

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**



**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA TUTULAN EKLEMDEKİ ATAK  
SAYISI İLE EKLEM HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. MEHMET ALAGÖZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2016**

**T.C.**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA TUTULAN EKLEMDEKİ ATAĞ  
SAYISI İLE EKLEM HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. MEHMET ALAGÖZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. RECEP TUNÇ**

**KONYA,2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez sürecinde hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen hemşire, asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Hasta yaklaşımı ve bilgisiyle eğitimime katkıda bulunan çok değerli Uzm. Dr. Bülent Savut, Uzm. Dr. Mustafa Karaağaç, Uzm. Dr.Sami Çiftçi, Uzm. Dr. Mustafa Sağlam, Uzm. Dr. Adem Küçük, Uzm. Dr. Şevket Arslan, Uzm. Dr. Ramazan Uçar, Uzm. Dr. Sinan Demircioğlu'na ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Dostluklarından daima memnun kaldığım Dr. Muaz Bayram, Dr.Ramazan Yolaçan, Dr.Tacettin Akçal, Dr.Yalçın Korkmaz, Dr. Şakir Torun, Dr. Cihangir Yalçın, Dr. Eren Zileligil, Dr. Alican Erdem'e teşekkür ederim.

Her daim hayatta en değerli arkadaşlarımdan biri olarak kalacak Dr. Selahattin Sağlam ve Dr. Ali Doğan'a farklı satırlar aracılığı ile teşekkür ederim.

Tez konusunun belirlenmesi, çalışmanın planlanması ve sürdürülmesi, ortaya çıkan problemlerin çözülmesi konularında emek ve ilgisini hiç yorulmadan, üşenmeden esirgemeyen; uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Recep tunç'a teşekkürü borç bilirim.

Yaptığım her işte emeği olan sevgili aileme; bu zorlu süreçte desteğini, emeğini ve sabrını benden eksik etmeyen sevgili eşim NURCAN'a ve hayatıma gün ışığı gibi doğan kızım ELİF BERRA'ya sonsuz sevgiler...

Ağustos 2016

Mehmet ALAGÖZ

## ÖZET

### ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA TUTULAN EKLEMDEKİ ATAK SAYISI İLE EKLEM HASARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Dr. Mehmet ALAGÖZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2016**

**Amaç:** Romatoid artrit (RA), inflamatuvar artrit ile seyreden en yaygın hastalıktır. Başlıca el ve ayak eklemleri olmak üzere pek çok eklemi etkilemektedir. Tutulan eklemlerde erozyon olmaktadır. İnflamasyon ve kemik erozyonu birbirinden farklı süreçler değildir. Bu çalışmamızda RA hastalarında artrit ile giden eklemdeki atak sayısı, eklem tutulum yeri ve oluşan erozyon arasındaki ilişki değerlendirildi.

**Yöntem:** Çalışmaya RA tanısı olan 44 hasta alındı. Hastaların demografik bilgileri, eklem tutulumları ve atak sayıları kaydedildi. Hastaların direkt grafileri başvuru anında ve 3 ay sonrasında kör bir şekilde bir romatoloji uzmanı tarafından eklem erozyonu açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Klinisyen tarafından hastaların %36,4'ünde (n=16) erozyon tespit edilirken, en fazla erozyon görülen eklem (%15,9) ile sağ el MCP eklemlerinde görüldü. Klinisyenin erozyonu değerlendiği başlangıç ve 3 ay sonraki verileri kendi içinde tutarlı olduğu ve tecrübesinin yeterli olduğuna ulaşıldı. Aynı şekilde hastaların da atak sayılarının başlangıç ve 3 ay sonrasına göre kendi içinde tutarlı olduğuna ulaşıldı. Erozyon tespit edilen ve edilmeyen hasta gruplarında cinsiyet, yaş, DAS-28 skorları, RF, sedim ve CRP'nin erozyon gelişimi açısından etkisini gösteren anlamlı bir fark tespit edilmedi. İstatiksel olarak anlamlı olmasada 10'dan fazla artrit atağı geçirilen sağ sol mcp lerdeki erozyon, bilateral diz omuz ve ayak bileklerine oranla daha fazladır.

**Sonuç:** RA'lı hastalarda gelişen erozyon; hastalık süresi, erozyon gelişen eklemde geçirilen artrit atak sayısı ve hastaların tedavisiz kaldıkları süre ile ilişkili olabilir. RA'da artrit atak sayısı ile gelişen erozyonu değerlendirmek için prospektif, iyi dizayn edilmiş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** RA, Erozyon, Eklem hasarı, Atak sayısı

## ABSTRACT

# THE RELATIONSHIP BETWEEN THE JOINT DAMAGE AND ATTACK FREQUENCY IN THE INVOLVED JOINT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Dr. Mehmet ALAGÖZ

SPECIALTY THESIS

KONYA, 2016

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory disease associated with arthritis. RA may affect many joints, mainly hand and foot joints. Erosions develop in the involved joints. Inflammation and bone erosions are not different processes. In this study, the relationship between the frequencies of attack, the location of articular involvement and the erosions in the joints of patients with RA were evaluated.

**Methods:** The study enrolled 44 patients with a diagnosis of RA. The demographic data of patients, joint involvement and number of attacks were recorded. The X-rays of the patients on admission and after 3 months was assessed in terms of joint erosion by a rheumatology specialist via a blinded manner.

**Results:** Erosion was detected in 36.4% of patients (n = 16) by clinician, MCP joint of right hand was the most common (15.9%) detected joint. The data of the first and third month evaluation of erosions was consistent within itself that suggested the clinician was experienced. Similarly, the number of attacks of the patients was consistent when the data of initial and 3 months after compared. Sex, age, DAS-28 scores, RF, erythrocyte sedimentation rate and CRP levels were not significantly different in patients with and without erosion. In joints with more than 10 arthritis attack, the erosion was more prominent in bilateral MCP joints than bilateral knee, shoulder and ankle joints, although this was not statistically significant.

**Conclusion:** The erosion development in patients with RA may be associated with disease duration, attack frequency and the untreated duration of disease. Prospective, controlled and well-designed studies are needed to assess the relation between attack frequency and erosion development in patients with RA.

**Keywords:** RA, erosion, joint damage, attack frequency

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	III
ÖZET .....	IV
ABSTRACT .....	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
TABLOLAR.....	VII
ŞEKİLLER .....	VIII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ROMATOİD ARTRİT .....	2
2.1.1 Romatoid Artrit Tanı, Tanımı ve Epidemiyolojisi .....	2
2.1.2 Romatoid Artrit Etyolojisi .....	5
2.1.3 Romatoid Artrit Histopatogenezi .....	7
2.1.4 Romatoid Artrit'in Klinik Özellikleri .....	14
2.1.5 Romatoid Artrit'te Laboratuvar Bulguları:.....	19
2.1.6 Romatoid Artrit'te Radyolojik Bulgular: .....	24
2.1.7 Romatoid Artrit Ayırıcı Tanısı.....	28
2.1.8 Romatoid Artrit' te Klinik Seyir ve Prognoz .....	29
2.1.9 Romatoid Artrit Tedavisi.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM .....	43
4-BULGULAR.....	45
5-TARTIŞMA .....	60
6-SONUÇ .....	65
7-KAYNAKLAR .....	67

## TABLÖLAR

Tablo 2.1.1.1: 1987 ACR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri .....	3
Tablo 2.1.1.2: 2010 ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri .....	4
Tablo 2.1.3.1: Romatoid artrit patogenezindeki önemli sitokinler ve fonksiyonları .....	10
Tablo 2.1.3.2: Romatoid artrit patogenezinde son zamanlarda fonksiyonları anlaşılan sitokinler .....	11
Tablo 2.1.3.3: Romatoid artrit patogenezinde rol oynayan hücre içi sinyal ileti yolları ve önemli fonksiyonları .....	11
Tablo 2.1.8.1 Romatoid Artrit'in doğal seyri ve prognozu .....	29
Tablo 2.1.8.2 RA da Kötü prognoz kriterleri .....	30
Tablo 4.1 Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri .....	47
Tablo 4.2 Erozyon varlığına göre sayısal değişkenlerin karşılaştırılması .....	49
Tablo 4.3 Cinsiyete ve komorbiditelere göre hastaların erozyon oranı .....	51
Tablo 4.4 RF ve DAS-28'in cinsiyet ve erozyon varlığı ile ilişkisi .....	52
Tablo 4.5 Başlangıç ve 3 ay sonra hekim erozyon değerlendirmesi .....	52
Tablo 4.6 Başlangıç ve en son hekim erozyon değerlendirmesi .....	53
Tablo 4.7 3. ay ve en son hekim erozyon değerlendirmesi .....	53
Tablo 4.8 Hastalardan alınan atak bilgisine göre başlangıç ve üç ay sonraki durumların karşılaştırılması .....	54
Tablo 4.9 Eklemdeki 10'dan fazla artrit atağı ile eklem erozyonu arasındaki ilişki .....	58

## ŞEKİLLER

Şekil 4.1 Hastaların cinsiyet oranları .....	45
Şekil 4.2 Hastaların başvuru anındaki DAS-28 skorlama sonuçları oranı .....	46
Şekil 4.3 Erozyon görülen eklemler hasta bazlı .....	48
Şekil 4.4 Hastaların DM oranları .....	50
Şekil 4.5 Hastaların HT oranları .....	50
Şekil 4.6 Başlangıç dönemde atak görülen eklemler .....	56
Şekil 4.7 Üç ay sonra atak görülen eklemler .....	56
Şekil 4.8 Erozyon görülen eklemler .....	57



## KISALTMALAR

RA :Romatoid Artrit

ACR :American College of Rheumatology

ACR/EULAR :American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism

RF :Romatoid Faktör

AKA :Anti keratin antikorlar

AFA :Anti Fillagrin Antikoru

Anti CCP :Anti Cyclic Citrullinated Peptide

Anti MCV :Anti Modified/Mutated Citriline Vimentin

MR :Manyetik Rezonans

DMARD :Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs)

MHC :Doku Uygunluk antijenleri :Major Histocompatibility Complex

EBV :Ebstein-Barr virüs

CMV :Citomegalo virüs

HTLV-1 :Human T Hücre Lösemi Virüs 1

IgG :immünoglobulin G

Gp39 :Glikoprotein 39

HnRNP-A2 :Heterojen Nükleer Ribonükleoprotein-A2

UDPGD :Uridin difosfoglukoz dehidrogenaz

IFN- $\gamma$  :İnteRFeron gama

IL-2 :İnterlökin 2

TNF-  $\alpha$  :Tümör Nekrozis Faktör Alfa

RANKL :Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör Kappa- Beta Ligand

ANA :Anti Nükleer Antikor

MKF :Metakarpofalangeal Eklemler

PİF :Proksimal İnteRFalangeal

NSAİİ :Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar

CRP :C-reaktif protein

HsCRP :Yüksek Sensitif CRP

EULAR :European League Against Rheumatism  
ACPA :Anti-Citrullinated Peptid Antikorları  
HLA: Human leukocyte antigen  
EBV: Epstein-Barr Virüsü  
FLS:Fibroblast Like Sinovyosit  
GWAS:Genom Wide Association  
SLE :Sistemik Lupus Eritematozus  
APF :Antiperinükleer Faktör  
AKA :Antikeratin antikorları  
PAD :Peptidilarginin Deiminaz  
ELISA :Enzim Bağımlı İmmün Absorban Ölçüm  
USG :Ultrasonografi  
BT :Bilgisayarlı Tomografi  
OMERACT :Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials  
RAMRIS :Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System  
MTF :Metatarsofalangeal  
MCP: Metakarpofalangeal  
CPPD :Kalsiyum Pirofosfat Birikimi Hastalığı  
VAS :Vizüel Analog Skala  
SDAI :Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi The Simplified Disease Activity Index  
CDAI :Klinik Hastalık Aktivite İndeksi  
The Clinical Disease Activity Score  
DAS-28 :Disease Activity Score 28  
Hastalık Aktivite Skoru  
HAQ :Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi Stanford Health Assesment Questionnaire  
MTX :Metotreksat  
NK:Naturel killer  
MCSF:Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör  
KR:Konvansiyonel Radyografi  
SSZ :Sülfasalazin  
HCQ :Hidroksiklorokin  
CQ :Klorokin  
COX: Siklooksijenaz  
FTR: Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon  
ESH: sedimentasyon

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA), inflamatuvar artrit ile seyreden en yaygın hastalıktır. Başlıca el ve ayak eklemleri olmak üzere pek çok eklemi etkilemektedir. Periferik sinoviyal eklemler en önemli tutulum yeridir. Tutulan eklemlerde yıkım (erozyon) olmaktadır. Eklemlerde sertlik ve ağrı ile karakterize simetrik artrit yapar. Romatoid artrit, tedavi edilmediği takdirde eklem hasarı, deformite ve fonksiyon kaybına yol açabilir (Emery, Foster et al. 2002, Wasserman 2011). İnflamasyon ve kemik erozyonu birbirinden farklı süreçler değildir. İki süreç arasında aşikâr bir ilişki vardır. Kronik inflamatuvar hastalıklarda (RA gibi) nötrofil varlığı kronik inflamasyonda rol alan hücreleri indükler. Makrofaj, lenfosit ve fibroblastlarca sekrete edilen pek çok faktör bu süreçte rol alır. Sonuçta direkt veya indirekt olarak doku hasarı meydana gelir (Haynes 2007). RA'nın yaygın ve karakteristik bir özelliği fokal artikuler kemik kaybı, erozyondur. RA'da özellikle hastalığın erken döneminde eklemdaki inflamasyon, sıklıkla periartiküler kemik kaybı ile ilişkilidir. Bu şekilde gelişen erozyon eklem deformitesine ve fonksiyonel kapasitenin azalmasına yol açar. Kemik kaybının önlenmesi kritik bir öneme sahiptir (Karmakar, Kay et al. 2010). Bu çalışmamızda RA hastalarında artrit ile giden eklemdaki atak sayısı, eklem tutulum yeri ve oluşan hasar (erozyon) arasındaki ilişki değerlendirildi. Ayrıca RA hastalarında semptomların başladığı ve tanı alıp tedaviye başladığı süre arasındaki farka göre erozyon gelişimi ve rutin olarak bakılan inflamasyon (CRP, Sedimentasyon gibi) ve prognostik faktörler (RF, erkek cinsiyet vb.) arasındaki korelasyonda incelendi.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. ROMATOİD ARTRİT

#### 2.1.1 Romatoid Artrit Tanı, Tanımı ve Epidemiyolojisi

Romatoid artrit (RA) henüz nedeni bilinmeyen, belirgin özellik olarak simetrik periferik poliartrit şeklinde tutulum yapan ve deformitelerle seyreden kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır.

Sıklıkla küçük eklemleri tutmasına rağmen, eklem dışı bulgular da görülür (Sangha 2000). Hastalık sinoviyal eklemlerde işlev yitimine, şekil bozukluklarına ve uzun dönemde sakatlık ve ölümlere yol açabilmektedir (Hochberg, Chang et al. 1992).

Romatoid artrit insidansının 40/100.000 civarında olduğu bildirilmiştir. Prevalans Kafkas ırkında %1, Afrika kırsal bölgelerinde %0,1 iken Pima yerlilerinde ve Hintlilerde prevalansın %5 'e kadar çıkabildiği tespit edilmiştir (Spector 1990, Myasoedova, Crowson et al. 2010).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise RA prevalansı %0,32 olarak saptanmıştır (Çakir, Pamuk et al. 2012). Hastalık her yaşta görülebilmeye rağmen başlama yaşı 50-75 yaş arasında pik yapmaktadır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir (Sullivan, Ghushchyan et al. 2010). Tek yumurta ikizlerinde konkordansın çift yumurta ikizlerine göre 4 kat artmış olduğu saptanmıştır (Silman and Pearson 2002).

RA tanısı, laboratuvar testleri ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi sonucu konur. Erken tanı ve tedavi hastalığın kontrolü ve eklem hasarını engellemek için çok önemlidir. Fizik muayenede sinovit değerlendirilir, şiş ve hassas eklemler, eklem hareket kısıtlılıkları saptanır. Eklemlerde sıklıkla ağrı, tutukluk ve şişlik görülürken; kızarıklık ve ısı artışı beklenen bulgu olmamasına rağmen, nadiren de olsa görülür. Güçsüzlük, kilo kaybı ve düşük dereceli ateş eşlik edebilir. Periferik küçük eklemlerde sabah tutukluğunun 30 dakikadan fazla olması önemlidir. 6 haftadan daha kısa süreli artritlerde RA dışındaki akut viral artrit nedenleri de akla gelmelidir. Laboratuvar olarak romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitrülünize peptit antikorları (anti-CCP) bakılır. Herhangi birinin pozitif olması RA için sensitiftir. İkisinin birlikte pozitif olmasının RA için spesifitesi daha yüksektir. Fakat hastaların %50'sinde başlangıçta bu testler negatif olabilir. C-reaktif protein (CRP) ve Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeylerinin yükselmesi RA için tipiktir. RA ayırıcı

tanısında ve takibinde gereken testler olan tam kan sayımı, antinükleer antikor (ANA) titresi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları testleri, ürik asit ve tam idrar tahlili yapılmalıdır. El ve ayak radyografisi ile RA için karakteristik eklem erozyonları tanı sırasında saptanabilir (Burmester GR 2012, PJW Venables and Ravinder N Maini 2016, Jun).

Tanı için oluşturulan 1987 yılı ACR (American College of Rheumatology) ve 2010 ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.1.1, Tablo 2.1.2)(Arnett, Edworthy et al. 1988).

**Tablo 2.1.1.1: 1987 ACR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri**

1. Eklemlerde ve çevrelerinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. 3 veya daha fazla eklemden doktor tarafından gözlenebilen yumuşak doku şişliği-artrit
3. PİF, MKF veya el bilek eklemlerinin artrit
4. Simetrik artrit
5. Deri altı nodülleri
6. RF pozitifliği
7. Radyografi: El veya bilek eklemlerinde periartiküler osteopeni veya erozyonların saptanması

1987 ACR kriterleri RA'lı hastaları diğer romatolojik hastalıklardan ayırmak için geliştirilmiştir. 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri ise daha çok erken hastalık tanısının konulması için geliştirilmiştir. Sınıflandırma kriterleri inflamatuvar artrit ile inflamatuvar olmayan artrit ayırıcı tanısının yapılmasında faydalıdır. Ancak SLE, Sjögren hastalığı, mikst konnektif doku hastalığı, psöriatik artrit, kristal artritleri gibi hastalıklar da bu sınıflandırma kriterlerini karşılayabilir.

**Tablo 2.1.1.2: 2010 ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri.**

Eklem tutulumu	1 büyük eklem	<b>0</b>
	2-10 büyük eklem	<b>1</b>
	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	<b>2</b>
	4-10 küçük eklem(büyük eklem tutulumu var veya yok)	<b>3</b>
	>10 eklem (1 küçük eklem tutulumu şart)	<b>5</b>
Seroloji (en az bir test sonucu gerekli)	Negatif RF ve negatif ACPA	<b>0</b>
	Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	<b>2</b>
	Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	<b>3</b>
Akut faz reaktanları (en az bir test sonucu gerekli)	Normal CRP ve normal ESH	<b>0</b>
	Anormal CRP veya anormal ESH	<b>1</b>
Semptomların Süresi	<6 hafta	<b>0</b>
	≥6 hafta	<b>1</b>

RF: Romatoid faktör, ACPA: Sitrüline peptidlere karşı antikorlar, CRP: C- reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı. Skor  $\geq 6$  Romatoid artrit sınıflandırılması için anlamlıdır.

2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterlerinde eklem tutulum özelliği (eklemin büyüklüğü ve tutulan eklem sayısı), serolojik belirteçler (ACPA ve/veya RF varlığı, pozitif ise titre derecesi), akut faz yanıtı (C Reaktif Protein veya sedimentasyon) ve semptomların ne kadardır sürdüğü (6 haftadan uzun veya kısa) puanlanır. Toplam skor 10 olup  $\geq 6/10$  skoru olan hastalar kesin RA olarak sınıflandırılırlar. Aslında bu kriterler RA'lı hastalar ile yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmaları sınıflandırmak için oluşturulmuştur.

### 2.1.2 Romatoid Artrit Etiyolojisi

Romatoid artrit etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemesine rağmen, hastalığın gelişmesine etki eden bazı faktörler belirlenmiştir. Bunlar; genetik faktörler, cinsiyet, sigara içmek, bakteriler ve virüsler olarak sınıflandırılabilir.

**Genetik Faktörler:** Tek yumurta ikizlerinde RA görülme sıklığı %12-15 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oranın %3,5 olması RA gelişiminde genetik faktörleri düşündürmektedir (Aho, Koskenvuo et al. 1986, Silman, MacGregor et al, 1993). RA için en güçlü genetik risk MHC allelleri ile taşınmaktadır. HLA-DR1 ve DR4 allellerinin varlığı ile RA prevalansı artar. Özellikle HLA DR4 ile güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir (DR-beta\*0401, DR-beta\*0404, DR-beta\*0101, DR-beta\*1402). HLA DR'nin beta zincirinin üçüncü yüksek derecede değişken bölgesindeki 70-74 aminoasitlerin diziliminin glutamin lösin-arjinin-alanin-alanin (QKRAA) şeklinde olmasına "Ortak Epitop" (Shared Epitope) denir. Ortak Epitop'un hastada bulunması hem hastalığın riskini artırır hem de ağır seyretmesine neden olur (de Vries, Tijssen et al. 2002).

**Cinsiyet:** Genetik olmayan risk faktörleri içinde özellikle önem taşımaktadır. RA kadınlarda, erkeklere göre 2-3 kat daha fazla gelişir. Bu durum progesteron ve östrojenin etkisi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (Sullivan, Ghushchyan et al. 2010).

**Sigara:** Sigara içimi, solunum yollarında inflamasyon gelişmesine ve doğal immün yanıtın aktive olmasıyla peptidlerin sitrulinasyonunu uyarabilmektedir. Bu da Ortak Epitop varlığında RA'lı hastalarda, Anti-CCP (sitrülinlenmiş peptit antikoru) oluşumunu artırmaktadır (Klareskog, Stolt et al. 2006). Buna karşın RF pozitif, Anti-CCP negatif olan hastalarda sigara ile Ortak Epitop varlığında RA ilişkisi arasında yeterli kanıt sunulamamıştır (Mikuls, Hughes et al. 2008).

**Bakteriler:** Proteus mirabilis, Mycoplasma species, Porphyromonas gingivalis gibi infeksiyöz ajanların RA etiyolojisinde yer aldığı düşünülmeye rağmen spesifik bir mikroorganizma ile RA arasında ilişki tam olarak tariflenmemiştir.

**Virüsler:** 1975 ve sonrasında yapılan çalışmalarda RA hastalarının kanında EBV'ye karşı nükleer antikor titresinin daha fazla saptanması RA ile EBV arasında ilişki olduğu şüphesini desteklemektedir (Alspaugh and Tan 1975, Ferrell, Aitchison et al. 1981). EBV; B lenfositleri poliklonal olarak aktive ederek RF yapımını artırır (La Cava, Nelson et al. 1997).

**Diğer Risk Faktörleri:** Obezite, alkol, mesleki maruziyetin ( elektrik ve odun işçileri, asbest ve silika maruziyeti) RA gelişiminde rol aldığı belirtilmektedir ([www.Uptodate.com](http://www.Uptodate.com)).



### **2.1.3 Romatoid Artrit Histopatogenezi**

Romatoid artrit (RA) dünyada en sık görülen inflamatuvar artrittir (Wasserman 2011). Ülkemizde yapılan yeni bir çalışmada ise RA prevalansı %0,32 olarak saptanmıştır (Çakir, Pamuk et al. 2012). Eklem kısıtlılığı, fonksiyon bozukluğu ve sakatlığa yol açması sebebiyle RA'nın erken tedavi edilmesinin önemi son zamanlarda özellikle vurgulanmaktadır. İdeal tedavi, şikâyetleri geriletmenin yanında hastalığın sakatlıkla sonuçlanan uzun vadeli komplikasyonlarının da düzeltmelidir. RA'nın etyopatogenezi diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi multifaktöryeldir. Otoimmün bir hastalık olan RA tipik olarak T hücreleriyle ilişkili bir hastalıktır (Astry, Harberts et al. 2011). Öncelikle eklemleri etkilemesine rağmen sistemik bir hastalık olan RA, sinovyumun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, anjiyogenez, sinovyal hiperplazi, kemik ve kıkırdak hasarı ile ilişkilidir (Scott, Smith et al. 2003). Pannus oluşumu kıkırdak ve kemik hasarına neden olur. T hücreleri ve sinovyumunu infiltre eden öteki hücrelerden salınan sitokinlerin birçok immunolojik özelliği vardır (McInnes IB 2007).

RA'ya duyarlılıkta en önemli genler insan lökosit antijeni (HLA) (MHC) genleridir ve bu kalıtsal bir gen modeliyle tanımlanmıştır. Ancak sitokin promotörlerini içeren minör genlerin sayısı, T hücre sinyal genleri ve diğerlerinin duyarlılık ve ciddiyetine katkı sağlar. Tek yumurta ikizi çalışmalarında RA'da genetiğin %50 rolü olduğu gösterilmiştir (MacGregor, Snieder et al. 2000). RA ile ilgili genetik çalışmalarda HLA-DRB1, DR4 ve ortak epitop diye tanımlanan bir dizi allel ilişkili bulunmuştur (McClure, Lunt et al. 2009, Balsa, Cabezón et al. 2010). Genome-wide association (GWAS) araştırmalarında bunlara ek olarak RA ve diğer otoimmün hastalıklarla ilgili CD40 lokusu ve STAT4 geni ile de ilişki olduğu belirtilmiştir (Allaire, Wolfe et al. 2009). Tek yumurta ikizlerinde uyum oranlarının % 12-15 olarak tanımlanmasından sonra genlerin tek başına etkili olmadığı da açıkça görülmüştür. Katkıda bulunan çevresel uyaranların en iyi bilineni, genetik duyarlılığı olan kişilerde riski 20 ile 40 kat artırabilen sigaradır (Bang, Lee et al. 2010).

Enfeksiyonların da RA'daki otoimmün olayın ortaya çıkmasında rol oynayabildiği bildirilmektedir, ancak şimdiye kadar spesifik bir mikroorganizma tanımlanmamıştır (WILDER and Crofford 1991).

