçlardan da rituksimab, abatasept, tosilizumab ve anakinra entezit tedavisinde etkisiz ajanlardır. Anti-TNF etkili bDMARD'lar, SpA grubu hastalıklarda entezit tedavisinde etkilidir (65). Ayrıca Tofastinib, Upadastinib ve Filgotinib gibi Janus-kinas inhibitörü olan tsDMARD grubu ilaçlar entezit tedavisinde plaseboya göre üstündür (66). Biyolojik tedavi kullanan olgularımızın %87.1'i seropozitif (RF+, anti-CCP+ veya RF+/anti-CCP+) idi; bunun sonucu olarak rituksimab en fazla tercih edilen biyolojik ajan idi. Biyolojik ajan ihtiyacı KE (-) grupta daha fazla olması bu grupta hastalık aktivitesinin daha yüksek olması şeklinde yorumlanabilir.

Retrospektif dizayn, sağlıklı kontrol grubunun olmaması, hastaların vücut kitle indekslerinin analiz dışında bırakılması, inflamatuvar topuk ağrısı tarifleyen olgularda

entezit saptaması açısından daha sensitif bir metod olan USG veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin (67) kullanılmaması ve KE (+) grupta hem aksiyel hem periferik SpA sınıflandırma kriterlerinde yer alan HLA-B27 testinin eksikliği çalışmamızın en önemli eksiklikleridir. Bununla Vera-Marela V ve ark. HLA-B27 (+) ve (-) RA olgularının ayak bileği enteziti açısından değerlendirmiş ve iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (67).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tek merkezli retrospektif çalışmamızda RA olgularında KE sıklığını %4.4 olarak bulduk. Kalkaneal entezitli hastaların tamamının kadın cinsiyette olduğu ve yaş arttıkça kalkaneal entezitin görülme sıklığının arttığı tespit edildi. Romatoid faktör pozitifliği, anti-CCP pozitifliği, RA açısından radyografik ciddi eklem tutulumu ve biyolojik ajan kullanımı KE (+) grupta anlamlı olarak daha az idi. Biyolojik ajan kullanma ihtiyacının KE (+) RA olgularında anlamlı olarak daha düşük olması bu olguların daha düşük hastalık aktivitesine sahip olduğunu göstermekte olup bu olgularda CEH'in daha düşük olması kalkaneal entezitin RA'lı olgularda prognostik açıdan iyi bir belirteç olduğu yönünde değerlendirilebilir.

Kalkaneal entezit (+) olguların yaklaşık dörtte birinde SNSPA grubu hastalık saptansa da diğer olguların RA'ya sekonder entezit olması muhtemeldir. Kısıtlılıklara rağmen sonuçlarımız literatüre katkı sağlamakla birlikte tartışmaya değerdir. Çalışmamızdaki görüntüleme yöntemi radyografi olup erken dönemdeki entezal patolojileri değerlendirmekte yetersizdir ve ayrıca inflamatuvar entezitler asemptomatik de olabilmektedir (68,69). Dolayısıyla daha sensitif görüntüleme yöntemleri ile RA olgularında semptomdan bağımsız olarak entezit araştırılması yapılması durumunda inflamatuvar entezit oranının daha yüksek olması beklenmesi gereken bir sonuçtur.

Romatoid artrit hastalarında entezit değerlendirmesi yapan çalışma sayısı oldukça azdır. Entezit çalışmalarında daha çok SpA hasta grupları üzerine yoğunlaşıldığını, diğer inflamatuvar romatizmal hastalıkların ihmal edildiği gözükmektedir. Romatoid artrit hastalarında eklem dışı kas iskelet sistemi tutulumlarının sadece sinovit veya tenosinovit boyutunda değil entezit açısından değerlendirilmesi gerektiği fikrindeyiz.

