

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARI İLE ARTRALJİSİ OLUP ARTRİT
BULGULARI OLMAYAN HASTALARIN DİREKT GRAFİLERİNDE EKLEM
EROZYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MEHMET EMİN GEREK

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARI İLE ARTRALJİSİ OLUP ARTRİT
BULGULARI OLMAYAN HASTALARIN DİREKT GRAFİLERİNDE EKLEM
EROZYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MEHMET EMİN GEREK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. RECEP TUNÇ

KONYA, 2019

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

Tezin değerlendirilmesi sürecindeki yardım ve destekleri için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sema Yılmaz'a teşekkür ederim.

Tez sürecinde hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen uzman doktor, asistan doktor, hemşire, sekreter ve hasta bakıcı çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hasta yaklaşımı ve bilgisiyle eğitimime katkıda bulunan çok değerli Uzm. Dr. İsmail Baloğlu, Uzm. Dr. Tahir Gülen, Uzm. Dr. Bülent Savut, Uzm. Dr. Zehra Er, Uzm. Dr. Filiz Çelikel, Uzm. Dr. Sinan Demircioğlu, Uzm. Dr. Levent Korkmaz, Uzm. Dr. Seda Yılmaz, Uzm. Dr. Ramazan Dertli, Uzm. Dr. İlker Çordan, Uzm. Dr. Gökhan Aytekin, Uzm. Dr. Muhammed Kocabaş, Uzm. Dr. Fatih Çölkesen, Uzm. Dr. Harun Aydemir'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim süresince birlikte çalıştığım değerli doktor arkadaşlarım Uzm. Dr. Buğra Sağlam, Uzm. Dr. Ahmet Karakarçayıldız, Uzm. Dr. Muhiddin Er, Uzm. Dr. Taha Ulutan Kars, Uzm. Dr. Muzaffer Uğraklı, Uzm. Dr. Mehmet Kılınç, Uzm. Dr. Yusuf Avcı, Dr. Musa Kürşad Şener, Dr. Fethi Yönet ve Dr. Cihad Solak'a teşekkür ederim.

Üzerimde büyük emeği olan aileme, sevgi ve fedakârlığını esirgemeyen eşim Uzm. Dr. Ayşe Melike Gerek'e ve doğumunu büyük bir heyecanla beklediğim kızıma sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımla.

ÖZET

Romatoid Artrit Hastaları ile Artraljisi Olup Artrit Bulguları Olmayan Hastaların Direkt Grafilerinde Eklem Erozyonunun Karşılaştırılması

Dr. Mehmet Emin Gerek, Uzmanlık Tezi, Konya, 2019

Amaç: Bu çalışmada, RA hastaları ile artraljisi olan ancak artrit bulguları olmayan hastaların direkt grafilerindeki eklem erozyonunun karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Aralık 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında takip edilmiş 18 yaş üzeri, en az 6 ay ve üzerinde RA tanısı konulmuş 42 hasta alındı. Kontrol grubu olanlar da Haziran 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında artralji yakınması ile başvuran, anamnez ve fizik muayene ile artrit bulgusu tespit edilmeyen, direkt grafi çekilen ve RA'lı hastalar ile yaş ve cinsiyet uyumlu 44 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların radyolojik direkt grafileri romatoloji uzmanı (Dr. R.T.) tarafından eklem erozyonu ve topuk dikenini açısından yorumlandı. İlk yorum ve değerlendirmeden 1 ay sonra, radyografiler rastgele sıralandı ve ilk yorumlamayı yapan romatoloji uzmanı tarafından 2. kez yorumlandı. Bu iki değerlendirme arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı.

Bulgular: RA hastalarının yaş ortalaması 55.1 ± 11.8 olarak hesaplandı. Bu hastaların 35'i (%83.3) kadın, 7'si (%16.7) erkekti. Kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması da 55 ± 11.8 bulundu. Bu grubun 37'si (%84.1) kadın, 7'si (%15.9) erkekti. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.978$ ve $p=0.924$). RA hastalarının toplam erozyon sayısı, el eklemlerindeki toplam erozyon sayısı, sağ el bileği ve sol el bileği eklemlerindeki erozyon sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0.01$, $p=0.036$, $p=0.005$ ve $p=0.004$). RA hastalarının ve artraljili kontrol hastalarının başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarını karşılaştırdığımızda, bütün eklemler için iki değerlendirme arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Romatoid artrit kadınlarda daha sık görülen, ayak eklemlerine kıyasla el eklemlerinde daha fazla eklem erozyonuna neden olan bir hastalıktır. Tanı için en sık kullanılan görüntüleme yöntemi olan direkt grafilerin değerlendirilmesi için geliştirilen skora sistemlerine rağmen yorumlayıcı faktörüne bağlı olarak yorumlar arasında farklılıklar devam etmektedir. Bu nedenle romatoid artrit hastalarında erozyon varlığının tespitinde, yorumlayıcı faktörünün etkisini inceleyen daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Artralji, direkt grafi, eklem hasarı, erozyon, romatoid artrit