### **Romatoid Artrit ve Genetik Faktörler**

RA için en önemli genetik risk faktörü HLA lokusudur ve RA ilişkili tüm genetik katkının %30-50'sini oluşturur (Bax, van Heemst et al. 2011). Özellikle HLA bölgesi DRB1

zinciri 70-74 pozisyonunda QRRAA, QKRAA veya RRRAA amino asit sıralaması taşıyanlarda hastalıkla ilişki açıkça belirgindir. Bu amino asit sırasına “ortak epitop” denilir. İlginç olarak ortak epitop kodlayan HLA-DRB1 alleli ile RA arasındaki ilişki sadece anti-CCP pozitif hasta grubunda gözlenmiştir (Huizinga, Amos et al. 2005). Yine aynı şekilde ilginç olarak PADI4 geninin kodladığı enzim, anti-CCP'nin hedefinde olan arginini sitrulline çeviren enzimi kodlar (Bax, van Heemst et al. 2011). Anti-CCP pozitif RA'lılarda 20'ye yakın gen bölgesi bulunmuştur (Bax, van Heemst et al. 2011). Bu gen bölgeleri immünolojik yollarda önemli rol oynayan gen bölgelerine yakındır. Bu da RA patogeneğinde immün sistemin rolünü desteklemektedir.

### **Romatoid Artrit ve Çevresel Risk Faktörleri**

RA'nın yaklaşık %40'ı çevresel faktörlere maruziyet nedeniyledir. RA patogeneğinde çok sayıda çevresel faktör suçlanmakla birlikte, bunlardan en önemlisi sigaradır (Klareskog, Stolt et al. 2006). Çevresel faktörler içerisinde suçlanan diğer nedenler şunlardır: D vitamini ve antioksidanları içeren diyet faktörleri, oral kontraseptif kullanımı, hormonal faktörler, hava kirliliği, alkol tüketimi ve belirli enfeksiyonlardır (Hoovestol and Mikuls 2011). Sigara engellenebilir bir risk faktörü olması sebebiyle oldukça önemlidir. Seropozitif, özellikle de anti-CCP pozitif RA'lı hastalar arasında sigara içimi ve HLA-DRB1 arasında belirgin ilişki bulunmaktadır (Klareskog, Stolt et al. 2006, Karlson, Chang et al. 2009). Silika gibi bronşial stress faktörlerine maruz kalan HLA DR4 alleli RA'ya eğilimli kişilerde RA riskini artırır (McInnes IB 2011). Enfeksiyonların moleküler benzerlik yoluyla tolerans kaybı ve otoimmünite gelişimine neden olarak RA gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda Porphyromonas gingivalis enfeksiyonunun sitrülline olmuş yeni antijenlerin ekspresyonuna neden olarak, genetik olarak eğilimli kişilerde RA'yı tetikleyen erken mukozal immünitinin oluşmasına neden oldukları düşünülmektedir (Hoovestol and Mikuls 2011).

### **Romatoid Artritte Sinovyumda Gelişen İmmüno-İnflamatuar Hadiseler**

RA'da sinovyumda yoğun olarak lökosit infiltrasyon ve migrasyonu sonucu meydana gelir. Sinovitin diğer özelliği lokal hipoksik durum ve sitokinlerle uyarılan neoangiogenesis olmasıdır (Szekanecz, Pakozdi et al. 2009). Sinovyumda inflammatuar değişiklikler, lokal fibroblast aktive olması ve mikroçevrenin farklılaşması sonucunda RA'da sinovyal inflammatuar doku oluşur.

## **Romatoid Artritte Adaptif İmmüitenin Rolü**

Sinovyumda T hücreler çok fazla sayıda gözlenir. Buna rağmen direkt T hücrelerini hedef alan RA tedavisinde sınırlı etki gözlenir. Olası olarak bu efektör ve regülatuar bütün T hücrelerini hedef aldığından tedavide istenen sonuç ortaya çıkmamaktadır (Panayi 2006). Miyeloid hücreler ve plazmositoid dendritik hücreler sinovyumunda, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, HLA sınıf II molekülleri ve kostimülatör moleküller gibi T hücreleri aktive eden ve antijen sunumu yapan maddeleri uyarırlar (Lebre, Jongbloed et al. 2008). RA Th1 ile ilişkili bir hastalık olarak görülmesine karşılık, Th17 hücreler ve bu gruba ait olan ana sitokin, IL-17'nin RA'daki sinovyal inflamasyondaki rolü son zamanlarda yapılan araştırmalarda artmaktadır (Cooles FAH 2011). IL-17, TNF- $\alpha$  ile birlikte kondrositleri ve fibroblastları aktive ederek inflamasyona katkıda bulunur. RA'lı hastaların sinovyumunda IL-17 yüksekliği daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Cooles FAH 2011). Düzenleyici T hücreler RA sinovyumunda fonksiyonel olarak aktif değiller ve TNF- $\alpha$  da düzenleyici T hücre fonksiyonlarını engellediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Behrens, Himsel et al. 2007). RA histopatogenezinde B hücreleri de önemli rol alır. CD20+ B hücrelere karşı rituximab tedavisinin RA tedavisinde göstermiş olduğu başarı, RA'da B hücrelerin patojenik rolünü destekleyen bir sonuçtur (Cascao, Rosario et al. 2010). Ayrıca B hücrelerinin RA patogenezindeki diğer rolleri otoantikor üretimi, otoantijen sunumu ve IL-6, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salınımına da katkıda bulunmasıylaadır.

## **Romatoid Artritte Doğal İmmüitenin Rolü**

Monosit ve makrofajlar TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak RA patogenezinde anahtar rol oynar (Cooles FAH 2011). Bunlar içerisinde de özellikle makrofajlar sinovitte ana hücrelerdir. Makrofajların aktivasyonu sitokinler, T hücreleri ve immünkomplekslerin kontrolü altında yürütülür (McInnes IB 2011). Makrofajlar kemokin reseptörü olan CCR9 salınımını artırarak, lökositlerin migrasyonunda ve retansiyonunda esas rol alır (Cooles FAH 2011). Nötrofiller proteaz, prostaglandin ve reaktif oksijen ürünleri üreterek sinovitin oluşumuna katkıda bulunurlar (Cascao, Rosario et al. 2010).

## **Romatoid Artrit ve Sinovyal Fibroblastlar**

Sinovyal fibroblast benzeri sinoviositler (FLS) Romatoid sinovyumda en fazla bulunan hücre grubudur. FLS'ler adaptif ve doğal immüitenin ilişkisinde ve inflamatuvar

kaskadın yönetiminde temel rol oynarlar (Cooles FAH 2011). FLS'ler IL-27'nin etkisiyle oluşan inflamasyonla MMP ve proinflamatuvar sitokin salınımını arttırmaları (Wong, Chen et al. 2010). FLS'ler makrofaj ve dendritik hücrelerden IL-32 aracılığıyla TNF- $\alpha$ , IL-18 ve IL-1 salınımını da uyarırlar (Alsaleh, Sparsa et al. 2010). RA sinovyumunda artmış FLS kitlesi oksijeni tüketir ve hipoksi sonucunda anjiyogenez uyarılır (Cooles FAH 2011).

### **Romatoid Artrit Patogenezinde Önemli Sitokinler**

RA'nın erken döneminde IL-4, IL-13 ve IL-15 çok fazla miktarda varken, kronik sinovit evresinden sonra patogenezde TNF- $\alpha$  anahtar rol oynar. RA patogenezinde rol oynayan önemli sitokinler Tablo 2.1.3.1'de görülmektedir.

**Tablo 2.1.3.1: Romatoid artrit patogenezindeki önemli sitokinler ve fonksiyonları.**

Sitokinler	Önemli fonksiyonları
TNF- $\alpha$	İnflamasyonda rol oynayan temel hücreleri indükleyip, Endotelial hücreleri, osteoklastları ve FLS'leri aktive edip, kemik ve kıkırdak hasarında önemli rol oynar.
IL-6	Osteoklast ve lökositleri aktive eder. Akut faz cevabını uyarır, kronik hastalık anemisi gelişimini sağlar. B lenfosit gelişimi ile ilgilidir
IL-1	Endotel hücreleri, FLS'leri, osteoklastları aktive edip, kondrositlerden MMP üretimini indükler.
IL-17	FLS'lerin aktivasyonu için kondrositler ve osteoklastlarla birlikte hareket eder.

[Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012;5\(2\)](#)

RA patogenezinde yer alan sitokinlerin etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla bunlara yönelik tedaviler otoimmün inflamasyonun düzelmesine katkıda bulunmaktadır. RA'daki inflamasyonun indüksiyonunda rol oynayan IL-17 ve regülasyonunda rol oynayan IL-27'nin etkileri hakkında yoğun çalışmalar yapılmıştır. RA'daki sitokinler ve özellikleri Tablo 2.1.3.2'de görülmektedir.

**Tablo 2.1.3.2: Romatoid artrit patogenezinde son zamanlarda fonksiyonları anlaşılan sitokinler.**

Sitokin	Fonksiyonları
IL-15	IL-17 üretimini artırır, T hücre, NK hücreler, B hücre, monosit ve makrofajlarla etkileşir.
IL-18	Th1, NK hücre aktivasyonunu uyarır. IFN-gama üretimini kolaylaştırır. Sinoviyuma monosit birikimini ve anjiyogenezi uyarır.
IL-21	Th17 ve plazma hücre farklılaşmasını uyarır. IFN-gamayı inhibe eder.
IL-23	Th17 hücrelerin fonksiyonlarının devamını sağlar. CD4+ T hücrelerde RANKL ekspresyonunu sağlar.
IL-27	IFN-gama üretimini uyarır. IL-6 ve IL-17'yi inhibe eder. RANKL düzeyini azaltır.
IL-32	TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-18 üretimini uyarır.
IL-33	Mast hücrelerin proinflamatuvar sitokin salınımını uyarır.
IL-35	Th17 hücrelerin farklılaşmasını suprese eder

Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012;5(2)

### **Romatoid Artritte Hücre İçi Sinyal İletim Yolları**

RA'lı hastaların sinovyal dokularından alınan proteinlerin yoğun şekilde hücre içi tirozin kinazlarca fosforillendiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar tirozin kinazların RA patogenezinde önemli rolünü göstermektedir (Okamoto and Kobayashi 2011).

RA patogenezinde rol oynayan tirozin kinaz yolları Tablo 2.1.3.3'de görülmektedir.

**Tablo 2.1.3.3: Romatoid artrit patogenezinde rol oynayan hücre içi sinyal iletim yolları ve önemli fonksiyonları**

Hücre içi sinyal iletim yolağı	Önemli fonksiyonları
JAK	İnflamatuvar sitokinlerin üretimi, lökoist gelişimi ve aktivasyonu ve immunoglobulin sentezini indükler
Syk	İmmün-kompleks ilişkili ve antijen ilişkili B hücre ve T hücre aktivasyonunda rol oynar
PI3K	Hücre yaşamı ve çoğalması için sinyal oluşturur.
BTK	B hücrelerin aktivasyonunda önemli rol oynar.
NF $\kappa$ B	İnflamatuvar sinyal iletiminde rol oynar

RA tedavisinde son zamanlarda tirozin kinazlara yönelik çok sayıda ilaç bulunmuştur. P38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) intrasellüler enzimlerdir ve nükleusa sinyal iletir, sonuçta gen transkripsiyonu oluşur (Okamoto and Kobayashi 2011).

MAPK intrasellüler proteinlerin serin, treonin özellikle de tirozin rezidülerini fosforiller. Hücre yaşamı, proliferasyonu, sitokin sentezi ve metalloproteaz üretimini düzenler (Okamoto and Kobayashi 2011). MAPK yolağı RA'da aktif bulunmuştur. MAPK'lar RA'da inflamasyonda ve doku yıkımında rol oynar. MAPK'lar, RA'da eklemde bulunan IL-1 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinlerle kolayca aktiflenirler. P38 MAPK proinflamatuvar sitokin üretiminde önemli bir düzenleyicidir. 4 formu vardır ve bunlardan P38 $\alpha$ , makrofajların sitokin sentezi ile ilgili en önemli izoformdur ve bu nedenle tedavide hedef p38 $\alpha$ 'dır. Hayvan artrit modelinde p38 inhibitörleri artrit ve inflamatuvar sitokinleri baskılamıştır. Fakat insan çalışmalarında p38 inhibitörleri etkili bulunmamıştır. Diğer bir tirozin kinaz yolağı olan Syk aktivasyonu immünoresseptör aktivasyonunu izleyerek hücre proliferasyonu, farklılaşması, sitokin salınımı gibi efektör bazı fonksiyonları downstream sinyalle yapmaktadır (Pamuk and Tsokos 2010, Okamoto and Kobayashi 2011) . Syk, RA'da osteoklast aktivasyonu ve farklılaşmasında da rol oynarak erozyana neden olur. JAK, transmembran sitokin reseptörlerinin sitoplazmik bölgesine bağlanır ve sitokinle indüklenen sinyal iletisinde rol oynar. RA sinovyal dokusunda IHC(immünohistokimyasal) yöntemlerle STAT1, STAT3 ve IL-4 STAT'ın aktive olduğu gösterilmiştir (Riese, Krishnaswami et al. 2010, Okamoto and Kobayashi 2011). Sonuç olarak farklı çalışmalar sayesinde RA patogenezinde STAT/JAK yolağının önemli rol aldığı gösterilmiştir (Riese, Krishnaswami et al. 2010).

### **Romatoid Artritte Kıkırdak Ve Kemik Hasarı**

Sinovyumun kıkırdak yüzeyini koruyucu etkisi vardır. RA'da hiperplaziye uğrayan sinovyum kıkırdak hasarının en önemli nedenidir. FLS'ler MMP sentezler bunlar da tip II kollajen yapısını bozarak, biyomekanik fonksiyon bozukluğuna neden olurlar (McInnes IB 2011). FLS'ler MMP-14 salgılayarak kollajen kıkırdak matriksini bozar (Sabah F 2010;). Özellikle IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler kıkırdağı negatif yönde etkileyerek apoptoza sebep olurlar. Bunun sonucunda yüzey kıkırdağının kaybı ve radyolojik olarak eklem aralığında daralma meydana gelir.

## **Romatoid Artritte Kemik Erozyonu**

Hastaların %80'inde ilk 1 yıl içerisinde kemikte erozyon meydana gelir (Van der Heijde 1995). Erozyonun varlığı ve derecesi inflamasyon varlığıyla alakalıdır. Sinovyumda yer alan MCSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör) ve RANKL gibi sitokinler, osteoklast farklılaşması ve periostal yüzeyden komşuluğundaki kemiğe invazyonunu artırır (Gravallese, Harada et al. 1998). TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi inflamasyonda önemli rol alan sitokinler de osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonunda önemli rol oynarlar (Schett and Teitelbaum 2009). RANKL inhibisyonu yalnızca kemikte etkili olurken kırıkta inflamasyon ve kemik kaybına etkili olmaz (Schett, Stach et al. 2008). RA'da mekanik faktörler erozyonun oluşum yerine etki ederler. Özellikle 2 ve 3. metakarpofalangeal eklemler erozyona eğilimlidirler. RA dışındaki inflamatuvar artritlerden farklı olarak RA'da erozyona uğramış periartiküler kemikte onarım oldukça zordur.

## 2.1.4 Romatoid Artrit'in Klinik Özellikleri

### Klasik Romatoid Artrit

RA'nın klinik bulguları çok çeşitli olmakla birlikte, eklem bulguları ön plandadır. Hastalık sinsi başlar. Etkilenen eklemlerde tipik olarak yumuşak doku şişliği, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı vardır (Lee and Weinblatt 2001, Burmester GR 2012). Sıklıkla proksimal interfalangeal eklemler (PİF), metakarpofalangeal eklemler (MKF), başparmaklarda interfalangeal eklemler, el bilekleri, metatarsofalangeal eklemler (MTF) etkilenir. Omuzlar, dirsekler, dizler ve ayak bilekleri de sıklıkla tutulur (Jacoby, Jayson et al. 1973, Fleming, Crown et al. 1976). Boynun atlanto-aksiyal eklemi, interfasetal eklemi ve akromiyoklavikuler, sternoklavikuler, temporomandibular, krikoaritenoit eklem, omuzlar ve kalça eklemi gibi aksiyal ve santral eklemler %20-50 oranında tutulur (Lehtinen, Kaarela et al. 1999). Simetrik eklem tutulumu karakteristiktir ama hastalığın erken evresinde görülmeyebilir. Eklem tutulum şekli tanıda yardımcıdır. Distal interfalangeal eklem tutulumu daha çok osteoartritte, psöriatik artritte görülür. PİF tutulumu RA ya da osteoartritte olabilir. Eklemlerde dokunmakla hissedilebilen sinovyal kalınlaşma, MKF ve MTF eklemleri sıkılmakla hassasiyet olması RA için tipiktir. Geç evrede fleksiyon kontraktürleri görülebilir. Aktif RA'nın önemli bir bulgusu sabah tutukluluğu olmasıdır (PJW Venables and Ravinder N Maini 2016, Jun). Sabah tutukluluğu, sabah kalkarken ya da uzun süre hareketsiz kalınca hareket etmekte zorlanma ve hareketle şikâyetlerin azalması olarak tanımlanır ve RA' da sabah tutukluluğu bir saati geçer (Lineker, Badley et al. 1999). Hastaların bir bölü üçünde miyalji, halsizlik, ateş, kilo kaybı ve depresyonun eşlik ettiği akut başlangıçlı poliartrit olabilir (PJW Venables and Ravinder N Maini 2016, Jun). El eklemlerinin tutulum derecesi hastalığın şiddeti hakkında bize bilgi verebilir. Akut RA'da tüm elde şişlik ve el sırtında ödem görülebilir, hasta elini kapatmakta zorlanır. Hastalığın ileri evrelerinde ulnar deviasyon, parmaklarda kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri gibi tipik eklem deformiteleri görülebilir. %1-5 hastada karpal tünel sendromu görülürken, duyu kaybı ve elin ilk üç parmağında ve 4. parmağın radial tarafında kas güçsüzlüğü olur. Bazı hastalarda elde ekstensör tendon rüptürü görülür, sıklıkla başparmak, 4. ve 5. parmak etkilenir. Üst ekstremitede en sık el bilekleri etkilenirken erken evrede el bileklerinde ekstansiyon kısıtlılığı olur. Hastalığın ileri evresinde eroziv hasar sonucu el bileğinde volar sublüksasyon ve radial tarafa kayma olur. Hastalığın erken evresinde ayak eklemleri de el eklemleri gibi etkilenir. MTF eklemlerde hassasiyet olur. Hasta vücut ağırlığını topuklara verir, ayak başparmakları hiperekstansiyonda kalır. Eroziv hasar sonucu ayak başparmaklarında laterale kayma olur. Metatars başlarında plantar sublüksasyon olur ve

“cock-up” deformitesi ortaya çıkar. Ayakta diffüz şişlik ve eritem görülebilir. Posterior tibial sinirin sıkışmasıyla tarsal tünel sendromu ortaya çıkar, başparmakta parastezi olur. Ayak bileği artriti tibiotalar ekleminde yaygın şişliğe neden olur. Kızarıklık eşlik edebilir ve ödem ya da infektif selülit ile karışabilir. RA'nın ileri evrelerinde nadiren kalça da etkilenebilir. Hastalığın ileri evrelerinde %80 diz tutulumu eşlik edip, efüzyon gelişebilir. Diz ekleminde efüzyonun artmasıyla poplitea arkasında eklem ile ilişkili bursalarda distansiyon ortaya çıkar ve baker kisti oluşur. Uzun süreli diz tutulumlarında valgus deformitesi oluşur. Aksiyel iskelette servikal omurga eklemlerinin tutulumu çok önemlidir. Uzun süredir olan tutulumda instabilite ortaya çıkıp subluksasyona neden olabilir. Boyun ağrısı, tutukluk, radiküler ağrı gibi bulgular ortaya çıkar.

### **Palindromik Romatizma**

Palindromik romatizma RA'nın özel bir formu olarak görülebilir. Bir veya daha fazla büyük ya da periferik eklem etkilendiği aniden gelişen poliartrit atakları görülür. Birkaç saat ya da gün devam edip spontan düzelir. Ataklar arasında hiçbir romatolojik bulgu yoktur. Bir çalışmada 60 palindromik romatizmalı hasta 20 yıl izlenmiş ve 40 kişide (%67) RA gelişmiştir (Koskinen, Hannonen et al. 2009). Yapılan bir çalışmada RA gelişen palindromik romatizmalı hastalarda %83 oranında anti-CCP pozitif tespit edilmiştir (Russell, Devani et al. 2006).

### **Monoartrit**

Persistan tek eklem tutulumu; sıklıkla büyük eklemler olan omuzlar, dizler, el bileği, dirsek tutulumu tek başına devam edebilir ya da sonradan poliartiküler hastalık ortaya çıkabilir. Monoartrit ortaya çıkması ve poliartrit gelişmesi arasındaki süre birkaç gün ya da hafta olabilir (PJW Venables and Ravinder N Maini 2016, Jun).

### **Ekstraartiküler Tutulum**

Ekstraartiküler tutulumlu hastaların birçoğunda RA'nın eklem semptomları da vardır, nadiren artrit olmadan ortaya çıkabilir. RA'lı hastalarda takip sırasında ömür boyu ekstraartiküler tutulum ortaya çıkma ihtimali %40'dır. Sistemik ekstraartiküler tutulumdaki risk faktörleri sigara ve RF pozitifliğidir (Turesson, O'fallon et al. 2003). Ekstraartiküler tutulum ortaya çıkan RA'lı hastalarda sıklıkla RF ve anti-CCP düzeyi daha yüksek seyreder (Turesson, Jacobsson et al. 2007). Ekstraartiküler tutulum ciddi hastalık göstergesidir,

mortalite ve morbidetede artışa neden olur (Turesson, O'Fallon et al. 2002, Gabriel, Crowson et al. 2003).

**Osteopeni ve sekonder osteoporoz:** Periartiküler demineralizasyon RA için tipiktir. RA'lı kadın ve erkeklerde osteoporoz riski iki kat artmıştır. Osteoporoz inflamatuvar süreç sonucu, immobilizasyona bağlı ya da steroid kullanımı sonucu olabilir ve vertebral kırık riski artmıştır (Burmester GR 2012).

**Kas güçsüzlüğü:** RA'da Kas güçsüzlüğü ve atrofi sık görülür ve nedenleri şunlardır:

**a.Miyozit:** Literatürde otopsi serilerinde neredeyse tüm RA hastalarında, kas nekrozu olan bölgelerde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu gösterilmiştir (Halla, Koopman et al. 1984).

**b. Sinovyal inflamasyon:** Kullanılmayan eklemlerle ilişkili kaslarda atrofi gelişir. En sık diz artrit ve kuadriseps zayıflığı görülür (Schur PH 2016).

**c. İlaçların neden olduğu miyopati:** Antimalaryal ilaçlar, glukokortikoidler ve statin grubu ilaçlar miyopati yapabilir (Schur PH 2016).

**d. Vaskülitler:** RA ile birlikte vaskülit nadir görülürken nodül varlığı, yüksek RF titresi veya sklerit gibi aktif hastalık bulguları risk faktörleridir. Kasa giden damarların tutulumu ile birlikte ağrı, güçsüzlük ve vaskülitik nöropati sonucu kas güçsüzlüğü ve mononöritis multipleks gelişebilir (Schur PH 2016).

**Göz tutulumu:** %10-20 oranında kuru göz ve %5'ten az hastada episklerit ya da sklerit ortaya çıkabilir. Nadiren de üveit ve iritis görülebilir. Sekonder katarakt da gelişebilir (Burmester GR 2012, Schur PH 2016).

**Cilt hastalığı:** RA'da cilt tutulumu en sık romatoid nodüller şeklinde görülür (%20) (24). Diğer cilt bulguları romatoid vaskülit ya da dermal nötrofil infiltrasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Romatoid nodül olan hastaların hemen hemen hepsinde RF pozitifdir. Romatoid nodüller cilt dışında akciğer ve tendonlarda da görülebilir. Ciltteki ülseratif lezyonlar arteryel yetmezlik, venöz staz, nötrofilik infiltrasyon ve/veya vaskülitlere bağlı ortaya çıkabilir. Tedavi sonucu cilt değişiklikleri de ortaya çıkabilir. Glukokortikoid kullanımı sonucu deri atrofisi, ekimozlar görülebilirken trombositopeni sonucu peteşiler görülebilir. RA'lı hastaların %25'inde Raynaud fenomeni görülebilir (Pope, Al-Bishri et al. 2008, Schur PH 2016).

**Akciğer hastalığı:** Plörit, İnterstisyel akciğer hastalığı ve fibrozis görülebilir. Nodüler akciğer hastalığı genellikle sigara içen ve vücudunun diğer bölgelerinde de nodülleri olan hastalarda görülür (Burmester GR 2012, Schur PH 2016).

**Vaskülit:** Nadir görülür. Ciltte ülserasyonlar, periferik nöropati veya iç organ tutulumu görülebilir. Vaskülit distal arterit şeklinde ortaya çıkıp tırnak yataklarında infarkt ve parmaklarda gangrene neden olabilir. Romatoid vaskülit visseral arterit yapabilir, nekrotizan poliarteritis nodosayı taklit eder. Bunun sonucu olarak karın ağrısı, bağırsak infarktüsü ve gastrointestinal kanama görülebilir (Burmester GR 2012, Schur PH 2016).

**Diğer vasküler hastalıklar:** RA'lı hastalarda aterosklerotik periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı ve iskemik serebrovasküler hastalık riski artar (del Rincon, Haas et al. 2005). RA'lı hastalarda lenfatik obstruksiyon ve tek taraflı ekstremitte şişliği olabilir (Sant SM 1995).

**Kalp tutulumu:** Nadiren perikardit ve miyokardit görülürken koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği riski artar. %30 hastada ekokardiyografi ile tanı konulan ancak klinik önemi olmayan perikardiyal effüzyon tespit edilebilir (Guedes, Bianchi-Fior et al. 2001). Miyokardit ve perikardit aktif artiküler hastalığı olanlarda ve ekstraartiküler tutulumu olanlarda sık görülür. RA'da granümatöz miyokardit sık görülür. Endokardın direkt granümatöz tutulumu ise mitral yetmezliğe ve atrioventriküler bloğa sebep olabilir (Schur PH 2016).

**Gastrointestinal tutulum:** Gastroduodenal ülserler ve karaciğer hastalığı ilaç kullanımına sekonder gelişebilir (Burmester GR 2012).