Kalkaneal entezit, RA değerlendirilmesinde ihmal edilen ve hakkında yeterli verisi olmayan önemli bir sorundur. Şüphesiz ki RA olgularında inflamatuvar entezit saptandığı zaman eşlik eden SNSPA grubu hastalık aranmalıdır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar bu konu hakkında bir algoritma veya tedavi önerisi sunmamaktadır. Bu

konuda prospektif, geniş ölçekli, yüksek sensitiviteye sahip görüntüleme teknikleri ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Marynchenko M, Kidolezi Y, Cifaldi M. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:77-90.
2. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, Alpizar-Rodriguez D, Lauper K. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:591-602.
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-19.
4. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene.* 2019;702:8-16.
5. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.* 1993;32(10):903-7.
6. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:335-43.
7. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31:3-18.
8. Yang C, Li D, Teng D, Zhou Y, Zhang L, Zhong Z, et al. Epigenetic Regulation in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2022;13:859400.
9. Zhao T, Wei Y, Zhu Y, Xie Z, Hai Q, Li Z, Qin D. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Front Immunol.* 2022;13:1007165.
10. de Molon RS, Rossa C Jr, Thurlings RM, Cirelli JA, Koenders MI. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4541.
11. Falgarone G, Jaen O, Boissier MC. Role for innate immunity in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2005;72:17-25.

12. Gierut A, Perlman H, Pope RM. Innate immunity and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:271-96.
13. Wu F, Gao J, Kang J, Wang X, Niu Q, Liu J, et al. B Cells in Rheumatoid Arthritis : Pathogenic Mechanisms and Treatment Prospects. *Front Immunol.* 2021;12:750753.
14. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10922.
15. Mateen S, Zafar A, Moin S, Khan AQ, Zubair S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta.* 2016;455:161-71.
16. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388:2023-2038.
17. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27:18-24.
18. Kuper HH, van Leeuwen MA, van Riel PL, Prevoo ML, Houtman PM, Lolkema WF, et al. Radiographic damage in large joints in early rheumatoid arthritis: relationship with radiographic damage in hands and feet, disease activity, and physical disability. *Br J Rheumatol.* 1997;36:855-60.
19. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021;20:102776.
20. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev.* 2011;11:123-31.
21. Pincus T, Sokka T. Laboratory tests to assess patients with rheumatoid arthritis: advantages and limitations. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:731-4.
22. Pincus T, Sokka T, Kavanaugh A. Quantitative documentation of benefit/risk of new therapies for rheumatoid arthritis: patient questionnaires as an optimal measure in standard care. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:S26-33.
23. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW, Gravallesse EM, Furst DE. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R40.

24. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51:219-229.
25. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2582-91.
26. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1845-50.
27. Dechanuwong P, Phuan-Udom R. Hematological parameters as a predictor of disease remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;72:103085.
28. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers.* 2013;35:727-34.
29. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, Avouac J, Wipff J, Job-Deslandre C, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients. *J Rheumatol.* 2014;41:2395-402.
30. Bergstra SA, Chopra A, Saluja M, Vega-Morales D, Govind N, Huizinga TWJ, et al. Evaluation of the joint distribution at disease presentation of patients with rheumatoid arthritis: a large study across continents. *RMD Open.* 2017;3:e000568.
31. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:2151-6.
32. Machold KP, Stamm TA, Nell VP, Pflugbeil S, Aletaha D, Steiner G, et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:342-9.
33. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102392.
34. Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde DM, van Albada-Kuipers GA, Schenk Y, Bijlsma JW. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1927-40.

35. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804-14.
36. Swinkels HL, Laan RF, van 't Hof MA, van der Heijde DM, de Vries N, van Riel PL. Modified sharp method: factors influencing reproducibility and variability. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;31:176-90.
37. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
38. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2582-91.
39. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170:ITC1-ITC16.
40. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71:1540-1555.
41. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1108-1123.
42. Slobodin G, Rimar D, Boulman N, Kaly L, Rozenbaum M, Rosner I, et al. Enteseal involvement in systemic disorders. *Clin Rheumatol*. 2015;34:2001-10.
43. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.
44. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46:S19-S40.
45. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019;322:1294-1304.