ABSTRACT

The Comparison of Joint Erosion in Conventional Radiographs between Rheumatoid Arthritis Patients and Arthralgia Patients without Arthritis Findings

Dr. Mehmet Emin Gerek, Specialty Thesis, Konya, 2019

Aim: The aim of this study was to compare the joint erosion by conventional radiography in patients with Rheumatoid arthritis (RA) and in patients with arthralgia but without arthritis findings.

Methods: This study included 42 patients who were diagnosed with RA over 18 years of age and were followed-up at least for 6 months between December 2014 and December 2015. The control group consisted of age and gender matched 44 patients who were admitted to the hospital with the complaint of arthralgia between June 2017-June 2018, without arthritis findings by history and physical examination. Conventional radiographs of the patients were interpreted by rheumatology specialist (Dr. R.T.) for joint erosion and heel spurs. One month after the first interpretation and evaluation, the radiographs were randomly sorted and interpreted for the second time by the same rheumatologist. The differences between these two assessments were compared.

Results: The mean age of RA patients was 55.1 ± 11.8 years. Of these patients, 35 (83.3%) were female and 7 (16.7%) were male. The mean age of the patients in the control group was 55 ± 11.8 . Of this group, 37 (84.1%) were female and 7 (15.9%) were male. There was no difference between the two groups in terms of age and gender distribution ($p=0.978$ and $p=0.924$, respectively). In RA patients, the total erosion number, total erosion number in the hand joints and erosion number in the right and left wrist joints were significantly higher than the control group ($p<0.01$, $p=0.036$, $p=0.005$ and $p=0.004$, respectively). When we compared the baseline and first month radiography interpretations of patients with RA and control patients, no significant difference was found between the two evaluations for all joints.

Conclusion: Rheumatoid arthritis is more common in women and causes more joint erosion in the hand joints than in the foot joints. Despite the scoring systems developed for the evaluation of direct radiographs, which is the most commonly used imaging method for diagnosis, differences remain between interpretations depending on the interpretive factor. Therefore, more studies evaluating the effect of the interpretative factor are needed for determining the presence of erosion in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: Arthralgia, conventional radiography, joint damage, erosion, rheumatoid arthritis



İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLOLAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xiii
KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Romatoid artrit.....	2
2.2. Romatoid artrit epidemiyolojisi.....	2
2.3. Romatoid artrit klinik bulguları.....	3
2.3.1. Tipik ‘klasik’ romatoid artrit	4
2.3.2. Palindromik romatizma	4
2.3.3. Monoartrit	5
2.3.4. Fizik muayene bulguları.....	5
2.4. Romatoid artrit ve kemik erozyonu.....	6
2.5. Romatoid artrit radyolojik bulguları	7
2.5.1. Romatoid artrit direkt grafi bulguları	8
2.6. Romatoid artrit klasifikasyon kriterleri	11
2.7. Artralji ile başvuran hastaların değerlendirilmesi.....	13
2.8. Romatoid Artrit Tedavisi	15
2.8.1. Hasta Eğitimi	16

2.8.2. Nonfarmakolojik Tedavi	16
2.8.3. Farmakolojik Tedavi	17
2.8.3.1. Nonsteroidal Anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)	17
2.8.3.3. Biyolojik Dışı DMARD'lar	18
2.8.3.4. Biyolojik Ajanlar	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Çalışma gruplarının demografik bulguları	26
4.2. Romatoid artrit hastalarında erozyon tespit edilen eklemler	26
4.3. Kontrol grubunda erozyon tespit edilen eklemler.....	27
4.4. Romatoid artrit ve kontrol grubu grafilerindeki erozyon bulgularının karşılaştırılması.....	28
4.5. Bütün hastaların başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması.....	31
4.6. Romatoid artrit hastalarının başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması.....	32
4.7. Kontrol grubunun başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması	33
4.8. Çalışma gruplarının başlangıç ve 1. ay yorumlarının tutarlılığının değerlendirilmesi.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7. REFERANSLAR.....	41