**Böbrek hastalığı:** Fokal glomerülonefrit, genellikle de mezangioproliferatif tip, membranöz nefropati ve romatid vaskülitte bağlı olarak böbrekler etkilenebilir. RA'da sık olarak kullanılan ilaçların sebep olduğu renal toksisitedir (Schur PH 2016).

**Sekonder Sjögren sendromu:** Ağız ve göz kuruluğu temel bulgularıdır. Sekonder Sjögren hastalığı RA ve diğer romatolojik hastalıklara eşlik eder(Schur PH 2016).

**Nörolojik sistem tutulumu:** En sık karpal tünel sendromu görülür. Kompresif miyelopati ve radikülopati görülebilir. Romatoid vaskülit gelişen hastalarda ciddi nörolojik hastalıklar (mononöritis multipleks ve simetrik polinöropati) görülebilir ama santral sinir sistemi tutulumu sıklıkla beklenmez (Schur PH 2016).

**Hematolojik tutulum:** Hastalık aktivitesiyle ilişkili olan trombositoz ve eozinofili tedavi gerektirmezken, büyük granüler lenfosit sendromu ve Felty sendromunda görülen nötropeni tedavi gerektirir (Panush, Franco Et Al. 1971).

**a. Anemi:** ; Hipokrom normositer anemi görülür. Sedimentasyon hızı ile aneminin derecesi arasında sıklıkla korelasyon vardır.

**b. Felty sendromu:** Seropozitif RA'lı hastalarda görülür. Nötropeniye ( $< 2000/\mu\text{L}$ ), çoğu hastada anemi ve/veya trombositopeni de eşlik eder. Splenomegali vardır ve nadiren bacak ülserleri görülür.

**c. Büyük granüler lenfosit sendromu:** Psödo-Felty sendromu olarak da adlandırılır. Dolaşımda büyük granüler lenfositler, nötropeni ve splenomegali vardır ve infeksiyon sıklığı artmıştır.

**d. Lenfoproliferatif hastalık:** RA'lı hastalarda lenfoma riski artar. Hem metotreksat tedavisi alan hem de herhangi bir tedavi almayan ama hastalığı aktif olan hastalarda lenfoma riski artar. Uzun süreli aktif hastalık lenfoma için major risk faktörüdür (Schur PH 2016).

### 2.1.5 Romatoid Artrit'te Laboratuvar Bulguları:

Ra'da prognozu daha iyi yapmak, hastalığa daha erken tanı koyup, daha etkin şekilde tedavi etmek ve tedaviye ait yan etkileri azaltmak için güvenilir takip parametreleri gereklidir. Bu amaçla, tüm bu aşamalarda laboratuvar hekimlere oldukça faydalı bilgiler vermektedir. İlk çıkan laboratuvar testlerinin özgünlüğü ve hassasiyeti ihtiyaçları tam karşılayamamaktaydı ve kullanımı sınırlıydı. Buna karşın yeni çıkan testlerin hassasiyeti ve özgünlüğünün daha iyi olduğu söylenebilir ve günümüzde de yaygın olarak kullanılmaktadır. RA'nın daha erken tanısı için Amerikan/Avrupa Romatizma Cemiyetleri (ACR/EULAR) 2010 yılında, içinde laboratuvara önemli yer veren yeni sınıflama kriterlerini yayınladılar (Aletaha, Neogi et al. 2010). Özgünlüğü ve hassasiyeti yüksek olan anti sitriline protein antikorlar (ACPA) RA'nın erken tanısında, yeni sınıflama kriterlerinde yerini almış oldu. RA tanısında laboratuvar parametreleri olan romatoid faktör (RF), ACPA, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) böylelikle önem kazandı. Yeni ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri incelendiğinde, en az bir eklemden kesin klinik sinovit (şişlik) olan ve bu sinovitin başka bir hastalıkla alakalı olmadığı gösterilmiş olan hastalarda uygulandığını görüyoruz. Sınıflama kriterlerinde, skorlar dört ana kategori üzerinden belirleniyor ve puanlamada, 6 ve üzeri kesin RA tanısı anlamına geliyor. Sınıflama kriterlerinin dört ana kategorisi ise; eklem tutulumları, seroloji, akut faz reaktanları ve semptom süresinden oluşmaktadır. Laboratuvarla ilişkili olmasından dolayı akut faz reaktanları ve serolojiye daha yakından bakacağız. Serolojiden puan verebilmek için ACPA ya da RF'nin en az birinde pozitif olması şartı istenmiştir. Her iki test için de International Unit (IU) birimi kullanılmış olup normal laboratuvar üst limitlerinin 3 katı ve altındaki değerler 'düşük düzey pozitiflik' olarak, 3 kattan fazla yükseklik 'yüksek düzey pozitiflik' olarak sınıflandırılmıştır. ACPA/RF düşük düzey pozitifliğe skorlamada 2 puan verilirken, yüksek-düzyer pozitifliğe skorlamada 3 puan verilmiştir. Serolojide eski kriterlere göre bakıldığında iki yeni ve önemli değişiklik görülmektedir. Birincisi, eski kriterlerde sadece RF pozitif olması yeterli iken, yeni kriterlerde IgM RF'nin titresi de göz önüne alınmıştır. İkinci yenilik ise eskiden kriterlerde olmayan fakat son on yıldan itibaren yaygınlaşan ve tüm dünyada çoktan rutin kullanıma girmiş olan ACPA testleridir. Burada ACPA ile siklik sitriline peptid antijenlerine karşı (Anti-CCP) antikorları kastedilmektedir. Akut faz yanıtı ESH veya CRP değerlerinin yerel laboratuvar standartlarına göre normal veya anormal olarak belirlenmiştir. Bu testlerden herhangi birinin normal dışı saptanması akut faz yanıtı olarak skorlanabilir.

### **C-Reaktif Protein (Crp):**

Romatoid artritte akut faz yanıtını ölçen direkt bir testtir. Karaciğerden IL 6, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla salgılanmaktadır. CRP' nin hastalık aktivitesi açısından eritrosit sedimentasyon hızından daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir. Yüksek seviyelerde seyretmesi eklem yıkımı ve eroziv hastalığın göstergesidir. Tedaviye erkenden başlanması gerektiğini işaret eder (Ergin 2000, Rindflisch J A 2005).

### **Sedimentasyon:**

Akut faz proteinlerindeki artışı ve inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren laboratuvar testidir. Sedimentasyon yaşla artar. 50 yaş altında; erkekte 15 mm/saat, kadında 20 mm/saat, 50 yaş üstünde erkekte; 20 mm/saat, kadında 30 mm/saat'in altındaki değerler normal olarak kabul edilmektedir. Nonspesifik bir test olup, anemi ve yaşlılık gibi eritrositlerin şekil, sayı ve büyüklüğünü etkileyen durumlardan etkilenebilir. Gebelik, yaş, cinsiyet, tokluk gibi faktörlerden etkilenir ve saklanmış örneklerde bakılamaz.

### **Hemoglobin Ve Hemotokrit:**

RA' lı hastalarda anemi %50 oranında görülür. Ortalama hemoglobin düzeyi 10 g/dl' dir. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi en sık nedendir (Ergin 2000).

**Lökositler:** Hafif lökositoz görülür.

**Trombositoz:** Hastalık aktivitesi ile trombosit sayısı arasında bilinen bir ilişki söz konusudur (Ergin 2000, Harris D.E 2006;).

**Eozinofili:** RA' da %5 ya da daha yüksek eozinofili; vaskülit, plöroperikardit, pulmoner fibrozis ve subkutan nodül insidansı yüksektir (Ergin 2000).

**İmmünglobulinler:** Gamaglobulinler (IgG, M ve A) artar (Rindflisch J A 2005).

**Karaciğer Fonksiyon Testleri:** Alkalen fosfataz seviyeleri normal veya hafif artar (Rindflisch J A 2005).

**Sinoviyal Sıvı Analizi:** İnflamatuvar artrit varlığını doğrulamada faydalı iken bulgulardan hiçbiri özgün değildir. Eklem sıvısı saman renginde, hafif bulanık, çok sayıda fibrin parçacıkları içerir. Viskozitesi azalmış, protein içeriği artmış ve glukoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır. Beyaz küre sayısı 5000-50,000/µL arasında olup

polimorfonükleer lökositler baskındır. Oda ısısında bırakıldığında sinoviyal sıvı pıhtılaşır. Kültürler negatiftir ve kristal yoktur (Rindfleisch J A 2005, Harris D.E 2006;).

### **Romatoid Faktör (RF):**

İlk olarak 1940 yılında Waaler RA'lı hastaların serumlarının IgG antikorları ile duyarlılaştırılmış koyun eritrositlerinin hemolizini inhibe ederken aglutinasyona neden olduğunu gözlemlemiştir (Waaler 1940). RA'lı hastaların kanında ya da eklem sıvısında RF saptanabilmektedir. Hastaların %60-70'inin kanında RF pozitifliği saptanabilmektedir. RF, hastanın IgG antikorlarının Fc kısmına karşı geliştirdiği antikorlardır. RF IgM, IgA IgG yapısında olabilir fakat yeni kriterlerde ve güncel laboratuvarlarda kullanılanı IgM tipidir. RF RA'da ilk tespit edilmesine ve halen kullanımda olmasına karşın aslında hassasiyeti düşük ve özgüllüğü de çok yüksek olan bir test değildir. RF, RA dışında da birçok durumda pozitif olabilmektedir. Bu durumlar; maligniteler, kronik infeksiyonlar ve diğer romatizmal hastalıklardır. Ancak, RF %1-4 oranında genç sağlıklı populasyonda ve daha yüksek oranda ilerleyen yaşlarda RA olmayan bireylerde de pozitiflik gösterebilmektedir (Shmerling and Delbanco 1991). Tüm bunlara karşın RF yaygın kullanılan, ucuz ve tüm hekimler ve artrit uğraşanlar tarafından iyi anlaşılması bir testtir.

### **Anti-Siklik Sitrüline Peptid Antikorlar:**

Romatoid artrit erken tanısında araştırmalar Anti-CCP üzerinde yoğunlaşmaktadır. Sentetik olarak üretilmiş sitrülinlenmiş proteinlerin kullanılmasıyla duyarlılığı artmış bir test olan anti-CCP geliştirilmiştir. Siklik sitrülinlenmiş peptid (CCP), filagrinin major epitop peptidindeki iki serin rezidüsünün sistine çevrilmesi ve disülfid bağı ile bağlanarak sirküler forma geçmesi ile oluşan artifisyel bir moleküldür. Sitrüline karşı oluşan otoantikor Anti-CCP olarak adlandırılmıştır (Niewold, Harrison et al. 2007). İlk kez 1964'te Nienhuis ve ark. Anti-perinükleer faktör olarak adlandırdıkları otoantikoru tanımladılar. İnsan bukkal mukoza hücrelerinde nukleusu çevreleyen keratohyalin granüllerinde perinükleer antijeni indirek immunfloresan test ile gösterdiler (Nienhuis and Mandema 1965). Daha sonra Young ve ark. sıçan özefagus kriyoseksiyonlarında anti-keratin antikorlarını immun floresan yöntem ile tespit ettiler. Bu çalışmalarda yüksek özgüllük ve hassasiyet saptalamalarına karşın test yöntemlerinin standardizasyonu ve bireysel yorumlama zorluklarından dolayı yaygın kullanım görememiştir (Young, Mallya et al. 1979). Sebbag ve ark 1995'te bu iki antikorun epitelyum yüzey proteini olan sitrüline filligrine karşı direkt olarak gelişen otoantikor ailesinden olduğunu gösterdiler (Sebbag, Simon et al. 1995). Sitrülinizasyon, peptidil arjinin

deaminaz (PAD) enzimi tarafından oluşturulan posttranslasyonel modifikasyondur. Sitrülinizasyon inflamasyon, apoptoz ve keratinizasyon esnasında gelişen doğal bir süreçtir. Fillagrin sinoviyumda bulunmazken, fibrinojen, fibronektin ve diğer sitriline yapılar sinoviyumda bulunmaktadır. 1998'de Schellekens ve ark. insan fillagrininden, sensitivitesi daha yüksek ve ELISA yöntemi ile kolay tespit edilebilir olan sentetik lineer sitriline peptidleri ürettiler (Schellekens GG 1998). Antijen kompozisyonu ve antikor tanımayı artırmak için siklik sitriline peptid geliştirildi (Schellekens, Visser et al. 2000). Erken çalışmalarda kullanılan ilk ticari ACPA (1. Jenerasyon ya da CCP1) testi Eurodiagnostica firması tarafından 2000-2001 yıllarında geliştirildi. Bu test, insan filagrininden derive edilmiş tek bir siklik sitriline peptidten oluşmaktaydı. Bu test, belirlenmiş RA hastalarının %53'ünde %96 özgüllük ile otoantikor yanıtı göstermiştir (Kokkonen, Johansson et al. 2007, Snir, Widhe et al. 2009). Zaman içinde 2. jenerasyon ya da CCP2 ve sonrasında 3. jenerasyon ya da CCP3 testleri geliştirildi. RA patogenezinde otoantikorlar ve sitrülünlenmiş peptidlerin rolleri belirsizliğini korurken, sağlıklı erişkinlerde, RA kliniği oluşmadan ACPA pozitifliği saptanması, bu kişilerde zaman içinde RA gelişimi açısından riskli bulunmuştur. RA olanlar içinde, ACPA varlığı, radyolojik progresyon, daha ciddi yapısal hasar ve tedaviye yanıtın daha kötü olduğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. ACPA, HLA-DRB1 ortak epitop ve PTPN22 RA için güçlü birer genetik risk faktörleri iken, sigara bilinen en kuvvetli çevresel risk faktörüdür. HLA-DRB1 ortak epitopa sahip kişilerde sigara içimi sitrülünlenmiş peptidlere yönelik RA-spesifik immün reaksiyonları tetikleyip ACPA üretimine ve hastalığa sebebiyet verebilir (Källberg, Padyukov et al. 2007, Orozco, Pascual-Salcedo et al. 2008). Sağlıklı bireylere göre RA'da ACPA testlerinin özgüllüğü iyi olmasına karşın, psöriatik artrit, skleroderma, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve seronegatif spondiloartropati gibi diğer inflamatuvar hastalıklar için düşük özgüllük endişe sebebidir (Avouac, Gossec et al. 2006). İmmün kompleksler ya da diğer immünglobulin agregatların varlığı yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. RA olmayan otoimmün durumlarda ACPA pozitifliğinin en sık nedenleri, sıklık sırasına göre, psöriatik artrit (%9), SLE (%8) ve juvenil idiopatik artrit (JIA) (% 8) yanı sıra, skleroderma ve CREST (%7), Sjogren sendromu (%6), vaskülitir (%5). Bu hastalarda zaman içinde ACPA-pozitif RA ya da overlap sendromu tanısı alabilirler. ACPA'nın aktif tüberkülozda yüksek prevalansta saptanması Kakamanu ve ark. tarafından bildirilmiştir (Kakumanu, Yamagata et al. 2008).

#### **Anti-Sa ve Anti-Mutasyone Sitrüline Vimentin:**

Vimentin, makrofajlar ve mezenkimal hücreler tarafından eksprese edilen intermediate filamaların yapısal komponentidir. Vimentin filamentler kondrositler ve çevre matriks dokular arasındaki mekanik stresin regülasyonuna katılmaktadırlar (Durrant, Archer et al. 1999). RA hastalarının serumlarının in vitro (sitrüline) vimentine bağlanması Anti-Sa testidir. Sitrülinlenmiş vimentine karşı antikorlar erken RA'da özellikle önemlidir. Bu testin klinik anlamı, RA için %98-99 gibi yüksek özgüllüğe sahip olmasından gelmektedir (Hueber, Hassfeld et al. 1997). Bang ve ark. oksijen strese maruz kalmış bir insan fibroblast hücre serisinden vimentinin bir antijenik mutasyona uğramış izoformunu buldu (Bang, Egerer et al. 2007). Bu bulgu, anti-mutasyona uğramış sitrülinlenmiş vimentin (antiMCV) ELISA, yani in vitro üçüncü bir testin ortaya çıkmasına yol açtı. Anti-MCV testinin tanısal ve prognostik performansları Luime ve ark. tarafından incelenmiş ve anti-MCV tanısal bir test olarak anti-CCP'ye alternatif olarak kullanılabilceğini belirtmişlerdir (Luime, Colin et al. 2010). Anti-modifiye sitrüline vimentin (Anti-MCV) giderek değeri artmakta ve yakın gelecekte sınıflama kriterlerinde yerini alacağı öngörülmektedir. Ancak, anti-MCV'nin prognostik değeri hakkındaki bilgiler sınırlı ve çelişkilidir.

### **2.1.6 Romatoid Artrit'te Radyolojik Bulgular:**

Konvansiyonel radyografi (KR), romatoid artrit (RA) değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olmasına rağmen genellikle RA'daki irreversible eklem hasarı oluştuktan sonraki geç dönem değişiklikleri göstermektedir. Kas iskelet ultrasonografisi (US) daha duyarlı bir görüntüleme yöntemi olup eklemdaki efüzyon, erozyon, sinovyal inflamasyonun derecesini, dejeneratif değişikliklerin olup olmadığını ve Doppler inceleme ile vaskülaritesi hakkında kolaylıkla bilgi sahibi olunabilmektedir (Backhaus, Burmester et al. 2001, Wakefield, Balint et al. 2005). MR eklemi oluşturan kemik, eklem kıkırdağı ve yumuşak doku gibi tüm yapıları aynı anda görüntüleyebilmektedir. KR önceden beri süregelen hastalığın kümülatif bir sonucu olan yapısal değişiklikleri gösterirken, MR primer lezyon olan sinoviti direkt görüntülenmesine ve değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. US ve MR özellikle erken RA'lı hastalarda kemik erozyonları gelişmeden önce sinoviti ve KR'de görünür hale gelmeden önce erken kemik hasarını tespit edebilmektedir (Østergaard, Hansen et al. 2003, Hammer and Haavardsholm 2012).

### **Konvansiyonel Radyografi:**

RA' da konvansiyonel radyografi periferik eklemleri değerlendirilmesinde başvurulan ilk yöntemdir. El bilekleri ve ellerin düz filmleri, bu bölgeler RA' lı hastalarda en sık tutulan bölgeler olduğundan hastalığın tanısını koymada ve progresyonu belirlemede önem taşırlar. Konvansiyonel radyografi ile kemik yapılarıdaki erozyon, osteopeni, eklem aralığında daralma, eklem subluksasyonu, subkondral kist, ankiloz ve skleroz gibi değişiklikler saptanabilir. MR/US gibi yeni görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında erozyonları tespit etmede daha az duyarlı olup, sinoviya, tendon ve kıkırdak gibi önemli yapıları direkt görüntüleyemez ve buradaki patolojilerin saptanması açısından yetersizdir. Bu yöntem güvenilir, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir yöntemdir. RA'nın 1987 revize edilmiş sınıflandırmasında kullanılan görüntüleme kategorisinde posterior-anterior el ve bilek KR'de jukstaartiküler erozyonlar ve kemik dekalsifikasyonları gibi KR bulguları kullanılmaktadır. Sınıflandırmada kullanılan bu tip KR bulgularının duyarlılık: %77,2 özgüllük: %93,7 doğruluk: %85,5 oranları olarak rapor edilmiştir (Arnett, Edworthy et al. 1988). Çalışmadaki RA vakalarının çoğunun ortalama 7,7 yıl gibi uzun hastalık süreleri olduğu belirtilmiştir. RA' da radyolojik bulgular erken ve geç dönem bulguları olarak ikiye ayrılır.

**RA' da erken evre radyografi bulguları:** Yumuşak doku şişliği, eklem aralığında daralma, periartiküler osteopeni, erozyonlar (Quinn, Green et al. 2001, KAŞİFOĞLU and KORKMAZ 2006). Eklemlere yerleşmiş erozyonların varlığı hastalık süresinin dolaylı göstergesidir. Bu yüzden erken evre bulgusu olarak kabul edilmesi tartışmalıdır.

**Geç evre bulguları:** Sıklıkla hastalık tanısından yıllar sonra ortaya çıkar. Subluksasyon ve luksasyonlar tipik örneğidir. Düğme iliği ve kuğu boynu deformitelerinin varlığı geç dönemde uygun tedavi edilmemiş çoğu hastada görülebilir (Kuper, Van Leeuwen et al. 1999). Belli aralıklarla direkt grafi ile değerlendirme yapmak hastanın takibi açısından önemlidir (Weissman 1994). Radyolojik değişimleri gösteren çok sayıda skorlama sistemi mevcuttur. En sık Larsen ve Sharp skoru kullanılmasına rağmen bunların varyantları kullanılmaktadır. Van der Heide, Sharp skorlamasının modifikasyonudur. El, el bileği ve ayak için daha geniş çapta skorlama yapar (range 0 – 10). Etkin bir şekilde uygulanması deneyim gerektirir ve çok zaman alır (van der Heijde, PAULUS et al. 2000). Bir RA çalışmasında erken başlangıçlı artritli olan hastalarda (başlangıç semptomları 3 aydan az) KR erozyonları vakalarının %12,8'inde tespit edilebilmiştir (Machold, Stamm et al. 2002). KR görüntüleme en son sınıflamadan itibaren (2010) erken hastalık tanısında kriter olarak kullanılmamaktadır (Aletaha, Neogi et al. 2010).

#### **Ultrasonografi (US):**

Kas iskelet sistemi USG'si hastayı x ışınına maruz bırakmadan, doktora aynı oturumda birden fazla eklemi görüntüleme imkânı veren güvenilir bir yöntemidir. US kemik erozyonlarını göstermede konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlı bir metottur ayrıca USG sinoviyum gibi yumuşak dokulardaki inflamasyonun saptanmasında da etkindir. Eklem inflamasyonunun saptanmasında klinik muayeneden daha duyarlı olmakla birlikte, sinovit ve/veya tenosinovitin klinik özellikleri tam belli olmayan olgularda veya erken RA'da olduğu gibi subklinik seyirli olan olgularda US'nin oldukça faydalı olduğu söylenmektedir (Tan YK 2011). US, RA'da destrüktif ve aynı zamanda inflamatuvar değişiklikleri de gösterir. Eklemler, bursa, tendon kılıflarındaki inflamasyon ve sıvı USG ile saptanabilir ve entesopati değerlendirilebilir (Østergaard, Ejbjerg et al. 2005). US' nin erken RA tanısında radyografiye göre en büyük avantajı, büyük erozyonlar yanında küçük erozyonları da tespit edebilmesidir (Keen, Brown et al. 2005). Backhaus ve arkadaşları(Backhaus, Kamradt et al. 1999) yaptıkları çalışmada sinoviti saptamada USG' nin MR görüntülemeden daha sensitif olduğunu göstermişlerdir. Doppler tekniğinin geliştirilmesi inflamatuvar aktiviteyi yansıtan sinoviyumdaki kan akımının araştırılmasına dolayısıyla hastalığın aktivitesini saptamaya olanak sağlamıştır (Keen, Brown et al. 2005, Editorial 2007). İnflamatuvar eklem hastalığında US ile görülen patolojik bulguların standart tanımı 2005 yılına kadar yapılmamış olup US sonuçlarının yorumlanması ve çalışmalar arasında karşılaştırmalarda kolaylık sağlaması için OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) US grubu,

inflatuar artritdeki sık karşılaşılan patolojik lezyonların US tanımlamalarını yayınlanmışlardır. OMERACT tanımlamasına göre sinovyal sıvı, anormal anekoik veya hipoekoik yer değiştirilebilen ve sıkıştırılabilen fakat Doppler sinyali vermeyen eklem içi materyaldir. Sinovyal sıvı; yer değiştirmeyen, zayıf sıkıştırılabilir ve Doppler sinyali gösterebilen hipoekoik (çoğunlukla) izlenen sinoviyal kalınlaşmadan ayırt edilebilir (Wakefield, Balint et al. 2005).

### **Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı tomografi (BT) kortikal ve trabeküler kemiğin daha iyi görüntülenmesini sağlar. Rutinde sık kullanılsa da MR görüntüleme ve USG ile yapılan erozyon değerlendirme çalışmalarında, kortikal düzensizliği iyi gösterdiğinden BT standart referans doğrulayıcı yöntem olarak kabul edilir. Servikal bölgenin anatomik olarak karışık olması nedeniyle bu bölgenin tutulumunun değerlendirilmesinde de kullanılabilir. İyonize radyasyon içermesi ve yumuşak doku değişikliklerini göstermede USG ve MR görüntüleme kadar yeterli olmaması BT' nin dezavantajıdır (Evangelisto, Wakefield et al. 2004).

### **Manyetik Rezonans(MR) Görüntüleme:**

MR iyonizan radyasyon içermemekte olup multiplanar özelliğe ve eklemi tüm komponentleri (kemik, kartilaj, sinoviyum, tendon ve ligamentleri) ile birlikte gösterebilme kabiliyetine sahiptir (Keen, Brown et al. 2005). MR'de yağ-baskılı ve T2 ağırlıklı görüntüler ile kemik iliği ödemi ve efüzyonlar görüntülenirken, kontrast madde sonrası elde edilen görüntülerde sinovyal hipertrofi gibi inflamasyonlu ve vaskülaritesi artmış dokular görüntülenebilmektedir. Benzer olarak periartikuler kemik değişikliklerinin de tespitinde kontrast sonrası görüntüler T2-ağırlıklı görüntülere nazaran daha iyi bilgi sağlamaktadır (Ashikyan O 2007). Konvansiyonel radyografi yumuşak doku ve sinoviyum hakkında bilgi veremezken, MR hastalığın erken dönemlerinde sinovit ve erozyonları saptamada hem fizik muayeneye hem de konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlıdır (Keen, Brown et al. 2005, author 2006).