46. Resnick D, Feingold ML, Curd J, Niwayama G, Goergen TG. Calcaneal abnormalities in articular disorders: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and Reiter syndrome. *Radiology*. 1977;125:355-366.
47. Sebes JJ. The significance of calcaneal spurs in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1989;32:338-340.
48. Bywaters EG. Heel lesions of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1954;13:42-51.
49. Mason RM, Murray RS, Oates JK, Young AC. "A comparative radiological study of Reiter's disease, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis." *The Journal of Bone & Joint Surgery British*, 1959;41:137-148.
50. Bassiouni M. Incidence of calcaneal spurs in osteo-arthritis and rheumatoid arthritis, and in control patients. *Ann Rheum Dis*. 1965;24:490-493.
51. Gerster JC, Vischer TL, Bennani A, Fallet GH. The painful heel. Comparative study in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, and generalized osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1977;36:343-348.
52. Bouysset M, Tebib J, Weil G, Noel E, Colson F, Llorca G, et al. The rheumatoid heel: its relationship to other disorders in the rheumatoid foot. *Clinical rheumatology*, 1989;8:208-214.
53. Helliwell PS, Porter G; CASPAR study group. Sensitivity and specificity of plain radiographic features of peripheral enthesopathy at major sites in psoriatic arthritis. *Skeletal Radiol*. 2007;36:1061-1066.
54. Suzuki T, Hidaka Y, Seri Y. Retrocalcaneal Bursitis Precedes or Accompanies Achilles Tendon Enthesitis in the Early Phase of Rheumatoid Arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2018;11:1179544118781094.
55. Falsetti P, Frediani B, Fioravanti A, Acciai C, Baldi F, Filippou G, et al. Sonographic study of calcaneal entheses in erosive osteoarthritis, nodal osteoarthritis, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2003;32:229-234.
56. Ebstein E, Coustet B, Masson-Behar V, Forien M, Palazzo E, Dieudé P, et al. Enthesopathy in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: an ultrasound study. *Joint Bone Spine*, 2018;85:577-581.
57. Abdelzaher MG, Finzel S, Abdelsalam A, Enein AF, Abdelsalam N. Ankle and foot pathologies in early rheumatoid arthritis, what can ultrasound tell us? *Int J Rheum Dis*. 2022;25:1315-1323.

58. Kirkpatrick J, Yassaie O, Mirjalili SA. The plantar calcaneal spur: a review of anatomy, histology, etiology and key associations. *J Anat*, 2017;230:743-751.
59. Beytemür O, Öncü M. The age dependent change in the incidence of calcaneal spur. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2018;52:367-371.
60. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol*. 2008;35:305-309.
61. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-2673.
62. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777-783.
63. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. *Arthritis Rheum*. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. 1984;27:361-368.
64. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:25-31.
65. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82:19-34.
66. Jubber A, Tahir H, Moorthy A. Clinical efficacy of JAK inhibitors on enthesitis in spondyloarthropathy: A scoping literature review. *Musculoskeletal Care*. 2023.
67. Mera-Varela A, Ferreira-Iglesias A, Perez-Pampin E, Porto-Silva M, Gómez-Reino JJ, Gonzalez A. Ultrasonographic assessment of enthesitis in HLA-B27 positive patients with rheumatoid arthritis, a matched case-only study. *PLoS One*. 2013;8:e58616.
68. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the

diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1327-1339.

69. Palazzi C, D'Angelo S, Lubrano E, Olivieri I. New Insights in Occult Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:22-23.

## **8. EKLER**

**Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı**

## 9. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Malatya’da doğdum. İlköğretimimi Kemal Özalper İlkokulu’nda tamamladım. Lise öğrenimimi Malatya Fen Lisesi’nde, yükseköğrenimimi 2016 yılında Çukurova Üniversitesi’nde bitirdim. İç hastalıkları ihtisasına başlamadan önce 2 yıl Reyhanlı İlçe Sağlık Müdürlüğü’nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2019 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda ihtisasıma başladım. Halen bu klinikte devam etmekteyim.