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. 1987 ACR romatoid artrit klasifikasyon kriterleri.....	9
Tablo 2.2. 2010 ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri.....	10
Tablo 2.3. İnflamatuvar poliartritin majör sebepleri.....	11
Tablo 4.1. RA hastalarında el ve ayak erozyon oranlarının karşılaştırılması.....	15
Tablo 4.2. RA hastalarında el ve ayak küçük eklem erozyon oranlarının karşılaştırılması	16
Tablo 4.3. RA hastalarında el bileği ve ayak bileği eklem erozyon oranlarının karşılaştırılması	16
Tablo 4.4. Kontrol grubunda el ve ayak erozyon oranlarının karşılaştırılması.....	17
Tablo 4.5. Romatoid artrit ve kontrol grubunda erozyon sayılarının karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.6. Romatoid artrit ve kontrol grubunda topuk dikenini karşılaştırılması.....	18
Tablo 4.7. Romatoid artrit ve kontrol grubunda erozyon tespit edilen kişi sayılarının karşılaştırılması	19
Tablo 4.8. Bütün hastaların başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.9. Bütün hastaların başlangıç ve 1. ay sağ ayak topuk dikenini grafi yorumlarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.10. Bütün hastaların başlangıç ve 1. ay sol ayak topuk dikenini grafi yorumlarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 4.11. RA hastalarının başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.12. Romatoid artrit hastalarının başlangıç ve 1. ay sağ ayak topuk dikenini grafi yorumlarının karşılaştırılması.....	21
Tablo 4.13. Romatoid artrit hastalarının başlangıç ve 1. ay sol ayak topuk dikenini grafi yorumlarının karşılaştırılması	22

Tablo 4.14. Kontrol grubunun başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.15. Kontrol grubunun başlangıç ve 1. ay sağ ayak topuk diken grafi yorumlarının karşılaştırılması	23
Tablo 4.16. Kontrol grubunun başlangıç ve 1. ay sol ayak topuk diken grafi yorumlarının karşılaştırılması	23
Tablo 4.17. Toplam eklem erozyonu pozitifliği açısından 1. okuma ile 2. okumanın kıyaslanması	24
Tablo 4.18. Toplam eklem erozyonu pozitifliği açısından 2. okuma ile 1. okumanın kıyaslanması	24



ŞEKİLLER

Sayfa

- Şekil 2.1. Üçüncü ve dördüncü parmak PİP eklemlerde yumuşak doku şişliği (oklar) ve peri-artiküler osteopeni (ok uçları).....8
- Şekil 2.2. Sağ el PİP ekleminde yumuşak doku şişliği (oklar) ve hafif eroziv değişiklikler (ok uçları)).....8
- Şekil 2.3. Kas ve iskelet sistemi semptomları ile başvuran erişkin hastaların ilk değerlendirilmesi (1996 ACR kılavuzu)12



KISALTMALAR

ACPA	: Anti-sitrüllemiş peptid antikor
ACR	: American College of Rheumatology
CRP	: C-reaktif protein
CSF	: Koloni stimulan faktör
DMARD	: Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
IL	: İnterlökin
MCP	: Metakarpofalangeal
MR	: Manyetik rezonans
MTP	: Metatarsofalangeal
MTX	: Metotreksat
NEÜ	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
OA	: Osteoartrit
OPG	: Osteoprotegerin
PİP	: Proksimal interfalangeal
PMR	: Polimiyalji romatika
RA	: Romatoid artrit
RANKL	: Reseptör aktivatör NF-kappa beta ligand
RF	: Romatoid faktör
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TNF	: Tümör nekroz faktör

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA), sistemik inflamasyon ile seyreden en yaygın romatizmal hastalıktır. Başlıca el ve ayak eklemleri olmak üzere pek çok eklemi etkilemektedir. Tutulan eklemlerde yıkım (erozyon) olmaktadır. Sinovyal eklemler en önemli tutulum yeridir. Eklemlerde sertlik ve ağrı ile karakterize simetrik artrit yapar. Romatoid artrit tedavisi yapılmadığı takdirde eklem hasarı, deformite ve fonksiyon kaybına yol açabilir (Emery 2002, Wasserman 2011).