MR görüntüleme; BT, X Ray gibi görüntüleme yöntemlerine göre yumuşak dokuyu ve eklem içindeki sıvıyı görüntüleme yeteneği olması nedeniyle daha avantajlıdır (McQueen 2000). MR, RA'nın periferik eklem bulgularını değerlendirmede (çoğunlukla el, bilek, ve daha nadiren diz ve ayak eklemi) kullanılmakla birlikte servikal vertebralara gibi aksiyel eklemlerin incelenmesinde de fayda vermektedir. MR ile saptanan temel 'aktivasyon' bulguları

tenosinovit, sinovit ve kemik iliği ödemiyle 'hasar' bulguları kemik erozyonları ve eklem aralığındaki daralmadır. 2003 yılında, OMERACTMR çalışma grubu MR'de tespit edilen çeşitli yapısal anormallikler için bazı önemli tanımlamalar oluşturmuştur. Sinovyal inflamasyon RA'nın tipik özelliğidir. OMERACT grubu bunu artmış kontrast tutulumu gösteren ve normal sinovyumda kalınlık artışı oluşturan alan olarak tanımlamıştır (Østergaard M 2003;). Sinovit, yağbaskılı gadolinum sonrası T1 ağırlıklı MR sekanslarında sinovyal membranda kontrast madde artışına bağlı sinyal intensitesinde artış şeklindedir. Erken patolojileri ve değişimleri saptamada ki hassasiyeti nedeniyle sinovyum değerlendirmede MR'nin kullanımı çok değerlidir (Østergaard and Ejbjerg 2004). Son dönemde, erken inflamatuvar artritli 30 hastada yapılan bir çalışmada MR anjiyografi ile değerlendirilen sinovial vaskülaritedeki artışın MR ve US ile tespit edilen sinovit ile iyi korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (Vasanth, Foo et al. 2010). Kemik ödemi inflamasyonun çok erken belirleyicisidir ve sinovit ile birlikte ilerde gelişecek erozyonları belirleyebilir ve bu yüzden prognostik öneme sahiptir (Keen, Brown et al. 2005, Calisir, Aynaci et al. 2007). Kemik iliği ödemi güvenilir ve duyarlı olarak gösterebilen tek görüntüleme yöntemi MR'dir. Kemik iliği ödemi, T1-ağırlıklı görüntülerde ilik bölgesinde hipointens, kontrast madde sonrası T1-ağırlıklı görüntülerde ilik bölgesindeki sinyallerin kontrast madde ile silinmesi şeklinde görülür. Kemik erozyonları RA'ya bağlı kemik hasarının bir sonucudur. MR (bilgisayarlı tomografi gibi) tomografik özellikleri nedeniyle, KR ile karşılaştırıldığında kemik erozyonlarını saptamada çok daha duyarlıdır. MR'nin kemik ve yumuşak dokuyu üç boyutlu görüntüleme özelliği olduğundan RA hastalarında kantitatif ölçümler yapmaya imkan verir. Geçerliliği gösterilmiş olan Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) skorlama sistemi (Rheumatoid arthritis MRI scoring system (RAMRIS)) hastalığın eroziv progresyonunu işaret eden erozyon, kemik ödemi ve sinoviyal volümün kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlar (Hodgson, O'Connor et al. 2008).

### **2.1.7 Romatoid Artrit Ayırıcı Tanısı**

Romatoid artrit tanısı özellikle erken evrelerde zordur. Laboratuvar testlerinin özgüllük ve duyarlılığı düşük olması nedeniyle klinik değerlendirme hatalara açıktır. Bu nedenle RA diğer akut ve kronik poliartrit yapan nedenlerden ayırt edilmelidir. Romatoid artrit ayırıcı tanısında çeşitli farklı durumlar düşünülmelidir. RA ayırıcı tanısında en sık düşünülmesi gereken hastalıklar; Bağ dokusu hastalıkları (özellikle SLE başta olmak üzere, vaskülitler, skleroderma, polimiyozit/dermatomyozit, polimyaljia romatika, mikst bağ dokusu hastalığı), seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriatik artrit, reiter sendromu), osteoartrit, erişkin still hastalığı, Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD), Gut, viral artritler (Hepatit B, rubella, HIV gibi) gösterilebilir. Bunlar dışında nadir de olsa akla gelmesi gereken fibromyalji, hipertrofik pulmoner osteoartropati, kronik yorgunluk sendromu, miksödem, sarkoidoz, akut romatizmal ateş, FMF, amiloid artropatisi, multisentrik retikülohistiositoz, hemofilik artropati, hemoglobinoz, hemokromatozis, glukokortikoid kesilme sendromu, hiperlipoproteinemiler, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da göz önünde bulundurulmalıdır (Ergin 2000, Behrens, Himsel et al. 2007).

### 2.1.8 Romatoid Artrit' te Klinik Seyir ve Prognoz

RA'nın klinik seyri değişkendir ve her hasta için farklılıklar göstermektedir (tablo 2.1.8.1) (2016 UpToDate).

**Tablo 2.1.8.1 Romatoid Artrit'in doğal seyri ve prognozu**

Hastaların % 70'inde ilk iki yıl içinde ellerde ve ayaklarda meydana gelen erozyonlar radyolojik olarak grafi ile saptanabilir
Hastalık kanıtları
İnfeksiyonlar Kardiyovasküler hastalıklar Lenfomalar
RA hastalarının yaşam süresi aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuna göre daha düşüktür.
Poliartiküler hastalık Sistemik ekstra artiküler tutulumlar Dirençli hastalık aktivitesi (yüksek sed., crp) Rf ve dolaşan immün komplekslerin pozitifliği HLA-DR ve "ortak zincir epitop" (özellikle biallellerde)

RA: rheumatoid arthritis; sed: sedimentasyon CRP: C-reactif protein; HLA: human leukocyte antigen.

Birçok hastada tutulan eklem sayısı ve tutulan eklem tipine bağlı olarak farklı derecelerde eklem bozuklukları ve fonksiyonel kısıtlılığın eşlik ettiği sürekli ve dalgalı seyirli hastalık aktivitesi görölmektedir. Örnek olarak, bazı hastalarda çoğunlukla küçük eklemler etkilenebilirken bazı hastalarda da büyük eklemler etkilenebilir. Hastalık dönem dönem remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Hastalarda eklemlerin birkaçı ya da hemen hemen tüm eklemleri etkilenebilir. Radyolojik açıdan hastalığın progresyonu özellikle hastalığın ilk 2 yılı içinde çok hızlıdır ve eklemde radyografik olarak tespit edilebilen erozyon % 70'lerde iken, sıklıkla 5 yıl içinde eklem hasarı tamamlanmış olur. Tedavisiz kalan hastaların çoğunda 10-20 yıl içinde sakatlığa yol ačan eklem hasarları ortaya çıkar. RA'da tanımlanmış olan kötü prognoz kriterleri şunlardır (tablo 2.1.8.2).

**Tablo 2.1.8.2. RA da Kötü prognoz kriterleri**

1-20'den fazla eklemdede devam eden inatçı enflamasyon
2-Yüksek romatoid faktör varlığı
3-Romatoid nodüllerin varlığı
4-Şiş eklem sayısının fazla olması
5-Eklemdede erozyonların var olması
6-İleri yaşta başlangıç
7-Sedimentasyon ve CRP yüksekliği
8-Eklemdede dışı tutulumun varlığı
9-Tanı anında kötü fonksiyonel durum
10-HLA-DRB1*0401 ya da -DRB1*0404 varlığı
11-Hastada eşlik eden başka hastalıkların varlığı
12-Düşük sosyoekonomik durum veya eğitim düzeyi
13-Ayak eklemlerinin tutulması
14-Diz, dirsek, omuz gibi büyük eklemlerin tutulması

Yapılan bazı çalışmalarda genç kadın ve IgA RF varlığı gibi faktörlerin de kötü prognoz ve eklem yıkım ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Öncel S 2002, Harris D.E 2006;). Bazı hastalarda hastalığın seyri sırasında spontan remisyon gelişebilir ve farklı sürelerle hastalar remisyonda kalabilir.

**RA' da Klinik Remisyon için;** 15 dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu, yorgunluk olmaması, eklem ağrısı olmaması, eklemdede hareketle hassasiyet ve ağrı olmaması, eklemlerde ve tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması, sedimentasyonun erkeklerde 20 mm/saat, kadınlarda 30 mm/saat'ten az olması gerekmektedir. En az 2 ay süreyle yukarıdaki kriterlerden en az 5 tanesi varsa hasta remisyonda kabul edilir (Østergaard and Ejbjerg 2004).

### **Hastalık Aktivitesi Ölçümleri Ve Fonksiyonel Değerlendirme**

Romatoid artrit, hastanın takibi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için hastalık aktivitesinin saptanması çok önemlidir. Hastalık aktivitesini ölçmek için klinik, laboratuvar ve radyolojik sonuçları içeren indeksler kullanılır.

### **Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması:**

Klinik olarak hastalık aktivitesi çoğunlukla şiş ve hassas eklem sayısı, sabah tutukluğunun süresi, hasta ve hekimin vizüel analog skala (VAS) üzerinde hastalık aktivitesinin global değerlendirilmesi ve eklem ağrısının VAS üzerinde yoğunluğu ile değerlendirilir. Bunlar dışında hastalık aktivitesini belirlemek için Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (The Clinical Disease Activity Score-CDAI), Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (The Simplified Disease Activity Index-SDAI), Ritchie Artiküler İndeksi ve DAS-28 (The Disease Activity Score-28) skalası gibi çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir.

### **DAS-28( Disease Activity Score 28):**

Eklemde ki duyarlılık, şiş eklem sayısı, sedimentasyon ya da crp ikisinden biri ve VAS üzerinden genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. VAS üzerinden genel sağlık değerlendirmesi yapılamadığı zaman üç veriyle de sonuç alınabilir. Toplam 28 eklem değerlendirmeye tutulur. Bu eklemler iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, tüm MKF eklemler, eldeki tüm PIF eklemler ve diz eklemleridir.

DAS-28 Skorunun yorumu:

DAS-28  $\leq$  3,2: düşük hastalık aktivitesi;

3,2<DAS-28< 5,1: orta hastalık aktivitesi;

DAS-28>5,1:yüksek düzeyde hastalık aktivitesi;

DAS-28<2,6 ise remisyonda kabul edilir (Pinals, Masi et al. 1981).

RA'da aktivitenin tespitinde fonksiyonel durum değerlendirmesi de kullanılabilir. Bunlardan bazıları ARA fonksiyonel sınıflandırma sistemi, Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi (Stanford Health Assessment Questionnaire-HAQ) ve SF-36'dır (T.).

### **Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması:**

RA'da hastalık aktivitesinin değerlendirmek için laboratuvarda sıklıkla CRP ve sedimentasyon kullanılmaktadır. Hangi parametrenin aktiviteyi daha iyi gösterdiği net değildir. Crp doku inflamasyonunu göstermede en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü iken, sedimentasyon inflamasyona yavaş cevap vermesi ve özgün olmamasına rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir ve klinik pratikte sıklıkla kullanılır (Pepys

1993, al. 2000). Trombositozun da aktif RA'da ortaya çıktığına ve trombosit sayısının hastalık aktivitesi ile doğru orantılı olduğuna ait yayınlarda vardır. Steroid tedavisi ile hastalık aktivitesi baskılanmış hastalarda trombosit sayısının normale dönmesi buna bir kanıttır (Emery and Luqmani 1993). İnflamasyonun derecesi ile eklemde hasarın ortaya çıkması arasında ilişki olsa da eklem hasarı, azalmış inflamatuvar aktiviteye rağmen ilerlemeye devam edebilir ve semptomu az ya da semptomsuz olan hastalarda bile erozyon gelişebilir (Hutchinson, Davis et al. 1976). Son zamanlardaki bazı çalışmalarda RA' lı hastalarda Anti CCP ve anti MCV antikor titrelerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve tedaviye yanıt izlemede kullanılabilecek iyi birer parametre olduğu vurgulanmaktadır (Vincent, Nogueira et al. 2005).(Goldbach-Mansky R 2000, Lindqvist, Eberhardt et al. 2005).

### **Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması:**

Eklem hasarı geçmişteki hastalık aktivitesinin bir sonucu olması sebebiyle ve yerleşmiş bulgular gerileyemeyeceği için konvansiyonel radyolojinin hastalık aktivitesini tespit etmede ki duyarlılığı düşüktür. Yapılan bazı çalışmalarda MR ve Doppler USG gibi sinoviyal dokuyu daha iyi görüntüleyebilen yöntemler hastalık aktivitesini değerlendirmekte ve tedaviye yanıtın izleminde daha faydalı olduğu belirlenmiştir (Müller-Ladner and Gay 2002, Goldring 2003, Breedveld, Weisman et al. 2006).

### **2.1.9 Romatoid Artrit Tedavisi**

RA'nın kesin bir tedavisi olmamasına rağmen uygun tedavilerle kontrol altında tutulabilen bir hastalıktır. RA tedavisinde amaç; kişinin normal fonksiyonel bağımsız bir yaşam sürdürmesidir. Romatoid artrit tedavisi sinoviti kontrol etmeye ve eklem hasarını önlemeye yöneliktir. Hastalığın özellikle ilk yıllarında hasar riski daha yüksek olduğu için erken tanı konulması ve tedavinin geciktirilmemesi çok önemlidir. Hastalık her hastada farklı seyrettiği hatta aynı hastada bile değişiklikler gösterdiği için hasta bazlı değerlendirilerek tedavi kişiselleştirilmelidir. Tedavi planlanırken aktif hastalık bulguları değerlendirilir, objektif aktivite parametreleri kullanılır, eklem tutulumları ve eklem dışı tutulumların da göz önünde bulundurulması gereklidir. Tedavide hangi ilaçların seçimi, tedaviye başlamadan önceki hastalık aktivitesinin şiddeti ve önceki terapötik müdahalelere hastanın tepkisi de dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Tedavinin ilk amacı olabildiğince hastayı erkenden remisyona sokmak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikler son 20 yıl içinde RA gelişiminde altta yatan mekanizmaların anlaşılmasını sağlayan çalışmalar sayesinde bulunmuştur (Quinn M A 2011). Tedavi planlanırken; hastalık süresi, hastalık aktivitesi, hastalığa eşlik eden diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalık süresi; ilk 6 ay erken RA, 6-24 ay orta derecede erken RA, 24 aydan uzun süreli hastalık uzun dönem hastalık olarak kabul edilir. Hastalık hafif, orta, şiddetli olarak dercelendirilir. Başlangıç tedavisi veya mevcut almakta olduğu tedaviye 6 aydan uzun süre yanıtsız hastalar devamlı aktif (persistan) kabul edilmelidir. Bu tip hastalarda kötü prognoz özellikleri sorgulanmalıdır. Bunlar; RF ve/veya anti-CCP pozitifliği, fonksiyonel kısıtlılık, radyolojik olarak tespit edilen kemik erozyonları, fazla sayıda eklem tutulumu, eklem dışı tutulum varlığı, HLA DR4 haplotip varlığıdır (Saag, Teng et al. 2008, Smolen JS 2010).

RA tanısı konulduktan sonra tedaviye vakit kaybetmeden hemen başlanmalıdır. İlk yıl belli aralıklarla ama daha sık takip edilmeli ve tedaviye uyum sağlanmalıdır. Kullanılan ilaçların tekinliği ve yan etkileri izlenmelidir. Hastalık aktivitesi kontrol altına alınmıyor ya da remisyon sağlanmıyorsa vakit kaybetmeden ilaç değişimine gidilmelidir. Tedavide farmakolojik tedaviler, nonfarmakolojik tedaviler ve bazı durumlarda cerrahi tedaviler yer alır. Nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi birlikte götürülmelidir.

#### **Hasta Eğitimi:**

Tanı konulduktan sonra tedavide ilk basamak hastanın bilgilendirilmesidir. Hastalık hakkında, düzenli takibe gelme ve tedavi hakkında hastanın bilgilendirilmesi tedavi başarısını

artırır. RA kronik bir hastalık olması nedeniyle sosyal desteğe ihtiyaç fazladır. Hem RA'nın kendisinin hem de kullanılan ilaçların sebep olabileceği obeziteye, osteoporoz, hiperlipidemiye ve kardiyovasküler hastalıklara yönelik beslenme önerilerinde bulunulmalıdır.

### **Nonfarmakolojik Tedavi:**

Kas gücünün korunması, gelişebilecek deformitelerin önlenmesi ve fonksiyonelliğin korunmasına katkıda bulunur (S 2011).

### **Egzersiz:**

Hastalık aktivitesine göre planlanır, aktif tutulan eklem istirahat amacıyla uygun pozisyonda atele alınabilir. Fakat uzun süreli hareketsizlik eklem hareket açıklığında kısıtlanmaya ve çevredeki kaslarda atrofiye neden olabilir. Günde 2 kez 3-4 tekrarlı pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri yaptırılıp, soğuk uygulanabilir. Hastalık kontrol altına alınıp remisyona girdikten sonra yüzeysel ısıtıcılar uygulanabilir. Aktif yardımcı egzersizler ve kontraktürleri açmaya yönelik hafif germe egzersizleri yapılabilir (S 2011).

### **İş uğraşı tedavisi:**

Hastanın günlük aktivitelerinde el fonksiyonlarının en iyi şekilde kullanabilmesi ve el fonksiyonlarını geliştirmesi amaçlanır.

### **Hidroterapi-Balneoterapi:**

Yaygın kontraktürleri olanlarda, eklem hareketlerini gerçekleştirmeye yardımcı olur, ancak bu tedavini uygulanabilmesi için hastanın remisyon kriterlerini karşılaması, en az 3 ay süreyle inaktif dönemde olması gerekir (S 2011).

### **Farmakolojik Tedavi:**

RA'da ilaç tedavisi 4 temel grupta ele alınabilir:

1. Ağrı Kesiciler ve Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar
2. Kortikosteroidler
3. Biyolojik dışı DMARD'lardan günümüzde temel olarak 4 tanesi öne çıkmaktadır:

A. Metotreksat (MTX)

B. Sulfasalazin (SSZ)

C. Hidroksiklokin (HQ)

D. Leflunomid (LEF)

4. Biyolojik DMARD'lar:

a. Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (anti-Tnf  $\alpha$ ) (İnfliksımab, Adalimumab, Etanersept, Golimumab, Sertolizumab pegol)

b. CTLA4-Ig (Abatacept)

c. Anti-CD20; B hücresi inhibitörü (Rituksımab)

d. IL-1 inhibitörü (Anakinra)

e. İnterlökin (IL) -6 inhibitörü (Tosilizumab)

### **1) Nonsteroidal Anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):**

Nsaii membrana bağılı araşidonik asitin metabolik ürünlerinin sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Analjezik, anti-piretik ve anti-inflamatuvar etkileri vardır. Bu özellikleri sebebiyle birçok romatizmal hastalıkta kullanılırlar. RA hastalığında ilk başvuru ilaçlarıdır. Hastalığın semptomlarını azaltıklarından erken tanı konmasını geciktirebilirler. Sıklıkla uzamış sabah tutukluğunu azaltmak için, kullanımı da kolay olduğu için uzun etkili preparatlar tercih edilir (Quinn M A 2011). Fakat RA'nın progresyonunu yavaşlatmada NSAİİ'ler çok ufak bir rol alır, kesinlikle RA için tek başlarına kullanılmamalıdır (Giles J T and Hoechberg MC 2011). NSAİİ'ler, prostoglandinlerin salınımını inhibe ettikleri için birçok sistemde yan etkilere sebep olurlar. En sık gastrointestinal sistem üzerine yan etkileri vardır. Tok karna alınması gis semptomlarını azaltabilir. Gastrik yan etkinin azaltılması için COX-2 selektif NSAİİ kullanılmış, fakat bu ilaçlar da kardiyovasküler riski arttırmaktadır. Proton pompa inhibitörü kullanılması, klinik olarak yan etki insidansında belirgin azalmaya yol açar. Aynı zamanda NSAİİ'nin nefrotoksik etkileri nedeniyle bu ilaçları kullanan hastalarda renal fonksiyonlar takip edilmelidir (S 2011).

### **2) Glukokortikoidler:**

Glukokortikoidler anti-allerjik, anti-inflamatuvar, immünsüpresif etkileri sebebiyle dünyada en sık kullanılan ilaçlardır. RA tedavisinde glukokortikoidler inflamasyonu süratle azaltıkları için tedavide önemli yerleri vardır. DMARD'ların etkileri geç dönemde ortaya çıktığı için bu dönemde inflamasyonu baskılayıp kontrol altına almak için kullanılırlar. DMARD'ların etkileri ortaya çıkmaya başladığında glukokortikoidlerin dozu azaltılır ve yavaş bir şekilde kesilir. Buna köprüleme denir. Ayrıca hastalığın aktif olduğu dönemlerde kullanılabilir (Ö. 2012). Tedavi planlanırken, tedavi edici ve inflamasyonu baskılayıcı

minimum doz ile başlanmalıdır. Hastalık remisyona sokulduğunda GK dozları yavaşça azaltılır. Semptomların arttığı doz bulunur. Bu şekilde hastaya fayda sağlayacak minimum doz bulunmuş olur. Glukokortikoidler yavaşça kesilirken, hastalık reaktive olabilir ve adrenal yetmezlik tablosu izlenebilir. Diffüz kas ağrıları, kemik ve eklem ağrıları, anoreksi, kilo kaybı, baş ağrısı, bulantı, ateş gibi psödoromatizma semptomları ortaya çıkabilir. Uzun süreli yüksek doz kullananlarda ilaç aniden kesilmemelidir. İlacın günlük dozu basamaklı bir şekilde ve her bir basamakta 3-7 gün kalınarak uzun sürede azaltılmalı ve sonrasında kesilmelidir (G. 2012). Glukokortikoidlerin birçok sistem üzerine yan etkileri vardır ve bunlar doz bağımlıdır. Bunlar arasında hipertansiyon, kilo artışı, osteoporoz, diyabet, arterioskleroz, katarakt sayılabilir. Yan etkileri azaltmak için, glukokortikoid ilaçlar sabah erken saatlerde alınmalıdır. Çünkü ACTH salgısı günün erken saatlerinde en yüksek değerlerdedir, ilaçların, ACTH salgısı üzerinde negatif feed back inhibitör etkilerinin derecesi de gün içi ritim gösterir. Bu şekilde ACTH sentezini en az derecede inhibe ederler (SO. 2005). Glukokortikoidler, sekonder osteoporozun en sık nedenidir. Tüm yaşlarda görülebilir. Kemik kaybı özellikle tedavinin ilk 6-12 ayında en fazladır. Trabeküler kemik daha çok etkilenir. GK tedavisi başlamadan önce dansitometrik incelemeler yapılmalıdır. Daha yüksek t skorlarında dahi kırıklar izlenebilir (-1,5 gibi ). Prednizolon 7.5 mg ve üstü değerlerde uzun süreli oral tedavi kalça ve vertebra kırık riskini arttırmaktadır. Kemik kaybının önlemek için kalsiyum, D vitamini, bifosfonatlar verilebilir (Kayaalp 2005).

### **3)BİYOLOJİK DIŞI DMARD'LAR**

RA tedavisinde son 30 yılda hastalığın patogeneze yönelik yapılan birçok çalışmanın sonucunda, sinovitin oluşum ve gelişiminde rol oynadığı düşünülen bazı mediatörlere yönelik yeni tedavi ajanları bulunmuştur (Genovese M C 2006). American College of Romatology (ACR) kılavuzuna göre bütün RA'lı hastalar DMARD tedavisine adaydır. İlk olarak seçilen DMARD sıklıkla metotreksattır (MTX). MTX diğer DMARD'lar ile 2'li-3'lü kombine edilebilir (Oliver and CLAIR 2008). RA tedavisinde en sık kullanılan yöntem step-up arttırma yöntemidir. Step-up yöntemi, sinovit kontrol altına almak amacıyla tedavinin kademeli olarak arttırılmasıdır. Bir DMARD ile tedaviye başlanır, yetersiz yanıt durumunda ikinci DMARD eklenir. Çoğu kombinasyonda MTX bulunur, fakat MTX'e bağlı yan etki yada klinik olarak yetersiz yanıt olması durumunda MTX kesilebilir. Bu yöntemde hastaya gereğinden fazla DMARD verilmemiş olur fakat hastalığın kontrol altına alınması uzun süre alabilir, bu süre içinde de eklem hasarı gelişebilir (Oliver and CLAIR 2008, Giles J T and Hoechberg MC 2011). Diğer bir tedavi yöntemi indüksiyon yöntemidir. Birden fazla DMARD kombinasyon

olarak başlanır ve hastalık kontrol altına alınca DMARD'lar azaltılır. İdame olarak monoterapi verilir. Bu yöntemin avantajı hastalığın süratle kontrol altına alınmasıdır. Dezavantajı ise daha az DMARD ile kontrol altına alınabilecek bir hastaya gereğinden fazla ilaç verilmesidir, ayrıca herhangi bir ilaca bağlı yan etki çıktığında, hangi ilaca bağlı olduğu bilinemez (Oliver and CLAIR 2008, Giles J T and Hoechberg MC 2011).

### **Metotreksat:**

Pürin yolağını inhibe ederek etki gösterir. RA'da tek başına ya da diğer DMARD'lar ile kombine edilerek kullanılabilir. Erozyon gelişimini önlediği belirtilmiştir. Sıklıkla haftada bir gün oral ya da subkutan kullanılabilir, subkutan formu daha çok gastrik yan etkisi ortaya çıkan hastalarda kullanılır. Başlangıç doz 7.5-15 mg'dır, 25 mg'a kadar doz arttırılabilir (Keystone E 2011;, Ö. 2012). MTX başlanacak hastalarda tam kan sayımı, alkalemi fosfataz, albümin, bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST),hepatit B ve C serolojik çalışmalar, serum kreatinin testlerine bakılmalıdır. 4-8 hafta aralıklarla AST, ALT albumin değerleri izlenmelidir (Battistone M J 2011;).

Metotreksata bağlı; bulantı, hepatotoksisite, kemik iliği supresyonu, pnömonitis gibi yan etkiler görülebilir. Pnömonitis bir hipersensivite reaksiyonudur. Pnömonitis dışında diğer yan etkiler doz ayarlamasına cevap verir ve folik asit kullanımı ile azalır kaybolabilir (Ö. 2012). MTX' in kesin kontraendikasyonları; alkol kötüye kullanımı, aktif karaciğer hastalıkları (kronik hepatit B ve C infeksiyonları), hamilelik ve emzirme dönemleridir (Giles J T and Hoechberg MC 2011). Böbrek yetmezliği kısmi kontraendikedir. Metotreksat teratojen olduğu için gebelikte kullanılmamalıdır. Kadınlara bu açıdan mutlaka bilgi verilmeli ve uygun kontrasepsiyon önerilmelidir. Gebe kalmadan en az bir menstrüal siklus öncesinde ilacın kesilmesi önerilmelidir. Yeterli çalışma olmadığı için emziren annelere önerilmemektedir (Battistone M J 2011;).

### **b.Antimalaryaller:**

Radyografik olarak progresyonu azalttığı gösterilememiştir. Hidroksiklorokin standart dozu 400 mg'dır. Şiddetli hastalıkta ise sulfasalazin ve metotreksat ile kombine edilebilir. Kombine edildiğinde hidroksiklorokin sinerjistik etkisinin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yan etkileri; depigmentasyon, bulantı, abdominal rahatsızlık, diyare, döküntü, görme bulanıklığı, nadiren retinopati, kulak çınlaması, baş ağrısı, miyopati, fetal anomali riskidir. Nadir ama ciddi bir komplikasyonu retinal toksisitedir. Hidroksiklorokin başlanan

hastalarda başlangıçta göz muayenesi yapılmalıdır. Retinal toksisite ilacın kullanımından 5-7 yıl sonra veya 1000g toplam doz sonrası artar (Ö. 2012).

### **c.Sulfasalazin:**

Etkisinin hidrosiklorokinden üstün, leflunomide benzer olduğu bulunmuştur. İlaç etkileşimi azdır. Kadınlar kullanımı güvenli iken erkeklerde ise reversible sperm sayısında azalmaya neden olabilir. Radyolojik hasarın progresyonunu engeller. En sık görülen yan etkileri bulantı ve iştahsızlık iken buna zamanla tolerans gelişebilir. Bunun dışında diğer yan etkileri: makülopapüler döküntüler, mukokütanöz reaksiyonlar, diyare,ürtiker, fotosensivite, Steven-Johnson sendromu, baş ağrısı, uyku bozuklukları, Toksik Epidermal Nekroliz, irritabilite, anksiyete, solunum toksisitesi, hematolojik toksisite, hepatik toksisite, spermatogeneze reversible sperm sayı ve morfolojisi değişiklikleridir. Gastrointestinal yan etkiyi azaltmak için doz yavaşça arttırılmalı ve haftada 0.5 gr arttırılarak, optimal doz 2-2,5 grama çıkarılır. İdrar, ter, gözyaşı turuncuya boyanabilir. Öncesinde tam kan sayımı, üre elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, ANA, G6PD bakılmalıdır. Takiplerde ise tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir (Capell H A 2011;).

### **d.Leflunomid:**

Pirimidin yolağını inhibe ederek etki gösterir. Yapılan çalışmalarda Leflunomid'in tek başına kullanımının, RA üzerindeki etkisi, placebodan üstünken, sülfasalazin ve orta doz metotreksat tedavisinin etkinliğine benzer olduğu gösterilmiştir. Radyolojik ilerlemeyi daimi olarak azaltır. Tedaviye başlamadan önce lökosit sayısı, trombosit sayısı, ALT, AST'yi içeren karaciğer fonksiyon testleri bakılmalı ve ilk aşamada 2 haftada bir daha sonra 8 haftada bir bu testler tekrarlanmalıdır. Metotreksat ve leflunomid kombinasyonu genellikle iyi tolere edilmekle birlikte, hastaların bir çoğunda karaciğer enzimlerinde yükselmeler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle kombinasyon tedavisi alanlarda karaciğer enzimlerinin takibi önerilir. En sık yan etkisi; bulantı, kusma, diyare, dispepsi, ve karın ağrısı şeklinde GIS semptomlarıdır. Santral sinir sistemi(SSS) üzerindeki yan etkileri hafif orta düzeyde olan baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi gibi yan etkilerdir ve bu etkiler ilacın bırakılmasına yol açmazlar. Leflunomid kardiyovasküler sistemde hipertansiyonu olan hastalarda tansiyon yükselmelerine yol açar. Tedavinin başlamasından 6 ay sonra periferik nöropati ortaya çıkabilir ve distal aksonal, sensoriyel veya sensorimotor polinöropati şeklindedir. Genellikle ilaç bırakıldıktan 30 gün sonra düzelir. Orta ve ileri böbrek yetmezliğinde kontraindikedir. Çocuk sahibi olmak isteyenlerde, hamilelerde, emzirenlerde kullanılmamalıdır. Leflunomid

kesildikten yaklaşık 2 yıl sonra metabolitinin klirensi minimal teratojenik risk düzeyi; 0,02 mg/l düzeyinin altına inmektedir. 2 yıl arındırma döneminden önce gebe kalmak isteyenlerde kolestramin veya aktif kömür uygulaması ile bu süre kısaltılabilir (Keystone E 2011;).

#### **e. Diğer İlaçlar:**

D-penisilamin, azatiopirin, altın tuzları, siklosporin, klorambusil, siklofosfamid, mikofenolat mefetil, takrolimus, sirolimus Ra tedavisinde kullanılabilen diğer ilaçlardır (Furst D E 2011;).

#### **4) Biyolojik Ajanlar:**

RA'da denge proinflamatuvar sitokinler lehinedir. Bu nedenle sitokinleri baskılayacak tedaviler son zamanlarda tedavi seçenekleri arasındadır. TNF alfa en önemli proinflamatuvar sitokindir. TNF alfa'yı bloke eden biyolojik ajanların yanında IL-1 ve B hücre inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca RA patogenezi aydınlandıkça birçok yeni biyolojik ajan tedavide kullanılacaktır (S 2011).

##### **a. Tümör Nekroz Faktör (TNF) İnhibitörleri:**

TNF inhibitörleri hastalığın semptom ve bulgularını azaltır, radyolojik olarak eklem hasarının progresyonunu geciktirir, etkileri 2 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıkar. TNF inhibitörleri; adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab ve sertolizumabdır (Ö. 2012). Bir TNF inhibitörünün diğer bir TNF inhibitörüne üstünlüğü yoktur (Giles J T and Hoechberg MC 2011).

**İnfliksimab;** RA tedavisinde kullanılan ilk anti TNF ajanıdır. Monoklonal bir anti-TNF antikoruudur. RA tedavisinde 0. 2. ve 6. haftayı takiben 8 haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde 2 saatte uygulanır. İnfliksimab, metotreksat ile birlikte kullanılmalıdır(Cush J 2011).

**Etanercept;** solubl reseptör füzyon proteinidir. Metotreksat ile beraber veya tek başına monoterapi şeklinde uygulanabilir. Haftada bir kez 50 mg veya iki kez 25 mg subkutan olarak kullanılır (Ö. 2012).

**Adalimumab;** rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. İnsan monoklonal antikoruudur. Metotreksat ile beraber veya monoterapi olarak kullanılabilir. Her iki haftada 40 mg, subkutan olarak uygulanır (Ö. 2012).

**Golimumab**; insan kökenli bir TNF spesifik Ig G1 monoklonal antikordur. Golimumab MTX ile beraber kullanılmaktadır. RA'lı hastalarda 50 mg aylık subkutan yolla kullanılmaktadır (Akar S 2012).

**Sertolizumab**; rekombinant insan immunglobulini Fab parçası ile PEG bileşiminden oluşur. Bakteride üretilen tek anti-TNF ajandır. MTX ile birlikte veya monoterapi olarak kullanılır. 0. 2. 4. haftalarda 400 mg ardından 2 haftada bir 200 mg subkutan uygulanır (Akar S 2012).

Anti TNF tedavisinin güvenilirliği ile ilgili yapılan çalışmalarda en sık görülen yan etkiler belirlenmiştir. İnfüzyon reaksiyonları en sık ortaya çıkan reaksiyonlardır. İnfliksımab infüzyonu sırasında veya infüzyondan sonraki 2 saat içinde görülebilir. Başağrısı, kusma, döküntü, kızarıklık ürtiker, kaşıntı, ateş, taşikardi, soğuk terleme, dispne sık görülen yan etkilerdir. TNF inhibitörleri kullanımı ile lupus benzeri döküntü, ürtiker, follikülit, yeni başlangıçlı psöriyazis, hipersensivite vaskülit, palpabl purpura, pernio, fırsatçı deri infeksiyonları ve büllöz lezyonlar görülebilmektedir (Cush J 2011).

### **Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneğinin (Raed) Güvenli Anti-Tnf Kullanımı Kılavuzu**

1. Anti-TNF tedaviler aktif TB hastalığı olan hastalara, TB tedavisi bitene kadar kesinlikle verilemez.
2. Anti-TNF tedavisi başlanması düşünülen her hastada anamnez, akciğer grafisi ve TDT ile latent TB varlığı araştırılmalı ve dışlanmalıdır. Aktif TB hastalığı kuşkusu varsa, en az üç kez balgamda veya mide suyunda basil aranmalı ve Göğüs hastalıkları ve TB uzmanı bir hekimden konsültasyon istenmelidir. Kuşkulu olgularda, akciğer dışı TB olasılığı gözardı edilmemelidir.
3. Eğer akciğer grafisinde üst loblarda geçirilmiş TB ile ilişkili fibrotik/kalsifik lezyonlar yoksa, geçtiğimiz 1 yıl içinde TB'li bir hasta ile yakın temas öyküsü bulunmuyorsa ve TDT negatif (1-4 mm) ise, bu durumda öncelikle tekrar TDT yapılması önerilir. Tekrarlanan TDT yine 1-4 mm çıkarsa, bu hastalara koruyucu tedavi gerekli değildir. Bununla beraber, hastayı izleyen hekim, belirlediği risk durumuna göre, risk/yarar oranını gözetererek koruyucu tedavi başlama kararı verebilir.
4. Aşağıdaki koşullarda, 9 ay boyunca INH ile TB koruyucu tedavisi önerilir:

- a. Akciğer grafisi normal olmasına karşın, TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan hastalar
- b. Akciğer grafisinde kuşkulu fibrotik/kalsifik lezyonlar ve/veya TDT pozitifliği (5 mm veya üzeri) olan, ancak aktif TB hastalığı dışlanmış hastalar
- c. Geçtiğimiz 1 yıl içinde aktif TB'li bir hastayla yakın temas içinde bulunanlar
- d. TB açısından yüksek riskli sağlık personeli olanlar

Bu mutlak endikasyonlar dışında, hem ilk TDT, hem de tekrar TDT sıfır mm olan hastalarda, izleyen hekimin tercihi göre, kar/zarar oranını gözetererek hastaya koruyucu tedavi verilebilir.

Anti-Tnf'lerin kullanımına bağlı oluşabilecek komplikasyonlar ve artmış riskler şunlardır: tüberküloz, enfeksiyonlar, neoplazi ve lenfoma gibi maligniteler, otoimmün hadiseler, demiyelizan sendromlar, konjestif kalp yetmezliği(kky), sitopeniler, hepatotoksisitedir . Hasta izleminde her 3 ayda bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerine kesinlikle bakılmalıdır. Hasta mevcut artmış riskler ve komorbiditeler açısından dikkatle değerlendirilmelidir (Giles J T and Hoehberg MC 2011).

#### **b. Abatasept:**

TNF inhibitörleriyle tedavide istenilen başarı elde edilemezse abatasept veya rituksimab gibi yeni biyolojik ajanlara geçiş yapılabilmektedir (Ö. 2012). Abatasept, antijen sunan hücrelerdeki CD80 ve CD86 reseptörlerine bağlanarak bu reseptörlerin T hücre üzerindeki CD 28 reseptörü ile etkileşimini engeller. Sonuçta T hücre aktivasyonunu inhibe ederler. 60 kg'dan az hastalarda 500 mg, 60-100 kg arasındaki hastalarda 750 mg, 100 kg'ın üstünde ise 1000 mg verilir. 0. 2. 4. haftalarda ve takip eden her 4 haftada bir intravenöz yolla verilir. Yan etkileri arasında latent TB'nin aktivasyonu, enfeksiyon riski, artmış malignite riski gibi anti-tnf lerde görülen yan etkilere benzerdir.

#### **c. Rituksimab:**

B hücre üzerindeki CD 20 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Rituksimab 1000 mg dozda 0.ve 2. hafta infüzyonla verilir, 6 ayda bir tekrarlanır. İnfüzyondan önce 100 mg metilprednizolon intravenöz yolla verilir. Rituksimab'a bağlı, infüzyon sırasında görülebilen reaksiyonlar, hepatit, ciddi enfeksiyon riskinde artış, cilt döküntüleri, progresif multifokal lökoensefalopati gelişebilen yan etkilidir (Ö. 2012).

**d. Anakinra:**

İnsan rekombinant anti-IL-1 reseptör antagonistidir. Monoterapi olarak veya diğer DMARD'lar ile kombine bir şekilde kullanılabilir. Günlük 100 mg subkutan enjeksiyon olarak uygulanan anakinranın hastalıktaki semptom ve bulgular üzerine etkileri olmuş, ancak klinik etkinliği TNF inhibitörlerinden daha az bulunmuştur. Ancak dirençli bazı hastalar ile konjestif kalp yetmezliği ve multipl sklerozis gibi TNF inhibitörlerine karşı kontrendikasyonu olan hastalarda alternatif bir seçenek olabilir (Giles J T and Hoehberg MC 2011).

**e. Tosilizumab:**

IL-6 reseptörünü bloke eder. RA tedavisinde 4 haftada bir 8 mg/kg intravenöz infüzyon ile verilir. Subkutan formu da bulunmaktadır (S. 2012;).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı polikliniği ve servisinde tetkik ve tedavisi devam eden hastalardan, Aralık 2014 - Aralık 2015 tarihleri arasında takibe gelen, 23-75 yaş arası 35'i kadın 44 hasta dahil edildi. En az altı ay ve üzerinde RA tanısı olan 18 yaşından büyük hastaların dosyaları, laboratuvar sonuçları tarandı ve artrit atağı geçirdiğini söylediği eklemlerin direkt grafileri çekildi. Hastaların poliklinik kontrollerinde yaş, cinsiyet, telefon no, semptomların başladığı yaş, hastalık tanısını aldığı yaş, daha önce ve şu an kullandığı ilaçlar ile varsa ek hastalıkları öğrenildi. Hastalara atak, eklemde şişlik ısı artışı hassasiyet ya da ağrı olarak tariflendi. DAS-28'deki bütün eklemler ile birlikte bilateral ayak bileği ve metatarsofalangeal eklemler dahil toplam 32 eklemdeki ataklar sorgulandı. Hastaların eklem tutulum bilgileri hasta formuna işlendi (ek-1). Bu formda tutulan eklemlerdeki atak sayısı her eklem grubu için dörde ayrıldı ve atak hiç yok, <5'ten az atak, 5-10 arası atak ve >10'dan fazla atak şeklinde gruplandırıldı. Aynı zamanda en çok ve en az tutulan eklemler de bu formda yer aldı. Hastaya bu sorular ilk olarak poliklinik muayenesi sırasında ve 3 ay sonrada kontrolde yüzyüze bir şekilde soruldu ve forma işaretlendi. Hastaların 3 ay sonraki kontrolde verdikleri cevapları önceki forma bakılmadan ayrı formlara işaretlendi ve en son bunlar veri girişi sırasında karşılaştırıldı. Burada 3 ay sonra tekrar sorulmasında ki amaç hastaların kendi içinde ki tutarlılığını göstermek içindi. Aynı zamanda hastanın DAS-28 skoru başvuru sırasında hesaplandı ve muayene sırasında bakılan sedim, crp ve RF değerleri kaydedildi. Yine hastanın atak geçirdiğini söylediği eklemler ile ilgili direkt grafileri çekildi. Atak geçirdiğini söylediği eklemlerin grafileri ile birlikte hastanın atak geçirmediği eklemlerle ilgili sistemde kayıtlı direkt grafileri karıştırılarak isim belirtilmeden numara verilerek kör bir şekilde bir romatoloji uzmanı tarafından erozyon açısından değerlendirildi. Üç ay sonra da aynı romatoloji uzmanı tarafından hasta numaraları değiştirilerek karmaşık sırayla aynı direkt grafiler erozyon açısından tekrar değerlendirildi ve kaydedildi. Buradaki amaç romatoloji uzmanının kendi içindeki tutarlılığını ve tecrübesini anlamak ve karşılaştırmaktır. Ayrıca hastalara, ilk değerlendirilmelerinden 3 ay sonra rutin yapılan poliklinik kontrolünde atak sayısı, az ve çok tutulan eklem gibi ilk muayenede sorulan aynı soruların tekrar sorulmasındaki amaç hastaların kendi içindeki tutarlılığının belirlenmesidir. Böylece tutulan eklemdeki atak sayısı ile erezyon arasında ilişki olup olmadığı incelenecektir. Hastalık aktivite skoru olan DAS28 hesaplandı (ek-2). Hastaların anket için yazılı ve sözlü onamı alındı. Gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Kesitsel bir çalışma

şeklinde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce, Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 12.02.2016 tarihli **2016/432** karar sayılı onayı alındı.

**Dahil Edilme Kriterleri:**

18-75 yaş arasında olan en az 6 ay ve üzerinde RA tanısı ile takipli kadın ve erkek hastalar alındı.

**Dışlama Kriterleri:**

18 yaşından küçük

75 yaşından büyük hastalar

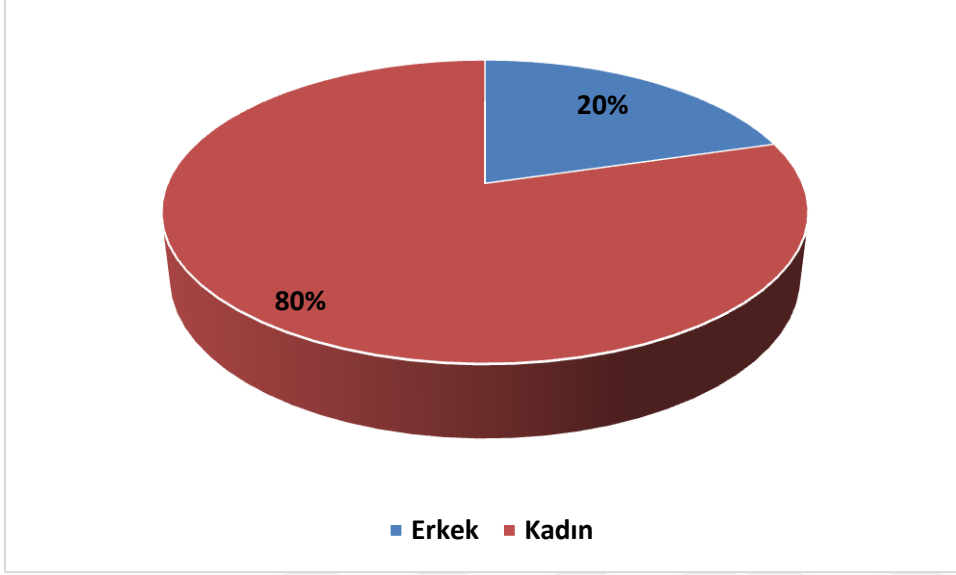
Gebe olanlar

**İstatistiksel Analiz:**

Hasta grubuna ait değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri hesaplandı. Kategorik veriler frekans ve yüzde oranı, oransal ölçekli değişkenler ise ortalama±SS şeklinde tablolar yardımıyla sunuldu. Grup karşılaştırmaları için bağımsız örneklem Student t-testi tercih edildi. Bağımsız kategorik veriler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltilmeli Exact Ki-kare, bağımlı verilerin değerlendirilmesindeki değişimini görmek için McNemar testi kullanıldı. Bazı sonuçlar ilgili grafikler ile görselleştirildi. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

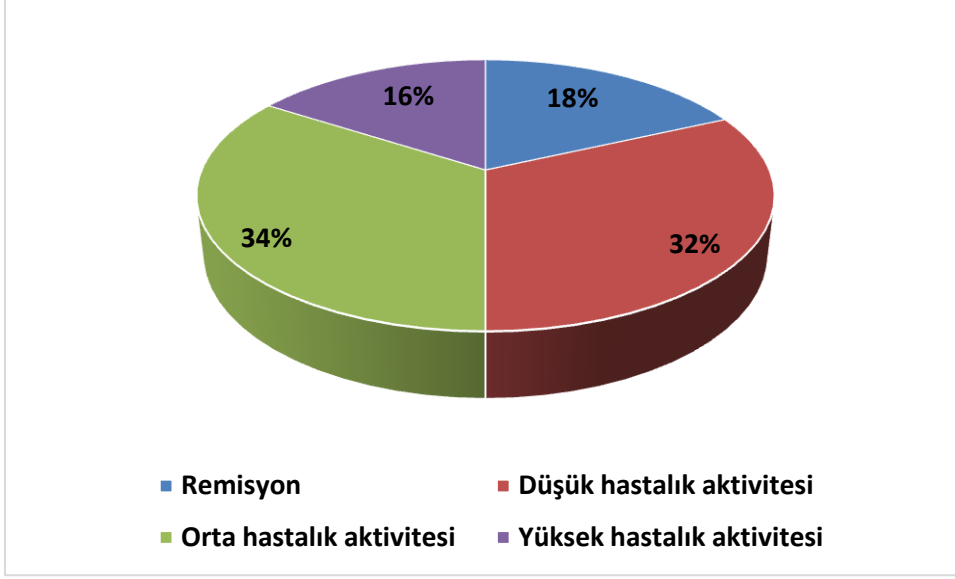
#### 4-BULGULAR

Çalışmaya (%80; n=35) kadın olan toplam 44 hasta alındı (Şekil 4.1). Hastaların yaş ortalamaları 55'di. Erkeklerin yaş ortalaması (56,33±12,20) iken kadınların ise (55,31±12,09) şeklindeydi.



**Şekil 4.1 Hastaların cinsiyet oranları**

Ortalama semptom başlama yaşı erkeklerde 45, kadınlarda 42 idi. Hastalarda semptomların başlama yaşı ile tanı konulan yaş arasında ortalama 3,5 yıllık bir fark tespit edildi. Komorbiditeler incelendiğinde hastaların toplamda %50'sinde (n:22) en az bir komorbid hastalık vardı. Bunların %22,7'sinde (n=10) DM, %29,5'inde ise (n=13) HT vardı (Şekil 3 ve 4). KBY dört, astım ise üç hastada görüldü. Hastaların başvuru anındaki DAS-28 skorları hesaplandığında %32 düşük, %34 orta, %16 oranında yüksek hastalık aktivitesine sahip iken, %18 oranında ise remisyon durumu dikkate çarptı (Şekil 4.2).



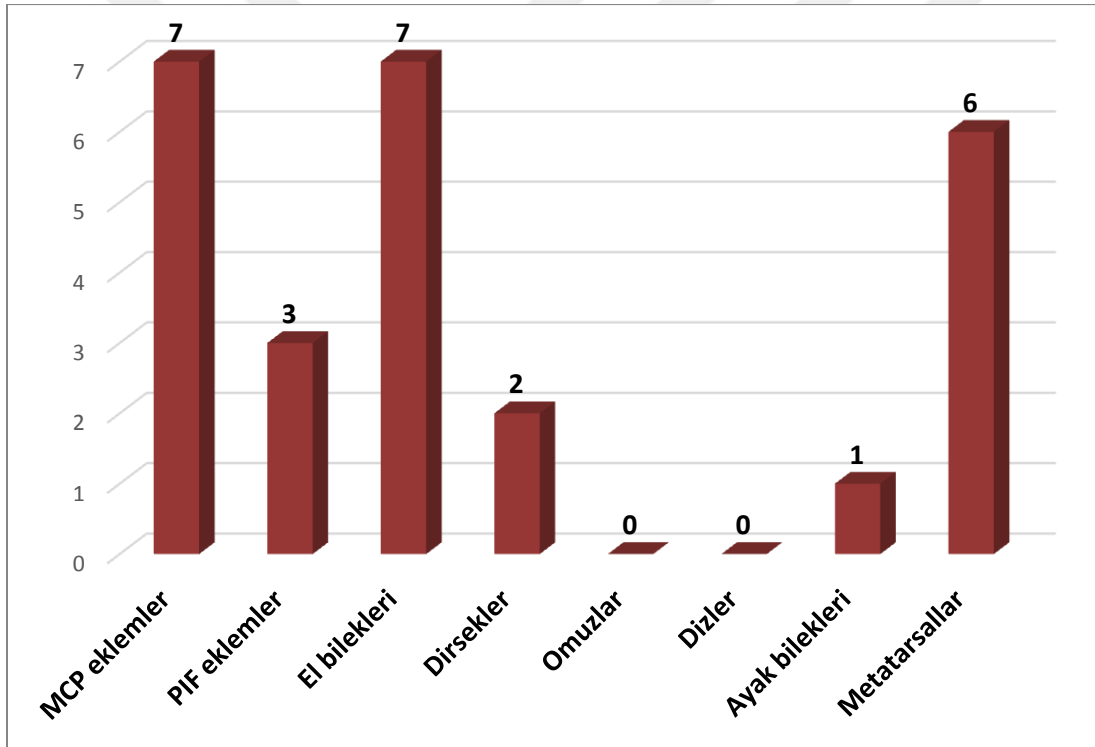
**Şekil 4.2 Hastaların başvuru anındaki DAS-28 skorlama sonuçları oranı**

Hastaların şüana kadar kullandığı tüm ilaçlar içerisinde en yüksek kullanım oranının (%68,2; n=30) metotrexat'a ait olduğu görüldü. Bunu %54,5 (n=24) oran ile hidrosiklorokin izledi. Sulfosalazin ve leflunomid kullanan hasta oranları birbirine eşitti %45,5 (n:20). Biyolojik ajanlar sorgulandığında ise ikişer hastada İnfliksımab, Adalimumab, Abatasept ve Rituksımab kullanıldığı görüldü. Yalnızca bir hastada Golimubab kullanılmıştı. Toplamda biyolojik ilaç kullanan hastalar %20,5 (n:9) kişiydi. Tüm bu kullanılan ilaçlara rağmen hastalar sıklıkla tek ilaç kullanımından ziyade DMARD'ları kombinasyon şeklinde almakta idi. Erkeklerin RF değeri 77 çıkarken bu değer kadınlarda 215 idi. Ancak aradaki fark anlamlı bulunmadı. Çünkü RF değerlerinin dağılımı normal değildi ve standart sapması oldukça yüksekti. Sedimantasyon ortalaması erkeklerde daha yüksek (20,0 mm/sa) iken kadınlarda 18,3 mm/sa idi. Buna karşın CRP değeri kadınlarda daha yüksek ortalamaya sahipti (9,62). Gerek kategorik gerekse sayısal demografik özelliklerin cinsiyetlere göre farklılık göstermediği izlendi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1 Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri**