İnflamasyon ve kemik erozyonu birbirinden farklı süreçler değildir. İki süreç arasında aşikâr bir ilişki vardır. Makrofaj, lenfosit ve fibroblastlarca sekrete edilen pek çok faktör bu süreçte rol alır. Sonuçta direkt veya indirekt olarak doku hasarı meydana gelir (Haynes 2007).

Romatoid artritin yaygın ve karakteristik bir özelliği fokal artiküler kemik kaybı, erozyondur. 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 2010).

Fizik bulguları olmayan artralji ve/veya kas ağrısı yaygın bir ayırıcı tanıya sahiptir. Çoğu zaman, ilk başvuruda kesin tanı mümkün değildir. Yaygın nedenler arasında fibromiyalji, viral enfeksiyon, aşırı kullanım sendromu (tekrarlayan hareket yaralanmaları veya kas yorgunluğu ile ilişkili tendon suşu), nöropati (örn., karpal tünel sendromu) veya hipotiroidizm bulunur. Nadir nedenler arasında metabolik kemik hastalığı (örn., osteomalazi, hiperparatiroidizm) bulunur .

Bu çalışmamızda, RA hastaları ile artraljisi olan ancak artrit bulguları olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu hastaların direkt grafilerindeki eklem erozyonunun karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Ayrıca, romatoloji uzmanı tarafından değerlendirilen grafiler bir ay sonra tekrar değerlendirildi. Böylelikle, grafi yorumlarının kendi içerisindeki tutarlılığının araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid artrit

Romatoid artrit, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, simetrik periferik poliartrit ile seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. Tipik olarak tendon ile ligamanlarda gerilme sonucu deformite ve kıkırdak ile kemikte erozyon sonucu eklem hasarı ile seyreder. Tedavisiz bırakılır veya tedaviye yanıt alınmaz ise fiziksel fonksiyon kaybına, gündelik aktivitelerin kısıtlanmasına ve iş gücü kaybına sebep olur (Aletaha 2010).

Erken tanı ve hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ile erken tedavi ile hastalık kontrolü sağlanabilir, eklem hasarı ve engellilik durumu önlenir. Ancak, hastalığın erken dönemlerinde eklem bulgularını diğer inflamatuvar poliartritlerden ayırt etmek genellikle zordur. Hastalığın kendine özgü belirtilerinden olan eklem hasarı, romatoid nodüller ve diğer ekstra-artiküler bulgular sıklıkla hastalığı kontrol altında olmayan, uzun hastalık süresine sahip hastalarda ortaya çıkar. Hastalığın ilk dönemlerinde bu bulgular genellikle yoktur (Aletaha 2010).

2.2. Romatoid artrit epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde yapılan toplum temelli çalışmalarda, erişkinlerde RA prevalansı %0.5-1 aralığında bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık izlenmektedir (Scott 2010). Prevalans, yaş ile birlikte artmaktadır ve en yüksek orana 65 yaşından büyük kadınlarda ulaşmaktadır. Bu durum hormonal faktörlerin, patogenezi rolü olduğunu düşündürmektedir (Symmons 2002).

Kullanılan tanı yöntemine göre hastalık sıklığı tahminleri değişmektedir. İnsidansı yaş ile birlikte artmakla beraber 5-50/100.000 civarında olduğu bildirilmiştir (Pedersen 2009). Hastalık prevalansı yaşanan coğrafik bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da, gelişmekte olan batı Afrika ülkelerine göre daha sık izlenmektedir (Kalla 2003). Bu farklılıklar, hastalık gelişiminde genetik risklerin ve çevresel etkenlerin önemine işaret etmektedir. Bazı yayınlarda ise RA insidansının azaldığı, ancak daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı iddia edilmektedir (Doran 2002). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise RA prevalansı %0.32 olarak saptanmıştır (Cakir 2012).

Sigara içmek dominant çevresel risk faktörüdür ve RA gelişme riskini iki kat artırır (Carlens 2010). Obezite, alkol tüketimi, kahve tüketimi, vitamin D düzeyi, periodontitis

gibi iyi tanımlanmış bakteriyel enfeksiyonlar, Epstein Barr virüs, Retrovirüsler gibi ajanların neden olduğu çeşitli viral çeşitli enfeksiyonlar, oral kontraseptif kullanımı ve düşük sosyo-ekonomik durum diğer potansiyel risk faktörleridir, ancak bunları destekleyen kanıtların derecesi düşüktür (Liao 2009) (Mercado 2001) (Sato 1991).