Değişkenler	Kategoriler	N (%)	Değişkenler		Ortalama±SS (Medyan, min, maks)
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	9 (20,5)	Yaş	<i>Erkek</i>	56,33±12,20 (59,36,73)
	<i>Kadın</i>	35 (79,5)		<i>Kadın</i>	55,31±12,09 (55,23,75)
DM	<i>Var</i>	10 (22,7)	Tanı yaşı	<i>Genel</i>	55,52±11,98 (55,23,75)
	<i>Yok</i>	34 (77,3)		<i>Erkek</i>	48,67±13,12 (50,28,70)
HT	<i>Var</i>	13 (29,5)		<i>Kadın</i>	45,97±14,45 (47,13,73)
	<i>Yok</i>	31 (70,5)		<i>Genel</i>	46,52±14,08 (49,13,73)
KBY	<i>Var</i>	4 (9,1)	Semptom başlama yaşı	<i>Erkek</i>	45,00±12,88 (46,25,70)
	<i>Yok</i>	40 (90,9)		<i>Kadın</i>	42,86±15,78 (45,9,72)
Astım	<i>Var</i>	3 (6,8)		<i>Genel</i>	43,30±15,11 (45,9,72)
	<i>Yok</i>	41 (93,2)		RF (p=0,775)	<i>Erkek</i>
DAS-28	<i>Remisyon</i>	8 (18,2)			<i>Kadın</i>
	<i>Düşük aktivite</i>	14 (31,8)		Sedimentasyon (p=314)	<i>Genel</i>
Hidrosiklorokin	<i>Orta aktivite</i>	15 (34,1)			<i>Erkek</i>
	<i>Yüksek aktivite</i>	7 (15,9)		<i>Kadın</i>	18,34±15,06
Metotrexat	<i>Var</i>	24 (54,5)	CRP (p=710)	<i>Genel</i>	18,68±17,30
	<i>Yok</i>	20 (45,5)		<i>Erkek</i>	6,55±8,26
Sulfosalazin	<i>Var</i>	30 (68,2)	Yaş farkı	<i>Kadın</i>	9,62±11,68
	<i>Yok</i>	14 (31,8)		<i>Genel</i>	8,99±11,05
Leflunomid	<i>Var</i>	20 (45,5)		<i>Erkek</i>	3,67±4,12 (3,0,12)
	<i>Yok</i>	24 (54,5)		<i>Kadın</i>	3,11±4,68 (1,0,20)
Diğer tedavi	<i>Var</i>	20 (45,5)		<i>Genel</i>	3,23±4,53 (1,0,20)
	<i>Yok</i>	24 (54,5)		Biyolojik ajan	<i>Yok</i>
Biyolojik ajan	<i>Yok</i>	42 (95,5)			<i>İnfliksımab</i>
	<i>Azatiopürin</i>	2 (4,5)		<i>Adalimumab</i>	2 (4,5)
	<i>Yok</i>	35 (79,5)		<i>Golimumab</i>	1 (2,3)
	<i>İnfliksımab</i>	2 (4,5)		<i>Abatasept</i>	2 (4,5)
	<i>Adalimumab</i>	2 (4,5)		<i>Ritüksımab</i>	2 (4,5)
	<i>Golimumab</i>	1 (2,3)			

Hastalardan alınan bilgilere göre en sık şişen eklemlerin oransal olarak el bileği, PIF eklemleri ve ayak bileği olduğu, en az şişen eklemlerin ise omuz eklemleri ile dirsek eklemleri olduğu bilgisi elde edildi. Genel olarak klinisyen tarafından hastaların %36,4'ünde (n=16) erozyon tespit edilirken, %63,6'sında (n=28) erozyon olmadığı görüldü. Erozyon tespit edilen hastalardan 14'ü kadın ve 2'si erkek idi. Sağ ve sol omuz, sağ ve sol diz ve sol ayak bileği eklemlerinde erozyon tespit edilmedi. En yüksek erozyon oranı (%15,9) sağ el MCP eklemlerinde görüldü. Sağ ve sol el bileği ile sağ ve sol metatarsal eklemlerinde %13 dolayında erozyon vardı. PIF eklemleri ile dirsek eklemlerinde ise daha düşük oranlarda erozyon görüldü. Sonuçta 7 hastada mcp'lerde, 7 hastada el bileklerinde, 6 hastada metatarsallarda, 3 hastada piflerde, 2 hastada dirseklerde ve 1 hastada ayak bilekleri eklemlerinde erozyon tespit edildi (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3 Erozyon görülen eklemler hasta bazlı**

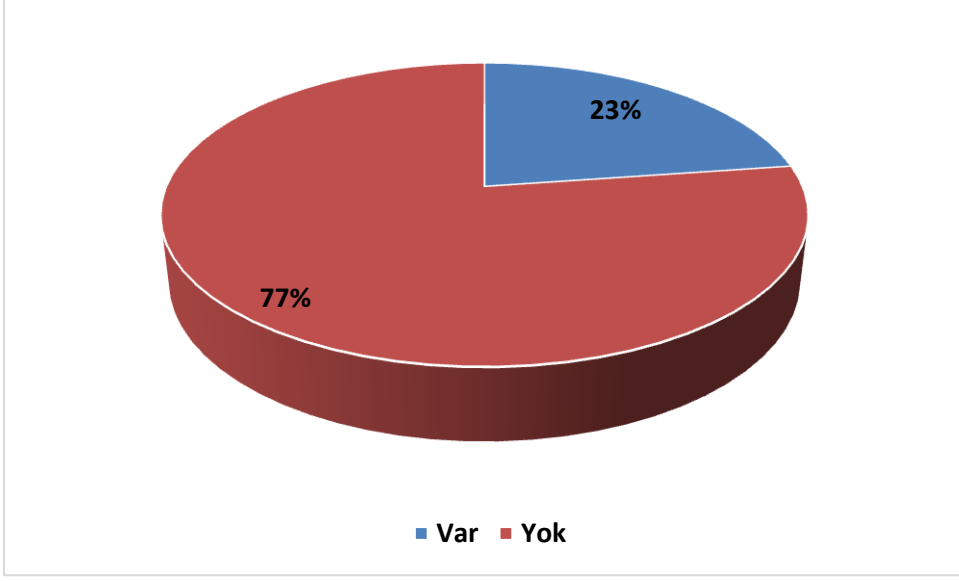
Hastaların semptomlarının başlama yaşları ile tanı aldıkları yaşların farkı hesaplandı. Bu bize tedavisiz kaldıkları süreyi verdi. Ayrıca hastaların mevcut yaşları ile tanı aldıkları yaşları arasındaki fark hesaplanarak hastalık süreleride belirlendi. Yıl olan süreler ay birimine çevrildi. Erozyon izlenen hastalar ile erozyon tespit edilmeyen hasta grupları arasında hastaların tedavisiz kaldıkları süreler, toplam hastalık süreleri ve DAS-28 skorları ile karşılaştırmalar yapıldı. Gruplar arasındaki fark hiçbir değişken için anlamlı bulunmadı.

Erozyonu olan hastaların mevcut yaşları, tanı yaşları ve semptom başlama yaşları daha yüksekti. Erozyonu olan hastaların yaş ortalaması 58 iken, olmayan hastaların yaşı 54 idi. Erozyon olan grupta tanı yaşı 47 iken, olmayan grupta 45 idi. Erozyon olan grupta tanı yaşı ile şikayetlerin başlama yaşı arasındaki fark 4 yıl iken, erozyon olmayan grupta bu 2 yıl idi. Yukarıda ki verilere bakarak her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasada tanıda ki gecikme ve tedavisiz kalınan süre artıka hastalardaki erozyon oranının arttığı görülmektedir. Erozyon olan hastalarda RF değeri ortalaması 404,88±924,45 IU/mL olup erozyon olmayan gruba göre oldukça yüksekti. Ancak aradaki fark anlamlı değildi (p=0,161). DAS-28 ortalaması erozyon olan grupta (3,77'di) çok az bir fark ile daha düşük değere sahipti. Hastaların tanı yaşı ile semptom başlama yaşı arasındaki fark yani tedavisiz kaldıkları süre erozyon olan grupta yaklaşık 47 ay iken erozyon olmayan grupta 34 aydı. Aynı zamanda hastalık süresi de erozyon görülen grupta 125 ay iken erozyon olmayan grupta 98 aydı ve erozyon olmayan gruba göre 26 ay daha yüksek bulundu (Tablo 4.2).

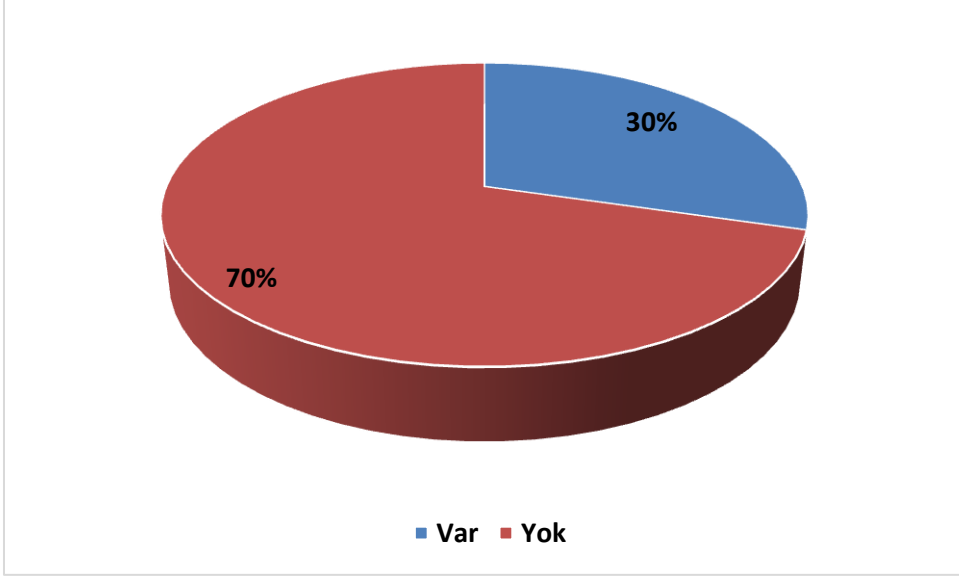
**Tablo 4.2 Erozyon varlığına göre sayısal değişkenlerin karşılaştırılması**

Erozyon		Var (n=16)		Yok (n=28)	
		Ortalama±SS	Ortalama±SS	P	
Yaş	<i>Yıl</i>	58,06±14,07	54,07±10,61	0,293	
Tanı yaşı	<i>Yıl</i>	47,69±15,40	45,89±13,57	0,690	
Semptom başlama yaşı	<i>Yıl</i>	43,75±16,74	43,04±14,59	0,882	
RF	<i>IU/mL</i>	404,88±924,45	63,33±85,53	0,161	
Sedimantasyon	<i>mm/sa</i>	18,38±15,57	18,86±18,48	0,930	
CRP	<i>mg/dL</i>	9,09±10,93	8,93±11,32	0,965	
DAS-28	<i>Puan</i>	3,77±1,37	3,88±1,25	0,790	
Tedavisiz kaldıkları süre	<i>Ay</i>	47,25±62,34	34,29±49,60	0,231	
Hastalık süresi	<i>Ay</i>	124,50±87,12	98,14±73,90	0,212	

RA'lı hastalarda Dm, Ht, Astım, Hipotiroidi ve Kby gibi komorbid durumların varlığı ile yaşı erozyon oluşumu ile ilişkisi bulunamadı. Komorbid durumlardan bazılarının oranı (Şekil 4.4-4.5) 'de verilmiştir.



Şekil 4.4 Hastaların DM oranları



Şekil 4.5 Hastaların HT oranları

Cinsiyete ve komorbiditelere göre hastaların erozyon oranı ise (tablo 4.3)'de verilmiştir.

**Tablo 4.3 Cinsiyete ve komorbiditelere göre hastaların erozyon oranı**

		Erozyon var	Erozyon yok	P
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	2 (12,5)	7 (25)	0,450
	<i>Kadın</i>	14 (87,5)	21 (75)	
DM	<i>Var</i>	3 (18,8)	7 (25)	0,724
	<i>Yok</i>	13 (81,3)	21 (75)	
HT	<i>Var</i>	3 (18,8)	10 (35,7)	0,241
	<i>Yok</i>	13 (81,3)	18 (64,3)	
Hipotiroidi	<i>Var</i>	4 (25)	5 (17,9)	0,576
	<i>Yok</i>	12 (75)	23 (82,1)	
KBY	<i>Var</i>	1 (6,3)	3 (10,7)	0,624
	<i>Yok</i>	15 (93,8)	25 (89,3)	
Astım	<i>Var</i>	1 (6,3)	2 (7,1)	0,911
	<i>Yok</i>	15 (93,8)	26 (92,9)	

RF değerine göre hastalar 20 ve altı negatif ile 20'nin üzeri pozitif olarak belirlenerek iki gruba ayrıldı. Bu gruplar ile erozyon olan ve olmayan hastaların dağılımları incelendi. Erozyon görülen hastaların %68,8'i (n=11) pozitif, %31,2'si (n=5) negatif gruptaydı. Erozyon olmayan hastaların benzer oranlarda negatif ve pozitif gruplara dağıldığı görüldü. RF grupları ile erozyon varlığı arasında ilişki tespit edilmedi (p=0,594). DAS-28 skorları dört farklı grupta toplanarak erozyon varlığı ile ilişkisi araştırıldı. Hastalık aktivitesinin grupların erozyon varlığı üzerinde etkili olmadığı anlaşıldı (p=0,397). Aynı zamanda hastalar RF grupları ile cinsiyete ve erozyon varlığına göre de incelendi (Tablo 4.4). Erozyon tespit edilen hastalardan 14'ü kadın ve 2'si erkek idi. Bu 14 kadından 10'u RF pozitif iken, 4'ü RF negatif idi. Aynı şekilde erozyon tespit edilen 2 erkekte biri RF pozitif iken diğeri RF negatif idi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4 RF ve DAS-28'in cinsiyet ve erozyon varlığı ile ilişkisi**

	Erozyon	Var	Yok	P
		N(%)	N(%)	
RF Grupları	≤ 20 (-)	5 (31,2)	11 (39,3)	0,594
	>20 (+)	11 (68,8)	17 (60,7)	
Erkek	≤ 20 (-)	1 (50)	3 (42,9)	0,866
	>20 (+)	1 (50)	4 (57,1)	
Kadın	≤ 20 (-)	4 (28,6)	8 (38,1)	0,567
	>20 (+)	10 (71,4)	13 (61,9)	
DAS-28	<2,6: <i>Remisyon</i>	5 (31,3)	3 (10,7)	0,397
	2,6-3,2: <i>Düşük hastalık aktivitesi</i>	4 (25,0)	10 (35,7)	
	3,2-5,1: <i>Orta hastalık aktivitesi</i>	4 (25,0)	11 (39,3)	
	>5,1: <i>Yüksek hastalık aktivitesi</i>	3 (18,8)	4 (14,3)	

Hekimin başlangıçta ki radyolojik değerlendirmesi sonucu görülen erozyon sonuçları ile üç ay sonra yapılan tekrar değerlendirmede tespit edilen erozyon sonuçları karşılaştırıldı. Aynı şekilde başlangıçtaki değerlendirme ile son değerlendirme ve 3. ay değerlendirme ile son değerlendirme de hekim tutarlılığı açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.5-4.6-4.7). Anlamlılık değeri yüksek olduğundan (p=0,727) iki değerlendirme arasında fark olmadığı anlaşıldı. Erozyon değerlendirmesi olarak hekim tutarlılığı vardı ve hekimin tecrübesinin yeterli olduğuna kanaat getirildi.

**Tablo 4.5 Başlangıç ve 3 ay sonra hekim erozyon değerlendirmesi**

N(%)	Erozyon (3 ay sonra)			
	Var	Yok	P	
<b>Erozyon</b>	<b>Var</b>	12 (70,6)	3 (11,1)	0,727
<b>(Başlangıç)</b>	<b>Yok</b>	5 (29,4)	24 (88,9)	

**Tablo 4.6 Başlangıç ve en son hekim erozyon değerlendirmesi**

N(%)		Erozyon (Genel)		
		Var	Yok	<i>P</i>
Erozyon	Var	13 (81,2)	2 (7,1)	0,312
(Başlangıç)	Yok	3 (18,8)	26 (92,9)	

**Tablo 4.7 3. ay ve en son hekim erozyon değerlendirmesi**

N(%)		Erozyon (Genel)		
		Var	Yok	<i>P</i>
Erozyon	Var	15 (93,8)	2 (7,1)	0,375
(3 ay)	Yok	1 (6,2)	26 (92,9)	

Hastalardan başlangıçta alınan atak bilgileri ile üç ay sonra alınan atak bilgileri arasında fark bulunmadı. Tüm eklemler için tutarlı atak bilgisi verdikleri anlaşıldı. Yalnızca sağ ve sol el PIF eklemler için bir hastanın atak bilgisinde değişiklik olduğu görüldü (Tablo 4.8).

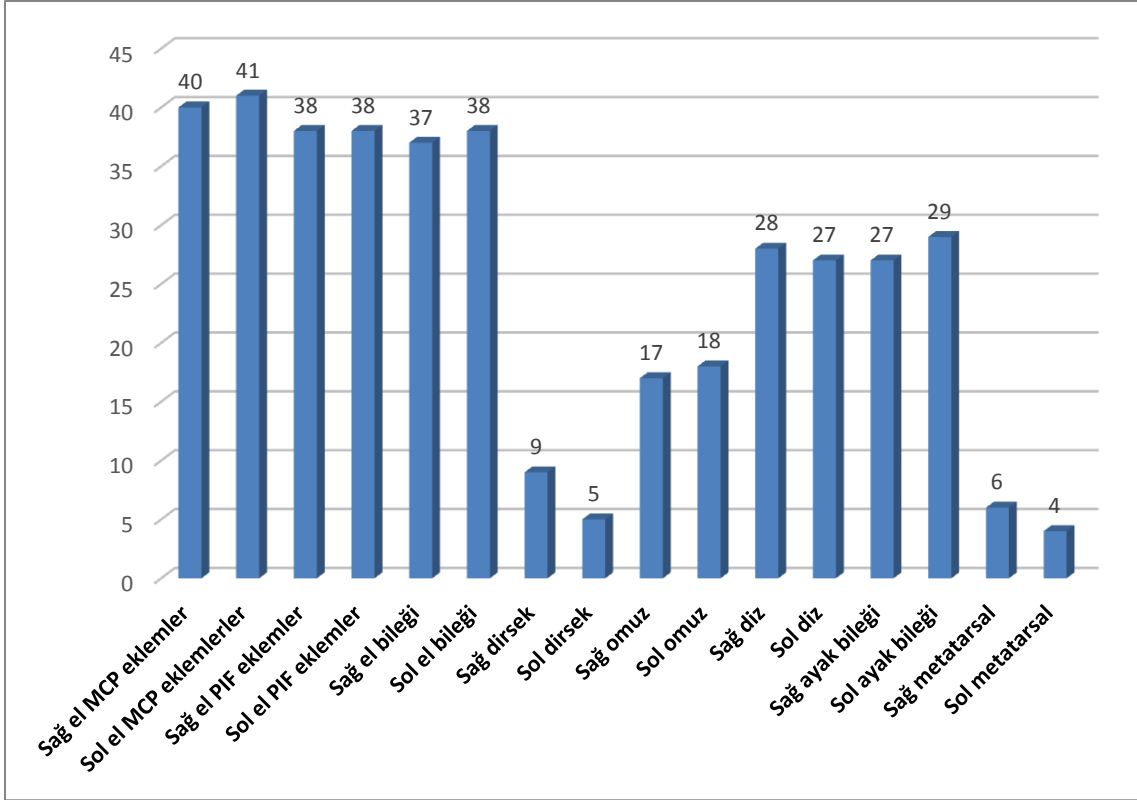
**Tablo 4.8 Hastalardan alınan atak bilgisine göre başlangıç ve üç ay sonraki durumların karşılaştırılması**

Başlangıç	3 ay sonra			P
	Var	Yok		
			Sağ el MCP eklemleri	
Sağ el MCP eklemleri	Var	40 (100)	0	1,000
	Yok	0	4 (100)	
			Sol el MCP eklemleri	
Sol el MCP eklemleri	Var	41 (100)	0	1,000
	Yok	0	3 (100)	
			Sağ el PIF eklem	
Sağ el PIF eklem	Var	38 (97,4)	0	0,998
	Yok	1 (2,6)	5 (100)	
			Sol el PIF eklem	
Sol el PIF eklem	Var	38 (97,4)	0	0,998
	Yok	1 (2,6)	5 (100)	
			Sağ el bileği	
Sağ el bileği	Var	37 (100)	0	1,000
	Yok	0	7 (100)	
			Sol el bileği	
Sol el bileği	Var	38 (100)	0	1,000
	Yok	0	6 (100)	
			Sağ dirsek	
Sağ dirsek	Var	9 (100)	0	1,000
	Yok	0	35 (100)	
			Sol dirsek	
Sol dirsek	Var	5 (100)	0	1,000
	Yok	0	39 (100)	
			Sağ omuz	
Sağ omuz	Var	17 (100)	0	1,000
	Yok	0	27 (100)	
			Sol omuz	
Sol omuz	Var	18 (100)	0	1,000
	Yok	0	26 (100)	

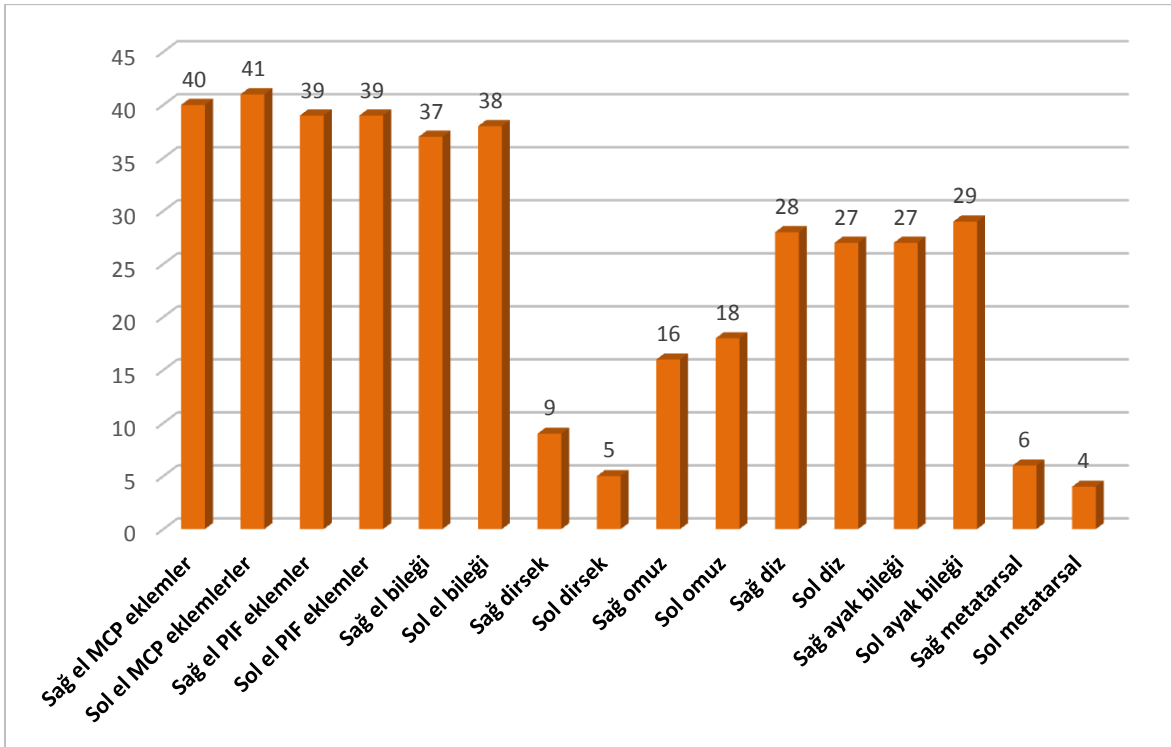
Tablo 4.8'in (Devamı)

Başlangıç	3 ay sonra			P
	Var	Yok		
	Sağ diz			
Sağ diz	Var	28 (100)	0	1,000
	Yok	0	16 (100)	
	Sol diz			
Sol diz	Var	27 (100)	0	1,000
	Yok	0	17 (100)	
	Sağ ayak bileği			
Sağ ayak bileği	Var	27 (100)	0	1,000
	Yok	0	17 (100)	
	Sol ayak bileği			
Sol ayak bileği	Var	29 (100)	0	1,000
	Yok	0	15 (100)	
	Sağ metatarsal			
Sağ metatarsal	Var	6 (100)	0	1,000
	Yok	0	38 (100)	
	Sol metatarsal			
Sol metatarsal	Var	4 (100)	0	1,000
	Yok	0	40 (100)	

Başlangıç dönemde atak görülen eklemler ile üç ay sonra atak görülen eklemlere ait hasta sayıları Şekil 4.6 ve 4.7'de verildi.

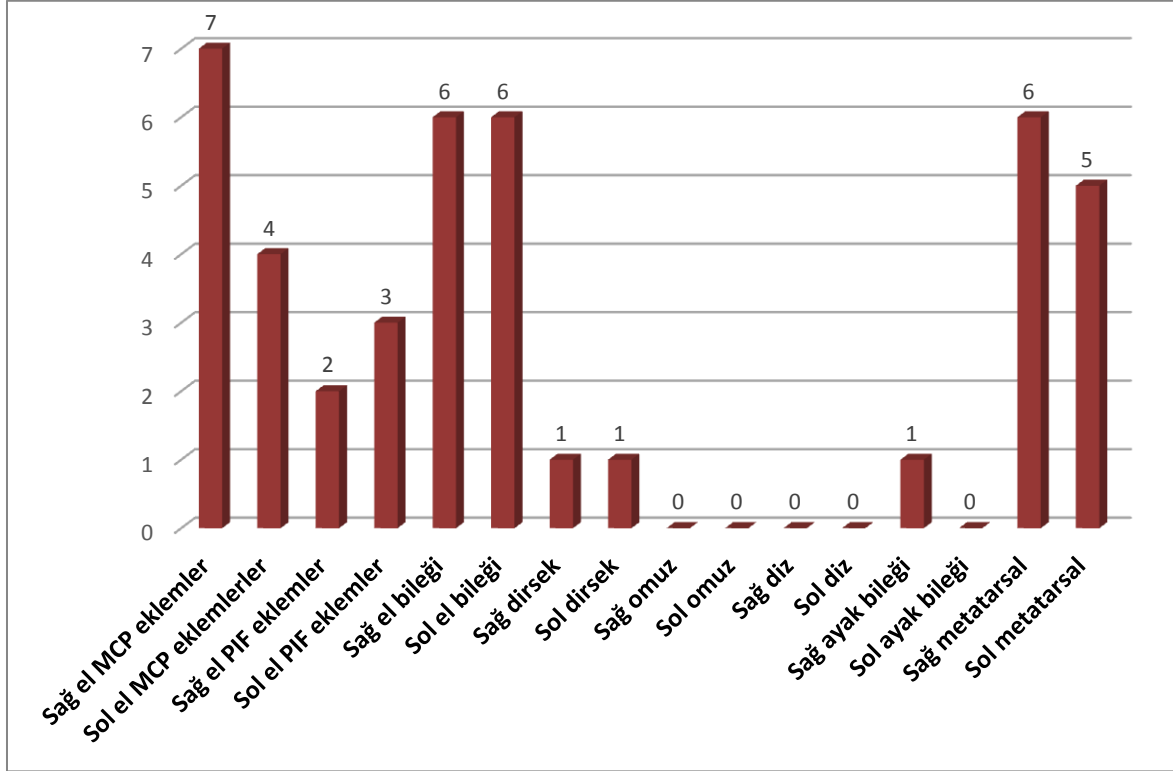


Şekil 4.6 Başlangıç döneminde atak görülen eklemler



Şekil 4.7 Üç ay sonra atak görülen eklemler

Atakların en fazla MCP eklemler, PIF eklemler ve el bileklerinde olduğu anlaşıldı (>%80). Dirsekler ve metatarsal eklemlerde ise %20'nin altında oranlarda atak bildirildi. En fazla sayıda erozyon görülen eklemlerin ise sağ el MCP (%15,9), sağ ve sol el bileği ile sağ metatarsal (%13,6) olduğu görüldü. Omuzlar, dizler ve sol ayak bileğinde erozyona rastlanmadı (Şekil 4.8).



Şekil 4.8 Erozyon görülen eklemler

Aynı zamanda hastalar 10'dan fazla atak geçirdiğini söylediği eklemler ile o eklemdaki erozyonlar oransal olarak karşılaştırıldı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9 Eklemlerdeki 10'dan fazla artrit atağı ile eklem erozyonu arasındaki ilişki**

<b>Eklemler</b>	<b>&gt;10 atak sayısı</b>	<b>Eklemdeki toplam erozyon sayısı</b>	<b>&gt;10 atağa göre erozyon sayısı</b>	<b>&gt;10 dan fazla ataktaki erozyon/toplam erozyon oranı</b>	<b>&gt;10 fazla ataktaki erozyon/atak sayısı oranı</b>
Sağ el MCP eklemler	26	7	4	%57	%15
Sol el MCP eklemler	22	4	1	%25	%5
Sağ el PIF eklemler	25	2	2	%100	%8
Sol el PIF eklemler	21	3	2	%67	%10
Sağ el bileği	20	6	3	%50	%15
Sol el bileği	21	6	3	%50	%14
Sağ dirsek	5	1	1	%100	%20
Sol dirsek	2	1	1	%100	%50
Sağ omuz	5	0	0	%0	%0
Sol omuz	4	0	0	%0	%0
Sağ diz	9	0	0	%0	%0
Sol diz	13	0	0	%0	%0
Sağ ayak bileği	11	1	1	%100	%9
Sol ayak bileği	8	0	8	%0	%100
Sağ metatarsal	9	6	6	%100	%67
Sol metatarsal	7	5	5	%100	%71

Buna göre 7 ile en fazla erozyon tespit edilen eklem olan sağ el mcp eklemlerinde 26 kişinin 10'dan fazla artrit atağı geçirdiği ifade ediyor. Bu erozyon tespit edilen 7 kişiden de 4'ünde 10'dan fazla artrit atağı geçirdiği anlaşılmaktadır. Aynı şekilde erozyonun sık görüldüğü diğer eklemler olan sol el mcp eklemlerinde 22 kişinin 10'dan fazla artrit atağı geçirdiği, sağ el bileğinde 20 ve sol el bileğinde ise 21 kişinin 10'dan fazla artrit atağı geçirdiği anlaşılmaktadır.

Bilateral mcp eklemlerdeki onun üzerindeki atak sayısı 48 iken, 10'dan fazla atak geçirilen bu sağ ve sol mcp eklemlerindeki erozyon sayısı ise 5'dir. Benzer şekilde omuz+diz ve ayak bileği eklemlerindeki onun üzerindeki atak sayısı 50 iken, 10'dan fazla atak geçirilen bu eklemlerdeki erozyon sayısı ise 1'dir. Bilateral mcp'lerdeki erozyon sayısı ve 10'dan fazla olan atak sayısı ile bilateral omuz, diz ve ayak bileklerindeki erozyon sayısı ve 10'dan fazla olan atak sayısı oransal olarak karşılaştırıldı.  $P=0,104$  olduğundan belirtilen eklemler arasında 10'dan fazla olan atak sayısı ve erozyon yönüyle belirgin fark tespit edilmedi. Ancak değerin 0,05'e yakın olması nedeniyle mcp eklemlerde görülen atak ve erozyon sayılarının omuz, diz ve ayak bileklerinde görülen atak ve erozyon sayısına göre oransal olarak daha yüksek olduğu söylenebilir.

## 5-TARTIŞMA

Bu çalışmada RA hastalarında artrit ile giden eklemlerdeki atak sayısı, eklem tutulum yeri ve oluşan hasar (erozyon) arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ayrıca RA hastalarında rutin olarak bakılan inflamasyon markerları (CRP, Sedimentasyon gibi) ve prognostik faktörler (RF, erkek cinsiyet vb.) arasındaki korelasyon da incelenmiştir. Aynı zamanda hastaların eklem tutulum yeri ve atak sayısı yönünden kendi içinde tutarlı olup olmadığını ve radyolojik görüntüleri değerlendiren klinisyenin tutarlılığını değerlendirmek için 3 ay sonra aynı işlemler bir daha yapılmıştır. Eklemlerde erozyon dışında RA'ya bağlı komplikasyon olarak ankiloz ve füzyon(%6 n:3), (%18 n:8) topuk diken, (%4 n:2) ulnar deviasyon, (%4 n:2) çeşitli eklemlerde kırık, (%2 n:1) subluksasyon ve çok sayıda hastada (%18 n:8) eklem aralığında daralma ve kortikal kemik kaybı tespit edildi. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu (%80; n=35) kadın idi. Klinisyen tarafından hastaların %36,4'ünde (n=16) erozyon tespit edilirken, %63,6'sında (n=28) erozyon olmadığı görüldü. Erozyon tespit edilen hastalardan 14'ü kadın ve 2'si erkek idi. Bu da hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğünü ve doğal olarak kadınlarda daha fazla erozyon ortaya çıkabileceğini bize gösterdi. Semptomların başlama yaşı ile tanı yaşı arasındaki fark bize hastaların tedavisiz kaldıkları süreyi verdi. Bu çalışmamızda semptomların başlama yaşı ortalama erkeklerde 45, kadınlarda 42 idi. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda ise başlama yaşı 50-75 yaş arasında pik yapmaktadır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir (Sullivan, Ghushchyan et al. 2010). Gerek kategorik gerekse sayısal demografik özelliklerin cinsiyetlere göre farklılık göstermediği izlendi (Tablo 8). Yapılmış bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde RA hastalarının cinsiyete göre radyolojik bulgularında anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (van der Heijde, van Riel et al. 1988). Buna karşın RA kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle yapılmış olan başka bir çalışmada, özellikle postmenapozal kadınlarda daha ciddi eklem harabiyeti bulguları saptanmıştır (Kuiper, van Gestel et al. 2001). Bu durum östrojen hormonunun eklemler üzerinde olası koruyucu etkisini düşündürmektedir. Romatoid artrit, kadınlarda daha sık görülen bir bağ dokusu hastalığı olarak bilinmesine rağmen bizim sonuçlarımızdaki uyumsuzluğun yada anlamlı çıkmamasının muhtemel sebebi, çalışma grubumuzun sayıca az hastadan oluşması olabilir. En sık şişen eklemlerin oransal olarak el bileği, PIF eklemler ve ayak bileği olduğu, en az şişen eklemlerin ise omuz eklemleri ile dirsek eklemleri olduğu bilgisi elde edildi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Jacoby Jayson ve arkadaşları ile Flemimg, Crown ve arkadaşlarının yaptığı ve sıklıkla proksimal interfalangeal eklemler (PIF), metakarpofalangeal eklemler (MCP), başparmakda

interfalangeal eklemler, el bilekleri, metatarsofalangeal eklemler (MTF) şeklinde bulunduğu sonuç ile benzerdir (Jacoby, Jayson et al. 1973, Fleming, Crown et al. 1976). Yine aynı şekilde bizim çalışmamızda erozyon tespit edilen eklemler içerisinde en yüksek orana sahip eklemler (%15,9) sağ el MCP eklemleri şeklinde iken sağ ve sol el bileği ile sağ ve sol metatarsal eklemlerinde %13 dolayında erozyon vardı. PIF eklemleri ile dirsek eklemlerinde ise daha düşük oranlarda erozyon görüldü. Sağ ve sol omuz, sağ ve sol diz ve sol ayak bileği eklemlerinde erozyon tespit edilmedi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Schett, Stach ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özellikle 2 ve 3. metakarpofalangeal eklemlerin erozyona eğilimli oldukları ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda aradaki farklılıklar erozyonun oluşum yerine etki eden mekanik faktörlere bağlı olabilir (Schett, Stach et al. 2008). Çalışmamızda hastaların bildirdiği atak sayılarına göre ondan fazla atak sayısı bildirilen eklemler sağ ve sol MCP eklemleri ile sağ ve sol el bilekleri olmuştur (n>20). Bu Jacoby Jayson ve arkadaşları ile Fleming, Crown ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerdir. Bilindiği üzere RA sıklıkla küçük eklemleri tuttuğu için bu eklemlerin en fazla atak geçirilen eklemler olması da doğaldır.

Erozyon olan hastalarda RF değeri ortalaması  $404,88 \pm 924,45$  IU/mL olup erozyon olmayan gruba göre oldukça yüksekti. Ancak aradaki fark anlamlı değildi (p=0,161). RF değerine göre hastalar 20 ve altı negatif ile 20'nin üzeri pozitif olarak belirlenerek iki gruba ayrıldı. Bu gruplar ile erozyon olan ve olmayan hastaların dağılımları incelendi. Erozyon görülen hastaların %68,8'i (n=11) pozitif, %31,2'si (n=5) negatif gruptaydı. Erozyon olmayan hastaların benzer oranlarda negatif ve pozitif gruplara dağıldığı görüldü. RF grupları ile erozyon varlığı arasında ilişki tespit edilmedi (p=0,594). Yüksek RF titresinin kemik erozyonunun önemli bir işareti olduğu bazı çalışmalar ile gösterilmiştir (Bukhari, Lunt et al. 2002). Aynı şekilde yüksek RF ve sedimentasyon değerlerinin daha ciddi kemik erozyonu ile birlikte olduğunu gösteren başka çalışmalarda var (Amos, Constable et al. 1977, Paulus, Wiesner et al. 2002). Her ne kadar RF yüksekliğinin artmış otoimmün yangısal olayı gösterdiğini ve kemik harabiyetine yol açtığını destekleyen çalışmalar olsa da bizim sonuçlarımızdaki farkın nedenleri RF'nin RA dışında diğer romatizmal hastalıklarda, infeksiyonların seyrinde, kronik karaciğer ve akciğer hastalıklarında, neoplazmlarda ve normal insanlarda da yaşla orantılı olarak artmış olmasına bağlı olabilir. Aynı şekilde bu çalışmada RF yüksekliği ile erozyon arasında anlamlı bir ilişkinin çıkmamasının başka bir nedeni de muhtemelen çalışma grubumuzun çok az sayıda hastadan oluşuyor olması ile ilgili olabilir. Bütün bunlardan da anlaşılacağı üzere tek başına RF pozitifliğine dayanarak RA

tanısı konulamaz. Benzer şekilde RF testinin negatif olması da RA'yı dışlayamaz. Aynı şekilde sedimentasyon da nonspesifik bir test olup, anemi ve yaşlılık gibi eritrositlerin şekil, sayı ve büyüklüğünü etkileyen durumlardan etkilenebilir. Gebelik, yaş, cinsiyet, tokluk gibi faktörlerden etkilenir ve saklanmış örneklerde bakılamaz.

Hastaların semptomların başlama yaşları ile tanı aldıkları yaşların farkı hesaplandı. Bu bize tedavisiz kaldıkları süreyi verdi. Bu farklara göre tüm erozyonu olan ve olmayan hastaların tedavisiz kaldıkları süreleri ile karşılaştırmaları yapıldı. Hastaların tanı yaşı ile semptom başlama yaşı arasındaki fark yani tedavisiz kaldıkları süre erozyon olan grupta yaklaşık 47 ay iken erozyon olmayan grupta 34 aydı. Ortalama süre erozyon olan grupta  $47,25 \pm 62,34$  iken erozyon olmayan grupta  $34,29 \pm 49,60$  idi. Aynı şekilde hastaların tanı aldıkları yaşları ile şuan ki yaşlarının farkı alınarak hastalık süreleri bulundu ve erozyon olan ve olmayan hastalar ile karşılaştırıldı. Hastalık süresi erozyon görülen grupta daha yüksek olup yaklaşık 125 ay iken erozyon olmayan grupta 98 aydı ve yaklaşık 26 aylık fark vardı. Mevcut haliyle hastalık süresinin artması ile erozyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmasada yukardaki sonuçlar bize hastalık süresi, tanı gecikmesine bağlı tedavisiz kalınan süre arttıkça erozyon gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösteriyor. Bizde anlamlı çıkmamasının nedeni olarak hasta sayısının azlığı olabilir. Buna yönelik daha geniş popülasyonda kesitsel çalışmalar ile farklı sonuçlara ulaşılabilir. Bu da bize RA'da erken tanının ve tedaviye erken başlamanın erozyon gelişimini önlemede ne kadar önemli olduğunu bir kez daha gösterdi. Buna karşın başka bir çalışmada üç yılı geçen uzun bir kliniği olan ve hiçbir radyolojik bulgu vermeyen olguların sayısı da az değildir. Çalışmamıza dahil RA hastalarının ortalama tedavisiz oldukları süre erozyon olan grupta 47 aydı ve hastalık süresi ve hastaların tedavisiz kaldıkları süre arttıkça eklem harabiyetinde de artış saptandı (Brook and Corbett 1977, Shapiro 1996).

Hastalardan başlangıçta alınan atak bilgileri ile üç ay sonra alınan atak bilgileri arasında fark bulunmadı. Tüm eklemler için tutarlı atak bilgisi verdikleri anlaşıldı. Yalnızca sağ ve sol el PIF eklemler için bir hastanın atak bilgisinde değişiklik olduğu görüldü (Tablo 12). Buradan hastaların geçen süre içerisinde verdikleri bilgilerde genel olarak tutarlı oldukları varsayımına ulaşıldı. Aradaki farklılıklarda hastalığın kronik bir hastalık olması ve hatırlama faktörüne bağlı olabileceği düşünüldü.

RA'da kemik kaybının tüm şekillerinde anahtar molekül olarak osteoklastlar gösterilmektedir (Shimizu, Shiozawa et al. 1985). Fokal kemik erozyonu, RA'ya özgü pannus

dokusunun kemiğe, kırıkdağa invazyonu ile gelişir(Butler, Malfait et al. 1997). RA'da kemik kaybı hastalığın erken döneminde başlamaktadır (Als, Gotfredsen et al. 1985). Bu erken dönemdeki kemik kaybı inflamasyona, uygulanan tedaviye ve fonksiyonel kısıtlanmaya bağlı olarak değişmektedir. Literatürde RA'da hastalık süresi ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda hastalık süresi ile KMY arasında negatif ilişki bildirilmiştir (Yumuşakhuylu, İÇAĞASIOĞLU et al. , Laan, Buijs et al. 1993). Eğer RA'lı hastalarda, hastalıkla ilgili mekanizmalar kemik kaybindan sorumlu ise, kemik kitlesinin hastalık süresiyle ters ilişkili olması beklenir. Ancak uzun süreli RA'lı hastalarda bu ilişki birçok çalışmada gösterilememiştir (Laan, Van Riel et al. 1992). Yukarıda bahsettiğimiz çalışmalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma ile ilgili mekanizmalar ve sonuçlar aynı şekilde RA'da artrit atak sayısı ile erozyon arasında paralel bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Klinisyenin başlangıçta ki radyolojik değerlendirmesi sonucu görülen erozyon sonuçları ile üç ay sonra yapılan radyolojik değerlendirme sonucu tespit ettiği erozyon sonuçları karşılaştırıldı. Anlamlılık değeri yüksek olduğundan ( $p=0,727$ ) iki değerlendirme arasında fark olmadığı anlaşıldı. Erozyon değerlendirmesi olarak klinisyenin tutarlılığı vardı ve klinisyenin tecrübesinin yeterli olduğuna kanaat getirildi(Tablo 11).

Hastaların başvuru anındaki DAS-28 skorları hesaplandığında genel olarak düşük ve orta hastalık aktivitesine sahip oldukları görüldü. %16 oranında yüksek aktivite, %18 oranında ise remisyon durumu dikkate çarptı (Şekil 2). DAS-28 ortalaması erozyon olan grupta (3,77'di) çok az bir fark ile daha düşük değere sahiptir. Erozyonu olan ve olmayan hastalar ile hastaların başvuru anındaki hesaplanan DAS-28 skorlarına göre gruplarının karşılaştırması yapıldı. DAS-28 skorları dört farklı grupta toplanarak erozyon varlığı ile ilişkisi araştırıldı. Hastalık aktivitesinin grupların erozyon varlığı üzerinde etkili olmadığı anlaşıldı ( $p=0,397$ ). Mevcut durum DAS-28'in o anki anlık durumu göstermesine bağlı olabileceğini, buna karşın erozyonun daha uzun seyirli bir süreç sonunda ortaya çıkması nedeniyle erozyon ile arasında anlamlı bir ilişki kurulamayacağını bize gösterdi.

Aynı zamanda hastalar 10'dan fazla atak geçirdiğini söylediği eklemler ile o eklemlerdeki erozyonlar oransal olarak karşılaştırıldı (Tablo 16). Buna göre 7 ile en fazla erozyon tespit edilen eklem olan sağ el mcp eklemlerinde 26 kişinin 10'dan fazla artrit atağı geçirdiği ifade ediyor. Sağ el mcpde erozyon tespit edilen 7 kişiden de 4'ünde 10'dan fazla artrit atağı geçirdiği anlaşılmaktadır. Aynı şekilde erozyonun sık görüldüğü diğer eklemler

olan sol el mcp eklemlerinde 22 kişinin 10'dan fazla artrit atağı geçirdiği, sağ el bileğinde 20 ve sol el bileğinde ise 21 kişinin 10'dan fazla artrit atağı geçirdiği anlaşılmaktadır.

Bilateral mcp eklemlerindeki onun üzerindeki atak sayısı 48 iken, 10'dan fazla atak geçirilen bu sağ ve sol mcp eklemlerindeki erozyon sayısı ise 5'dir. Benzer şekilde omuz+diz ve ayak bileği eklemlerindeki onun üzerindeki atak sayısı 50 iken, 10'dan fazla atak geçirilen bu eklemlerdeki erozyon sayısı ise 1'dir. Bilateral mcp'lerdeki erozyon sayısı ve 10'dan fazla olan atak sayısı ile bilateral omuz, diz ve ayak bileklerindeki erozyon sayısı ve 10'dan fazla olan atak sayısı oransal olarak karşılaştırıldı.  $P=0,104$  olduğundan belirtilen eklemler arasında 10'dan fazla olan atak sayısı ve erozyon yönüyle belirgin fark tespit edilmedi. Ancak değerin 0,05'e yakın olması nedeniyle mcp eklemlerde görülen atak ve erozyon sayılarının omuz, diz ve ayak bileklerinde görülen atak ve erozyon sayısına göre oransal olarak daha yüksek olduğu söylenebilir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasada buda hastalığın doğal süreci olarak özellikle küçük eklemleri daha sık tutması ve sonuçta bu küçük eklemlerde daha sık erozyona sebep olduğunu bize bir daha gösteriyor.

## 6-SONUÇ

1-RA inflamasyonla seyreden remisyon ve ataklar ile giden sonuçta eklemlerde erozyon ve deformitelere yol açan bir hastalıktır

2-RA'da erozyon gelişiminde hastalık süresi, tanı gecikmesi ve buna bağlı hastaların tedavisiz kaldığı sürenin önemli olduğuna

3-Hastada DAS-28 skorları ile eklemlerde erozyon arasında ilişki kurulamayacağına

3-Genel olarak hastaların aradan geçen süreye bağlı olarak bazı eklemlerdeki atakları ve atak sayılarını hatırlayamamalarına rağmen kendi içinde tutarlı olduğunu

4-Radyolojik açıdan eklemlerdeki erozyonu değerlendiren klinisyenin tecrübeli ve kendi içinde tutarlı olduğuna ulaşıldı.

5-Her ne kadar bizim çalışmamızda bunu anlamlı olarak gösteremesek de yüksek RF titresinin kemik erozyonu gelişiminde etkisinin olduğuna dahil çok sayıda çalışmanın olduğuna.

6-Eklemlerde en yüksek erozyon oranı (%15,9) sağ el mcp eklemlerinde tespit edilirken, sonrasında ise el bilekleri ve metatarsal eklemlerde %13 dolayında erozyon olduğu.

7- Hastaların şuna kadar kullandığı tüm ilaçlar içerisinde en yüksek kullanım oranının (%68,2; n=30) metotrexat'a ait olduğu görülmesine karşı sıklıkla kombinasyon tedavileri şeklinde ilaç kullandıklarına.

8-Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu (%80; n=35) kadın idi. Klinisyen tarafından hastaların %36,4'ünde (n=16) erozyon tespit edilirken, %63,6'sında (n=28) erozyon olmadığı görüldü. Erozyon tespit edilen hastalardan 14'ü kadın ve 2'si erkek idi. Bu da hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğünü bize gösterdi.

9- Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasada (p=0,104) 10'dan fazla atak sayısı geçirilen özellikle küçük eklemlerdeki (bilateral mcp ler) erozyon oranı ile sağ sol omuz, sağ sol diz ve sağ sol ayak bileğinde ki erozyon oranından daha fazla karşımıza çıkıyor.

10- Sonuç olarak hastaların sıklıkla küçük eklemlerinde özellikle mcp'ler ve el bileklerinde daha fazla atak geçirdiğini, metatarsal da daha az atak geçirmelerine rağmen bu eklemlerde daha yüksek erozyon olduğu, buna bağlı olarak Ra'lı hastalarda hekimlerin özellikle ayak

eklemleri olan metatarsal eklemlere daha fazla dikkat etmeleri ve metatarsal eklemlerde artriti olan hastalarda daha hızlı tedaviye başlamaları gerektiği varsayımına ulaşıldı.

Kısacası RA'lı hastalarda gelişen erozyon hastalık süresine, erozyon gelişen eklemlerde geçirilen atak sayılarına ve hastaların tedavisiz kaldıkları süre ile ilişkili olabilir. RA'da artrit atak sayısı ile gelişen erozyonu değerlendirmek için prospektif, iyi dizayn edilmiş kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7-KAYNAKLAR

- Aho, K., M. Koskenvuo, J. Tuominen and J. Kaprio (1986). "Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins." *The Journal of rheumatology* 13(5): 899-902.
- Akar S, S. D. ( 2012). "Romatoid Artritte Anti-TNF Tedavide Neredeyiz?" *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 5(2): 79-85.
- al., C. E. Ö. Ö. K. S. e. (2000). "Romatoid artritte Keitel fonksiyonel indeksi. ." *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitapevi* 3 ((2-3):): 131-134.
- Aletaha, D., T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, N. S. Birnbaum, G. R. Burmester, V. P. Bykerk and M. D. Cohen (2010). "2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative." *Arthritis & Rheumatism* 62(9): 2569-2581.
- Allaire, S., F. Wolfe, J. Niu, M. P. LaValley, B. Zhang and S. Reisine (2009). "Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis: recent data from a US national cohort." *Arthritis Care & Research* 61(3): 321-328.
- Als, O. S., A. Gotfredsen, B. J. Riis and C. Christiansen (1985). "Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis?" *Annals of the rheumatic diseases* 44(6): 406-411.
- Alsaleh, G., L. Sparsa, E. Chatelus, M. Ehlinger, J.-E. Gottenberg, D. Wachsmann and J. Sibia (2010). "Innate immunity triggers IL-32 expression by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis." *Arthritis research & therapy* 12(4): 1.
- Alspaugh, M. A. and E. Tan (1975). "Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome." *Journal of Clinical Investigation* 55(5): 1067.
- Amos, R., T. Constable, R. Crockson, A. Crockson and B. McConkey (1977). "Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes." *Br Med J* 1(6055): 195-197.
- Arnett, F. C., S. M. Edworthy, D. A. Bloch, D. J. McShane, J. F. Fries, N. S. Cooper, L. A. Healey, S. R. Kaplan, M. H. Liang and H. S. Luthra (1988). "The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 31(3): 315-324.
- Ashikyan O, T. J. (2007). "The role of magnetic resonance imaging in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. ." *Top Magn Reson Imaging* 18((3):): 169-176.
- Astry, B., E. Harberts and K. D. Moudgil (2011). "A cytokine-centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis." *Journal of Interferon & Cytokine Research* 31(12): 927-940.