2.3. Romatoid artrit klinik bulguları

Romatoid artrit, tipik olarak kademeli olarak başlayan poliartiküler hastalık ile prezente olur. Ancak bazı hastalar, akut başlangıç ile, intermittan, gezici eklem tutulumu ile veya monoartiküler hastalık şeklinde de başvurabilir. Hastalara sistemik semptomlar eşlik edebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin miyalji, yorgunluk, düşük derecede ateş, kilo kaybı ve depresyon mevcuttur. Daha nadiren, nodül veya episklerit gibi ekstra-artiküler bulgular da tespit edilebilir.

Romatoid artrit (RA) cilt bulgularından en yaygın olanı romatoid nodüldür (Sayah 2005). Romatoid vaskülit mevcut olduğunda veya nötrofillerin dermal infiltrasyonu nedeniyle cilt bulguları ortaya çıkabilir. Tutulan eklemlerin üzerinde cilt atrofi görülebilir.

Episklerit ve sklerit hastaların yüzde 5'inden azında görülür. Romatoid artrit (RA), iritis dahil olmak üzere üveit de ortaya çıkabilir. Sklerit ve korneal erimeyle birlikte periferik ülseratif keratit RA'da hasar veren bulgular görülebilir.

Romatoid artrit pulmoner bulguları arasında interstisyel hastalık ve pulmoner nodüller de dahil olmak üzere romatoid ile ilişkili parankimal akciğer hastalığı, RA ve ilaca bağlı immün baskılama ile ilgili pleropulmoner enfeksiyon, büyük ve küçük hava yolu tıkanıklığı, romatoid plevral hastalık, romatoid hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ilaçlara sekonder ilaçla ilişkili akciğer hastalığı, vaskülit ve pulmoner hipertansiyonlu vasküler hastalık yer alır (Amital 2011).

Klinik olarak belirgin perikardit ve miyokardit, romatoid artritli hastalarda nadir görülen klinik durumlardır. RA'lı hastalarda artmış koroner arter hastalığı riski vardır. Kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon riskinde artış olabilir (Gabriel 2010).

Periferik veya merkezi sinir sistemlerini içerebilen, lokal veya sistemik faktörlerden kaynaklanabilen romatoid artrit (RA) ile çeşitli nörolojik anormallikler görülebilir. Karpal tünel sendromu en sık görülen nörolojik bulgudur.

Anemi, aktif romatoid artrit hastalarında yaygın olarak bulunur. Felty sendromunda ve büyük granüler lenfosit sendromunda bulunan nötropeni tedavi gerektirebilirken, reaktif trombositoz ve eozinofili genellikle hastalık aktivitesiyle ilişkilidir ve RA tedavisi dışında bir tedavi gerektirmez (Panush 1971)

Eklem tutulumu açısından üç farklı şekilde prezente olabilir; tipik ‘klasik’ RA, palindromik romatizma ve monoartrit (Lee 2001).

2.3.1. Tipik ‘klasik’ romatoid artrit

Hastalık genellikle sinsi bir şekilde başlar. Baskın şikâyetler, ağrı, tutukluk (özellikle sabah tutukluğu) ve birçok eklemden şişliktir. Tipik olarak, parmakların metakarpofalangeal (MKP) ve proksimal interfalangeal (PIP) eklemi, başparmak interfalangeal eklemi, el bileği ve başparmağın metatarsofalangeal (MTP) eklemi hastalığın erken dönemlerinde artrit ortaya çıkan bölgelerdir. Dirsek, omuz, ayak bileği ve diz gibi sinovyal eklemler de genellikle etkilenmektedir (Aletaha 2010).

Sabah tutukluğu, aktif RA hastalarında sık izlenen bir klinik durumdur. Yataktan kalktıktan sonra veya uzun süre aynı pozisyonda durduktan sonra eklemleri hareket ettirmekte zorluk veya yavaşlık olarak tanımlanır. Vücudun her iki tarafı da etkilenebilir ve hareket ettikçe tutukluk azalır (Lineker 1999). Bir saatten uzun süren sabah tutukluğu, eklem inflamasyonunun şiddetini yansıtır ve RA dışındaki hastalıklarda nadiren izlenir. Bununla birlikte, tüm inflamatuvar artropatilerde uzun süreli inaktivite sonrası tutukluk izlenebilir (Edworthy 1999).

Bazı hastalarda, poliartiküler tutulumuna ek olarak polimiyalji romatika (PMR) düşündürecek bulgular eşlik edebilir. Tipik PMR ile başvuran bazı hastalarda ise zaman içerisinde RA gelişebilir (Brooks 1997).

2.3.2. Palindromik romatizma

Bazı hastalarda RA başlangıcı epizodiktir, saatler-günler içerisinde bir veya daha fazla eklem sırayla tutulur, günler-aylar süren semptomsuz dönemler eşlik eder. Bu epizodik patern “palindromik romatizma” olarak adlandırılır. Bu hastalar, tipik RA hastaları ile benzer genetik risk faktörlerine sahiptir (Maksymowych 2002).

Palindromik romatizma şeklinde başvuran, zaman içerisinde RA gelişen hasta oranları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Palindromik romatizma ile başvuran

60 hastanın 20 yıl izlendiği bir çalışmada, hastaların %67'sinde RA gelişmiştir (Koskinen 2009). Başka bir çalışmada ise 147 hastanın %28'inde takipte RA tanısı konulmuştur (Maksymowych 2002).

Romatoid artrit hastalarında sıklıkla tespit edilen anti-sitrülenmiş peptid antikoru (ACPA), palindromik romatizmanın RA'ya ilerlemesini öngördürebilir, ancak bu ihtimali değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Katz 2012). Bir çalışmada, 61 hasta ortalama 5.5 yıl takip edilmiş ve RA gelişen hastaların %83'ünde başlangıçta değerlendirilen antikor pozitif bulunmuştur. Romatoid artrit gelişmeyenlerde ise pozitiflik oranı %19 bulunmuştur (Russell 2006). Başka bir çalışmada ise RA gelişimi ile antikor pozitifliği arasında ilişki bulunamamıştır (Salvador 2003).

Palindromik romatizma hastalarının, RA tedavisinde kullanılan hidroklorokin cevap vermesi, palindromik romatizma ile RA arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Toplam 113 palindromik romatizma hastasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, hidroklorokin kullananlarda kronik romatizmal hastalık %20 daha az oranda gelişmiştir (Gonzalez-Lopez 2000).

2.3.3. Monoartrit

El bileği, diz, omuz, kalça veya ayak bileği gibi büyük, tek bir eklemden oluşan monoartrit, RA'nın tek belirtisi olabilir veya poliartiküler hastalık gelişmesinin habercisi olabilir. Monoartrit ile poliartrit gelişmesi arasında geçen süre günler, hatta haftalar sürebilir. Poliartrit gelişene kadar, bu hastalara monoartiküler artrit hastası gibi yaklaşılır (Scott 2010).

2.3.4. Fizik muayene bulguları

El, el bileği ve ayak gibi küçük eklemlerde şişlik ve ağrıya eşlik eden sabah tutukluluğu ile kavrama gücünde azalma sıklıkla tespit edilen bulgulardır. Bununla birlikte, daha az sıklıkla tüm periferik eklemler ile ekstremitelerin proksimal eklemleri de etkilenebilir. Servikal omurga hariç aksiyel iskelet genellikle korunmuştur. Hastalığı kontrol altında olmayan hastalarda, tipik olarak ilerleyici eklem hasarı ve bunun neticesinde belirgin eklem deformitesi ve fonksiyon kaybı gelişebilir (Aletaha 2010).

Etkilenen eklemden kaynaklanan inflamasyonun anahtar bulgusu ağrı ve şişliktir. Etkilenen eklem baskı uygulaması sonucu hassasiyet oluşması veya eklem hareketi neticesinde ağrı oluşması ile eklem inflamasyonu ortaya konabilir. Şişlik, sinovyal hipertrofi veya efüzyona

sekonder gelişebilir. Sinovyal kalınlaşma dokunmakla balçığımsı his verirken, efüzyonda fluktuasyon hissedilir. Etkilenen eklem dikkatli bir şekilde incelenirse hafif ısı artışı tespit edilebilir, ancak kızarıklık ve ısı artışı RA’de eklem tutulumunun belirgin özelliklerinden değildir. Hastalığın erken dönemlerinde, el bileğindeki sinovit, karpal tünel sendromu şeklinde prezente olabilir. Karakteristik eklem deformiteleri, hastalığın geç bulgularındandır ve tutulan eklem anatomisini etkileyecek lokal hasar ve fiziksel stres neticesinde gelişir (Scott 2010).