- author ( 2006). "Extremity Magnetic Resonance Imaging Task Force. Extremity Magnetic Resonance Imaging in Rheumatoid Arthritis . Arthritis & Rheumatism." American College of Rheumatology 54(4: ): 1034–1047
- Avouac, J., L. Gossec and M. Dougados (2006). "Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review." *Annals of the rheumatic diseases* 65(7): 845-851.
- Backhaus, M., G. Burmester, T. Gerber, W. Grassi, K. Machold, W. Swen, R. Wakefield and B. Manger (2001). "Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology." *Annals of the rheumatic diseases* 60(7): 641-649.
- Backhaus, M., T. Kamradt, D. Sandrock, D. Loreck, J. Fritz, K. Wolf, H. Raber, B. Hamm, G. R. Burmester and M. Bollow (1999). "Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging." *Arthritis & Rheumatism* 42(6): 1232-1245.
- Balsa, A., A. Cabezón, G. Orozco, T. Cobo, E. Miranda-Carus, M. Á. López-Nevot, J. L. Vicario, E. Martín-Mola, J. Martín and D. Pascual-Salcedo (2010). "Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor." *Arthritis research & therapy* 12(2): 1.
- Bang, H., K. Egerer, A. Gauliard, K. Lütke, P. E. Rudolph, G. Fredenhagen, W. Berg, E. Feist and G. R. Burmester (2007). "Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 56(8): 2503-2511.
- Bang, S. Y., K. H. Lee, S. K. Cho, H. S. Lee, K. W. Lee and S. C. Bae (2010). "Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA–DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti–cyclic citrullinated peptide antibody status." *Arthritis & Rheumatism* 62(2): 369-377.
- Battistone M J, W. H. J. Ç. K. E. M. (2011;). "Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 3:metotreksat." In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi (43,): 449-460.
- Bax, M., J. van Heemst, T. W. Huizinga and R. E. Toes (2011). "Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned?" *Immunogenetics* 63(8): 459-466.
- Behrens, F., A. Himsel, S. Rehart, J. Stanczyk, B. Beutel, S. Y. Zimmermann, U. Koehl, B. Möller, S. Gay and J. P. Kaltwasser (2007). "Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 66(9): 1151-1156.
- Breedveld, F. C., M. H. Weisman, A. F. Kavanaugh, S. B. Cohen, K. Pavelka, R. v. Vollenhoven, J. Sharp, J. L. Perez and G. T. Spencer-Green (2006). "The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone

- or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment." *Arthritis & Rheumatism* 54(1): 26-37.
- Brook, A. and M. Corbett (1977). "Radiographic changes in early rheumatoid disease." *Annals of the Rheumatic Diseases* 36(1): 71-73.
- Bukhari, M., M. Lunt, B. Harrison, D. Scott, D. Symmons and A. Silman (2002). "Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort." *Arthritis & Rheumatism* 46(4): 906-912.
- Burmester GR, P. A., Scherer HU, Laar JM (2012). "Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features." *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 1 st ed. London: BMJ Group: 206-231.
- Butler, D. M., A.-M. Malfait, L. J. Mason, P. J. Warden, G. Kollias, R. N. Maini, M. Feldmann and F. M. Brennan (1997). "DBA/1 mice expressing the human TNF-alpha transgene develop a severe, erosive arthritis: characterization of the cytokine cascade and cellular composition." *The Journal of Immunology* 159(6): 2867-2876.
- Calisir, C., A. I. M. Aynaci and C. Korkmaz (2007). "The accuracy of magnetic resonance imaging of the hands and feet in the diagnosis of early rheumatoid arthritis." *Joint Bone Spine* 74(4): 362-367.
- Capell H A, M. R. Ç. Ö. F. (2011;). "Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 2: sulfasalazin." In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi (42,): 437-448.
- Cascao, R., H. Rosario, M. Souto-Carneiro and J. Fonseca (2010). "Neutrophils in rheumatoid arthritis: more than simple final effectors." *Autoimmunity reviews* 9(8): 531-535.
- Cooles FAH, I. J. (2011). "Pathophysiology of rheumatoid arthritis." *Curr Opin Rheumatol* 23(3): 233-240.
- Cush J, K. A. Ç. B. H. (2011). "Tnf- $\alpha$  blokör tedaviler." In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi(49): 501-518.
- Çakir, N., Ö. N. Pamuk, E. Dervis, N. Imeryüz, H. Uslu, Ö. Benian, E. Elelçi, G. Erdem, F. O. Sarvan and M. Senocak (2012). "The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study." *Rheumatology international* 32(4): 895.
- de Vries, N., H. Tijssen, P. L. van Riel and L. B. van de Putte (2002). "Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at position 67 to 74 of the HLA-DRB1 molecule." *Arthritis Research & Therapy* 4(1): 1.
- del Rincon, I., R. W. Haas, S. Pogosian and A. Escalante (2005). "Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 64(3): 425-432.
- Durrant, L., C. Archer, M. Benjamin and J. Ralphs (1999). "Organisation of the chondrocyte cytoskeleton and its response to changing mechanical conditions in organ culture." *Journal of Anatomy* 194(3): 343-353.

- Editorial ( 2007). "The role of MRI and ultrasound as surrogate markers of structural efficacy of treatments in rheumatoid arthritis." *Joint Bone Spine*(74): 227-229.
- Emery, P., W. Foster and M. Suarez-Almazor (2002). "Rheumatoid arthritis." *Clin Evid*(7): 1101-1121.
- Emery, P. and R. Luqmani (1993). "The validity of surrogate markers in rheumatic disease." *Rheumatology* 32(suppl 3): 3-8.
- Ergin, S. (2000). "Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu." *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitapevi*: 1549-1576.
- Evangelisto, A., R. Wakefield and P. Emery (2004). "Imaging in early arthritis." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 18(6): 927-943.
- Ferrell, P., C. Aitchison, G. Pearson and E. Tan (1981). "Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis." *Journal of Clinical Investigation* 67(3): 681.
- Fleming, A., J. M. Crown and M. Corbett (1976). "Early rheumatoid disease. I. Onset." *Annals of the rheumatic diseases* 35(4): 357-360.
- Furst D E, C. P. J. Ç. Y. M. (2011;). "İmmünisüpresifler." In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi* (45): 471-480.
- G., A. (2012). "Romatolojide glukokortikoidler." In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi*,: 299-320.
- Gabriel, S. E., C. S. Crowson, H. M. Kremers, M. F. Doran, C. Turesson, W. M. O'Fallon and E. L. Matteson (2003). "Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years." *Arthritis & Rheumatism* 48(1): 54-58.
- Genovese M C, H. J. E. D. Ç. S. K. (2006). "Romatoid Artritin Tedavisi." In Harris JR E D ,Budd R C , Genovese M C, Frestein G S, Sargent J S, Sledge C B. *Kelley Romatoloji. Çeviri editörü: Arasıl T. Güneş Kitabevi. Ankara(Bölüm 67): 1079-1100.*
- Giles J T, B. J. M. Ç. Ş. K., Baykal T).In and S. A. J. Hoechberg MC, Smolen J S (Eds) (2011). "Romatoid artritin tedavisi:sinovit. ." *Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi* (84): 887-896.
- Goldbach-Mansky R, L. J., McCoy A, ve ark. (2000). "Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients wit synovitis of recent onset." *Arthritis Res* 2: 236–243.
- Goldring, S. (2003). "Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis." *Rheumatology* 42(90002): 11-16.
- Gravallese, E. M., Y. Harada, J.-T. Wang, A. H. Gorn, T. S. Thornhill and S. R. Goldring (1998). "Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis." *The American journal of pathology* 152(4): 943.
- Guedes, C., P. Bianchi-Fior, B. Cormier, B. Barthelemy, A. C. Rat and M. C. Boissier (2001). "Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case–control transesophageal echocardiography study in 30 patients." *Arthritis Care & Research* 45(2): 129-135.

- Halla, J. T., W. J. Koopman, S. Fallahi, S. J. Oh, R. E. Gay and R. E. Schrohenloher (1984). "Rheumatoid myositis." *Arthritis & Rheumatism* 27(7): 737-743.
- Hammer, H. B. and E. A. Haavardsholm (2012). "Advances in imaging." *Current opinion in rheumatology* 24(3): 299-305.
- Harris D.E, J. ç. Y. P. (2006;). "Romatoid Artritin Klinik özellikleri " *Kelley Romatoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara 65: 1043- 1078.
- Haynes, D. R. (2007). "Inflammatory cells and bone loss in rheumatoid arthritis." *Arthritis research & therapy* 9(3): 1.
- Hochberg, M. C., R. W. Chang, I. Dwoosh, S. Lindsey, T. Pincus and F. Wolfe (1992). "The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 35(5): 498-502.
- Hodgson, R., P. O'Connor and R. Moots (2008). "MRI of rheumatoid arthritis—image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy." *Rheumatology* 47(1): 13-21.
- Hoovestol, R. A. and T. R. Mikuls (2011). "Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk." *Current rheumatology reports* 13(5): 431-439.
- Hueber, W., W. Hassfeld, I. Fischer, J. Smolen and G. Steiner (1997). "Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis." *Immunology Letters* 56: 478.
- Huizinga, T. W., C. I. Amos, A. van der Helm-van Mil, W. Chen, F. A. van Gaalen, D. Jawaheer, G. M. Schreuder, M. Wener, F. C. Breedveld and N. Ahmad (2005). "Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins." *Arthritis & Rheumatism* 52(11): 3433-3438.
- Hutchinson, R., P. Davis and M. Jayson (1976). "Thrombocytosis in rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 35(2): 138-142.
- Jacoby, R., M. Jayson and J. Cosh (1973). "Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up." *British medical journal* 2(5858): 96.
- Kakumanu, P., H. Yamagata, E. S. Sobel, W. H. Reeves, E. K. Chan and M. Satoh (2008). "Patients with pulmonary tuberculosis are frequently positive for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, but their sera also react with unmodified arginine-containing peptide." *Arthritis & Rheumatism* 58(6): 1576-1581.
- Källberg, H., L. Padyukov, R. M. Plenge, J. Rönnelid, P. K. Gregersen, A. H. van der Helm-van, R. E. Toes, T. W. Huizinga, L. Klareskog and L. Alfredsson (2007). "Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis." *The American Journal of Human Genetics* 80(5): 867-875.

- Karlson, E. W., S.-C. Chang, J. Cui, L. B. Chibnik, P. A. Fraser, I. DeVivo and K. H. Costenbader (2009). "Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident RA." *Annals of the rheumatic diseases*.
- Karmakar, S., J. Kay and E. M. Gravallese (2010). "Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention." *Rheumatic Disease Clinics of North America* 36(2): 385-404.
- KAŞİFOĞLU, T. and C. KORKMAZ (2006). "Romatoid Artrit Tanı ve Ayırıcı Tanısı." *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2(25): 35-40.
- Keen, H. I., A. K. Brown, R. J. Wakefield and P. G. Conaghan (2005). "MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis." *Rheumatic Disease Clinics of North America* 31(4): 699-714.
- Keystone E, H. B., (Çeviri: Soyupek F). (2011;). "Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 4:leflunomid." In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi (44,): 461-470.
- Klareskog, L., P. Stolt, K. Lundberg, H. Källberg, C. Bengtsson, J. Grunewald, J. Rönnelid, H. Erlandsson Harris, A. K. Ulfgren and S. Rantapää-Dahlqvist (2006). "A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination." *Arthritis & Rheumatism* 54(1): 38-46.
- Kokkonen, H., M. Johansson, L. Innala, E. Jidell and S. Rantapää-Dahlqvist (2007). "The PTPN22 1858C/T polymorphism is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive early rheumatoid arthritis in northern Sweden." *Arthritis research & therapy* 9(3): 1.
- Koskinen, E., P. Hannonen and T. Sokka (2009). "Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84." *The Journal of rheumatology* 36(9): 1873-1875.
- Kuiper, S., A. M. van Gestel, H. L. Swinkels, T. M. de Boo, J. Da Silva and P. Van Riel (2001). "Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis." *The Journal of rheumatology* 28(8): 1809-1816.
- Kuper, I., M. Van Leeuwen, P. Van Riel, W. Sluiter, N. Houtman, H. Cats and M. Van Rijswijk (1999). "Influence of a ceiling effect on the assessment of radiographic progression in rheumatoid arthritis during the first 6 years of disease." *The Journal of rheumatology* 26(2): 268-276.
- La Cava, A., J. L. Nelson, W. Ollier, A. MacGregor, E. C. Keystone, J. C. Thorne, J. F. Scavulli, C. C. Berry, D. A. Carson and S. Albani (1997). "Genetic bias in immune responses to a cassette shared by different microorganisms in patients with rheumatoid arthritis." *Journal of Clinical Investigation* 100(3): 658.
- Laan, R., W. Buijs, A. Verbeek, M. Draad, F. Corstens, L. Van de Putte and P. Van Riel (1993). "Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity." *Annals of the rheumatic diseases* 52(1): 21-26.

- Laan, R. F., P. Van Riel and L. Van de Putte (1992). "Bone mass in patients with rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 51(6): 826.
- Lebre, M. C., S. L. Jongbloed, S. W. Tas, T. J. Smeets, I. B. McInnes and P. P. Tak (2008). "Rheumatoid arthritis synovium contains two subsets of CD83– DC-LAMP– dendritic cells with distinct cytokine profiles." *The American journal of pathology* 172(4): 940-950.
- Lee, D. M. and M. E. Weinblatt (2001). "Rheumatoid arthritis." *The Lancet* 358(9285): 903.
- Lehtinen, J., K. Kaarela, E. Belt, H. Kautiainen, M. Kauppi and M. Lehto (1999). "Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study." *The Journal of rheumatology* 26(6): 1239-1241.
- Lindqvist, E., K. Eberhardt, K. Bendtzen, D. Heinegård and T. Saxne (2005). "Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 64(2): 196-201.
- Lineker, S., E. Badley, C. Charles, L. Hart and D. Streiner (1999). "Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis." *J Rheumatol* 26(5): 1052-1057.
- Luime, J., E. Colin, J. Hazes and E. Lubberts (2010). "Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review." *Annals of the rheumatic diseases* 69(2): 337-344.
- MacGregor, A. J., H. Snieder, A. S. Rigby, M. Koskenvuo, J. Kaprio, K. Aho and A. J. Silman (2000). "Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins." *Arthritis & Rheumatism* 43(1): 30.
- Machold, K. P., T. A. Stamm, G. J. Eberl, V. K. Nell, A. Dunky, M. Uffmann and J. S. Smolen (2002). "Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease." *The Journal of rheumatology* 29(11): 2278-2287.
- McClure, A., M. Lunt, S. Eyre, X. Ke, W. Thomson, A. Hinks, J. Bowes, L. Gibbons, D. Plant and A. G. Wilson (2009). "Investigating the viability of genetic screening/testing for RA susceptibility using combinations of five confirmed risk loci." *Rheumatology*: kep272.
- McInnes IB, S. G. (2007). "Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis." *Nat Rev Immunol* 7(6): 429-442.
- McInnes IB, S. G. (2011). "The pathogenesis of rheumatoid arthritis." *N Engl J Med* 365(23): 2205-2219.
- McQueen, F. (2000). "Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role?" *Rheumatology* 39(7): 700-706.
- Mikuls, T. R., L. B. Hughes, A. O. Westfall, V. M. Holers, L. Parrish, D. van der Heijde, M. van Everdingen, G. S. Alarcon, D. L. Conn and B. Jonas (2008). "Cigarette smoking, disease severity and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 67(11): 1529-1534.

- Müller-Ladner, U. and S. Gay (2002). "MMPs and rheumatoid synovial fibroblasts: Siamese twins in joint destruction?" *Annals of the rheumatic diseases* 61(11): 957-959.
- Myasoedova, E., C. S. Crowson, H. M. Kremers, T. M. Therneau and S. E. Gabriel (2010). "Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007." *Arthritis & Rheumatism* 62(6): 1576-1582.
- Nienhuis, R. and E. Mandema (1965). "a new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor (APF)." *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 109: 1173.
- Niewold, T. B., M. J. Harrison and S. Paget (2007). "Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis." *Qjm* 100(4): 193-201.
- Okamoto, H. and A. Kobayashi (2011). "Tyrosine kinases in rheumatoid arthritis." *Journal of Inflammation* 8(1): 1.
- Oliver, A. M. and E. W. S. CLAIR (2008). "C. Treatment and Assessment." *Primer on the rheumatic diseases*: 133.
- Orozco, G., D. Pascual-Salcedo, M. Lopez-Nevot, T. Cobo, A. Cabezon, E. Martin-Mola, A. Balsa and J. Martín (2008). "Auto-antibodies, HLA and PTPN22: susceptibility markers for rheumatoid arthritis." *Rheumatology* 47(2): 138-141.
- Østergaard, M. and B. Ejlertsen (2004). *Magnetic resonance imaging of the synovium in rheumatoid arthritis. Seminars in musculoskeletal radiology*, Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001 USA.
- Østergaard, M., B. Ejlertsen and M. Szkudlarek (2005). "Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 19(1): 91-116.
- Østergaard, M., M. Hansen, M. Stoltenberg, K. E. Jensen, M. Szkudlarek, B. Pedersen-Zbinden and I. Lorenzen (2003). "New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier." *Arthritis & Rheumatism* 48(8): 2128-2131.
- Østergaard M, P. C., Conaghan P, Mc-Queen F, Bird P, Ejlertsen B, et al. (2003); "OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system. ." *J Rheumatol* 30((6):): 1385-1386.
- Ö., A. (2012). "Romatoid artrit tedavisi. ." In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi,: 531-538.
- Öncel S, P. Ö., *Romatoid Artrit Etiyopatogenezi*, Göksoy T (ed). (2002). "Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi " *Yüce Reklâm/yayın/dağıtım A.Ş. İstanbul*: 422–431.

- Pamuk, O. N. and G. C. Tsokos (2010). "Spleen tyrosine kinase inhibition in the treatment of autoimmune, allergic and autoinflammatory diseases." *Arthritis Res Ther* 12(6): 222.
- Panayi, G. S. (2006). "Even though T-cell-directed trials have been of limited success, is there reason for optimism?" *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2(2): 58-59.
- PANUSH, R. S., A. E. FRANCO and P. H. SCHUR (1971). "Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia." *Annals of internal medicine* 75(2): 199-203.
- Paulus, H. E., J. Wiesner, K. J. Bulpitt, M. Patnaik, J. Law, G. S. Park and W. K. Wong (2002). "Autoantibodies in early seropositive rheumatoid arthritis, before and during disease modifying antirheumatic drug treatment." *The Journal of rheumatology* 29(12): 2513-2520.
- Pepys, M. (1993). "Rheumatoid arthritis: the role of acute-phase proteins." *Rheumatology* 32(suppl 3): 1-2.
- Pinals, R. S., A. T. Masi and R. A. Larsen (1981). "Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 24(10): 1308-1315.
- PJW Venables, M., MB BChir, MD, FRCP and B. Ravinder N Maini, MB BChir, FRCP, FMedSci, FRS (2016, Jun). "Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis." Uptodate.
- Pope, J. E., J. Al-Bishri, H. Al-Azem and J. M. Ouimet (2008). "The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis." *The Journal of rheumatology* 35(12): 2329-2333.
- Quinn M A, G. M. J., Emery P (Çeviri: Ardiçoğlu Ö). (2011). "Erken inflamatuvar poliartritlerin değerlendirilmesi ve tedavisi." In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi*(82): 867-874.
- Quinn M A, G. M. J., Emery P (Çeviri: Ardiçoğlu Ö). . In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds) (2011). "Erken inflamatuvar poliartritlerin değerlendirilmesi ve tedavisi." *Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi* 82: 867-874.
- Quinn, M. A., M. J. Green, P. Conaghan and P. Emery (2001). "How do you diagnose rheumatoid arthritis early?" *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 15(1): 49-66.
- Riese, R. J., S. Krishnaswami and J. Kremer (2010). "Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24(4): 513-526.
- Rindflisch J A, M. D. (2005). "Diagnosis and management of rheumatoid arthritis." *Am Fam Physician* 72: 1037-1047, 1049-1050.
- Russell, A. S., A. Devani and W. P. Maksymowych (2006). "The role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting progression of palindromic rheumatism to rheumatoid arthritis." *The Journal of rheumatology* 33(7): 1240-1242.

- S, E. (2011). "Romaroid Artrit." In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). Fiziksel Tip Ve Rehabilitasyon. Ankara Güneş Kitabevleri: 2199-2220.
- S., K. (2012;). "Romatoid Artrit Tedavisinde Gelecekte Neler Var? ." *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 5(2): 86-92.
- Saag, K. G., G. G. Teng, N. M. Patkar, J. Anuntiyo, C. Finney, J. R. Curtis, H. E. Paulus, A. Mudano, M. Pisu and M. Elkins-Melton (2008). "American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis." *Arthritis Care & Research* 59(6): 762-784.
- Sabah F, F. D., Weiss SJ ( 2010;). "Membrane-type I matrix metalloproteinase-dependent regulation of rheumatoid arthritis synoviocyte function." *J Immunol* 184(11): 6396-6406.
- Sangha, O. (2000). "Epidemiology of rheumatic diseases." *Rheumatology* 39(suppl 2): 3-12.
- Sant SM, T. V., Freyne P, Casey EB (1995). "Lymphatic obstruction in rheumatoid arthritis." *Clin Rheumatol* 14(4): 445-450.
- Schellekens, G. A., H. Visser, B. A. De Jong, F. H. Van Den Hoogen, J. M. Hazes, F. C. Breedveld and W. J. Van Venrooij (2000). "The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide." *Arthritis & Rheumatism* 43(1): 155-163.
- Schellekens GG, d. J. B., van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ (1998). "Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. ." *J Clin Invest* 101(1): 273-281.
- Schett, G., C. Stach, J. Zwerina, R. Voll and B. Manger (2008). "How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 58(10): 2936-2948.
- Schett, G. and S. L. Teitelbaum (2009). "Osteoclasts and arthritis." *Journal of Bone and Mineral Research* 24(7): 1142-1146.
- Schur PH, M. E., Turesson C, Maini RN, Romain PL (2016). "Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis." *UpToDate*.
- Scott, D., C. Smith and G. Kingsley (2003). "Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review." *Clinical and experimental rheumatology* 21(5; SUPP 31): S20-S27.
- Sebbag, M., M. Simon, C. Vincent, C. Masson-Bessiere, E. Girbal, J. Durieux and G. Serre (1995). "The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies." *Journal of Clinical Investigation* 95(6): 2672.
- Shapiro, J. S. (1996). "The wrist in rheumatoid arthritis." *Hand clinics* 12(3): 477-498.
- Shimizu, S., S. Shiozawa, K. Shiozawa, S. Imura and T. Fujita (1985). "Quantitative histologic studies on the pathogenesis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatism* 28(1): 25-31.

- Shmerling, R. H. and T. L. Delbanco (1991). "The rheumatoid factor: an analysis of clinical utility." *The American journal of medicine* 91(5): 528-534.
- Silman, A., A. MacGregor, W. Thomson, S. Holligan, D. Carthy, A. Farhan and W. Ollier (1993). "Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study." *Rheumatology* 32(10): 903-907.
- Silman, A. J. and J. E. Pearson (2002). "Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis." *Arthritis research & therapy* 4(3): 1.
- Smolen JS, L., Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujo ux-Viala C, et al. (2010). "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and Biological disease-modifying antirheumatic drugs. ." *Ann Rhe um Dis* 69(6): 964-975.
- Snir, O., M. Widhe, C. von Spee, J. Lindberg, L. Padyukov, K. Lundberg, Å. Engström, P. J. Venables, J. Lundeberg and R. Holmdahl (2009). "Multiple antibody reactivities to citrullinated antigens in sera from patients with rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1 alleles." *Annals of the rheumatic diseases* 68(5): 736-743.
- SO., K. (2005). "Kortikosteroidler, kortikostreoid antagonistleri ve ACTH." Kayaalp SO (ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi, : 1079-1107.
- Spector (1990). "Rheumatoid arthritis." *Rheum Dis Clin North Am*. 16(3): 513-537.
- Sullivan, P. W., V. Ghushchyan, X.-Y. Huang and D. R. Globe (2010). "Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States." *The Journal of rheumatology* 37(3): 544-549.
- Szekanecz, Z., A. Pakozdi, A. Szentpetery, T. Besenyei and A. E. Koch (2009). "Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis." *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 1: 44.
- T., D. "Romatoid artritite hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi." 1.Ulusal romatizmal hastalıklar kongresi, özet kitabı(içinde).
- Tan YK, C. P. ( 2011). "Imaging in rheumatoid arthritis. ." *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25((4)): 569-584.
- Turesson, C., L. Jacobsson, G. SturFelt, E. L. Matteson, L. Mathsson and J. Rönnelid (2007). "Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 66(1): 59-64.
- Turesson, C., W. M. O'Fallon, C. S. Crowson, S. E. Gabriel and E. L. Matteson (2002). "Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis." *The Journal of rheumatology* 29(1): 62-67.
- Turesson, C., W. O'fallon, C. Crowson, S. E. Gabriel and E. L. Matteson (2003). "Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years." *Annals of the rheumatic diseases* 62(8): 722-727.

- Van der Heijde, D. (1995). "Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis." *Rheumatology* 34(suppl 2): 74-78.
- van der Heijde, D., H. PAULUS and P. SHEKELLE (2000). "How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. Discussion: Heterogeneity in rheumatoid arthritis radiographic trials. Issues to consider in a metaanalysis." *Journal of rheumatology* 27(1): 261-263.
- van der Heijde, D. M., P. L. van Riel, M. H. van Rijswijk and L. B. van de Putte (1988). *Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier.
- Vasanth, L. C., L. F. Foo, H. G. Potter, R. S. Adler, K. C. Finzel, H. Pavlov and L. A. Mandl (2010). "Using magnetic resonance angiography to measure abnormal synovial blood vessels in early inflammatory arthritis: a new imaging biomarker?" *The Journal of rheumatology* 37(6): 1129-1135.
- Vincent, C., L. Nogueira, C. Clavel, M. Sebbag and G. Serre (2005). "Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA." *Autoimmunity* 38(1): 17-24.
- Waalder, E. (1940). "On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles." *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica* 17(2): 172-188.
- Wakefield, R. J., P. V. Balint, M. Szkudlarek, E. Filippucci, M. Backhaus, M.-A. D'Agostino, E. N. Sanchez, A. Iagnocco, W. A. Schmidt and G. A. Bruyn (2005). "Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology." *The Journal of rheumatology* 32(12): 2485-2487.
- Wasserman, A. M. (2011). "Diagnosis and management of rheumatoid arthritis." *American family physician* 84(11).
- Weissman, B. (1994). "Imaging techniques in rheumatoid arthritis." *The Journal of rheumatology. Supplement* 42: 14-19.
- WILDER, R. L. and L. J. Crofford (1991). "Do Infectious Agents Cause Rheumatoid Arthritis?" *Clinical orthopaedics and related research* 265: 36-41.
- Wong, C. K., D. P. Chen, L. S. Tam, E. K. Li, Y. B. Yin and C. W. Lam (2010). "Effects of inflammatory cytokine IL-27 on the activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis." *Arthritis research & therapy* 12(4): 1.
- Young, B., R. Mallya, R. Leslie, C. Clark and T. Hamblin (1979). "Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis." *Br Med J* 2(6182): 97-99.
- Yumuşakhuylyu, Y., A. İÇAĞASIOĞLU, R. Ş. ALTIĞ, H. Ş. BAKLACIOĞLU, S. Haliloğlu, B. B. Kaya and F. M. Oğuz "Romatoid artritte osteoporoz."