Hemen hemen bütün RA hastalarında zaman içerisinde periferik eklemler tutulur. Aksiyel ve santral eklemlerin tutulumu hastaların %20-50’sinde izlenir. Daha nadiren lomber omurgaların faset eklemlerinde sinovit gelişebilir (Lehtinen 1999).

Eklemlerin simetrik tutulumu hastalık için karakteristik bulgudur, ancak hastalığın erken dönemlerinde bu durum daha az aşikâr olabilir. Eklem hastalığının şiddeti ve bunun sonucu olarak eklem deformitesi bazen asimetric olabilir. Bu durum, dominant ekstremitede aşırı kullanım sonucu, eklemde ortaya çıkan yapısal hasar ile ilişkilendirilmiştir. Metakarpofalangeal ve MTP eklemlerinde hassasiyet ve palpe edilebilen sinovyal kalınlaşma, RA’in karakteristik bulgularıdır (Aletaha 2010).

2.4. Romatoid artrit ve kemik erozyonu

Romatoid artrit, eklemi döşeyen sinovyal dokuların inflamasyonu ile karakterizedir. Sinoviyumu döşeyen hücrelerin çoğalması, sinoviyumun monosit ve aktive lökositler ile infiltrasyonu sonucu “pannus” denilen, kıkırdak ve kemik dokunun yüzeyini saran doku oluşur. İnfiltrate eden hücrelerden, kıkırdak ve kemik matriksinin yıkımına sebep olan pro-inflamatuvar sitokinler salgılanır (Karmakar 2010).

Erozyon (fokal artiküler kemik kaybı), RA’in sık ve karakteristik bir bulgusudur. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren tespit edilebilir. İnflamasyon olan eklemlere sıklıkla peri-artiküler kemik kaybı da eşlik eder ki bunun neticesinde fokal kemik erozyonları gelişir. Erozyon, pannus dokusunun kortikal ve subkondral kemiği işgal ettiği yerlerde ve yakındaki kemik iliğinde oluşur. Bu sürecin sonunda, trabeküler kemik kaybı gelişir (Scott 2004). Hastalık, erken tanınmaz ve tedavi edilmez ise fokal kemik erozyonları hızlıca ilerler ve eklem deformitesi ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Bu nedenle, fokal kemik erozyonlarını önleyecek şekilde erken tedavi, hastalık yönetiminde kritik role sahiptir (Karmakar 2010).

Fizyolojik kemik yapım-yıkım döngüsünde, yıkım osteoklastlar tarafından gerçekleştirir. Bu döngü, osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik yapımı ile dengede tutulur. Romatoid artrit hastalarında fokal kemik kaybı, pannus-kemik aralığında ve subkondral bölgede bulunan osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir (Gravallese 1998). Bu hücreler, katepsin K, tartrat dirençli asit fosfotaz ve kalsitonin reseptörü ekspres ederler. Fizyolojik kemik döngüsünde, osteoklast farklılaşmasını ve fonksiyonlarını reseptör aktivatör NF-kappa beta ligand (RANKL) yolağı düzenler. RANKL, prekürsör osteoklast hücrelerdeki reseptörü olan RANK'a bağlanarak, osteoklastogenezi uyarır. Osteoprotegerin (OPG), RANKL'ın solubl bir reseptörüdür ve pro-osteoklastogenik aktivitesini bloke eder. İnflamatuvar artritlerde, RANK/RANKL yolağı aktivedir ve bunun neticesinde, kemik döngüsünün regülasyonu bozulmuştur. Romatoid artrit hastalarının sinovyal dokularında, RANKL:OPG mRNA oranı artmış bulunmuştur ki bu durum RA eklemlerinde pro-osteoklastogenik durumun hakim olduğunu gösterir (Haynes 2001).

İnflame eklemlerin sinovyal dokusu, aktive makrofaj ve lökositler ile infiltridir. Bu hücreler, tümör nekroz faktör (TNF)-alfa, interlökin (IL)-1, IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler ile monosit-koloni stimulan faktör (CSF) gibi büyüme faktörleri açısından önemli kaynaklardır. Bu sitokin ve faktörler, kemik döngüsünü belirgin şekilde etkilerler. Etkilerini hem osteoklast farklılaşması ve aktivasyonu hem de osteoblast aktivasyonu üzerinden göstererek progresif eklem hasarına sebep olurlar (Lorenzo 2008).

2.5. Romatoid artrit radyolojik bulguları

Romatoid artrit hastalarında, radyolojik olarak eklem aralıklarında daralma ve kemikte erozyon gelişir. Bu görüntü, en iyi şekilde elin ve ayağın direk grafilerinde tespit edilir. Bu bulgular ilk muayene esnasında da ortaya çıkabilir, ancak genellikle sinovitin devam ettiği durumlarda, hastalık başladıktan birkaç ay sonra daha belirgin hale gelir. Kıkırdak ve kemikte ortaya çıkan erozyon RA'in kardinal bulgusudur. Erozyon, bazı diğer inflamatuvar artritlerde ve gut artropatisinde de ortaya çıkabileceği için, erozyon varlığı ne RA için ne de diğer artritler için tanısal değildir (van der Heijde 1992).

Direkt grafiler, romatoid artrit (RA) değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ancak direkt grafi genellikle RA'daki irreversible eklem hasarı oluşuktan sonraki geç dönem değişiklikleri göstermektedir. Kas iskelet ultrasonografisi direkt grafiye kıyasla duyarlılığı daha yüksek bir görüntüleme yöntemidir. Eklemdaki efüzyon, erozyon, sinovyal inflamasyonun derecesini, dejeneratif değişikliklerin olup

olmadığını ve Doppler inceleme ile vaskülarite hakkında kolaylıkla bilgi sahibi olunabilmektedir (Backhaus 2001, Wakefield 2005) Manyetik rezonans (MR) eklemi oluşturan kemik, eklem kıkırdağı ve yumuşak doku gibi tüm yapıları aynı anda görüntüleyebilmektedir. Direkt grafi hastalık başlangıcından itibaren süregelen hastalığın kümülatif bir sonucu olan yapısal değişiklikleri gösterirken, MR primer lezyon olan sinovitin doğrudan görüntülenmesine ve değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. US ve MR özellikle erken RA'lı hastalarda kemik erozyonları gelişmeden önce sinoviti ve direkt grafilerde tespit edilebilir hale gelmeden önce erken kemik hasarını tespit edebilmektedir (Østergaard 2003, Hammer 2012).

Sonuç olarak Manyetik rezonans (MR) ve ultrasonografi, sinovite bağlı değişikliklerin tespiti için direkt grafiden daha sensitiftir. Ancak, bu değişikliklerin prognostik önemini ortaya koymak için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir (Cohen 2011).

2.5.1. Romatoid artrit direkt grafi bulguları

Aktif hastalığı olan hastaların etkilenen eklemlerinde peri-artiküler osteopeni, eklem aralığının daralması ve kemik erozyonu gibi progresif radyografik değişiklikler ortaya çıkar. Aktif hastalık sürecinde, eklem subluksasyonu ve sekonder dejeneratif değişiklikler gibi deformiteler gelişebilir (van der Heijde 1992).

Hastalığın erken dönemlerinde, direk grafi çekimleri sıklıkla normal olarak değerlendirilir. Yumuşak dokuda şişlik ve peri-artiküler osteopeni direkt grafilerde erken değişiklikler olarak izlenebilir (şekil 2.1). Erozyonun radyografi ile tespit edilebilmesi için, eklem sınırındaki kemik korteksinde hasar olması gerekir. Hastaların %15-30'unda, hastalığın birinci yılında, direkt grafi ile MCP ve PİP eklemlerinde erozyon tespit edilir (şekil 2.2). Tedaviye yanıt vermeyenlerde, ikinci yılın sonunda kümülatif erozyon insidansı %90'dır (van der Heijde 1992). Bazı hastalarda, ilk erozyon ulnar stiloid kemikte ve MTP ekleminde gelişir. Bu duruma, eklem aralığında daralma da eşlik edebilir. Hastalığın erken dönemlerinde, eklem hasarında radyolojik bulgular dominant elde daha belirgindir. Bu asimetri, hemiplejik hastalarda da bildirilmiştir (Koh 2015).

Aşırı eklem hasarının olduğu durumlarda, eklem hasarı devam etmesine rağmen, erozyon şiddeti radyolojik olarak tespit edilebilecek sınıra ulaşır (Kuper 1999).

RA' da erken evre radyografi bulguları: Yumuşak doku şişliği, eklem aralığında daralma, periartiküler osteopeni ve erozyonlar erken dönem radyolojik bulgulardır. (Quinn 2001, Kaşifoğlu 2006). Eklemlerde tespit edilen erozyonların varlığı hastalık süresinin dolaylı bir göstergesidir. Bu yüzden erken evre bulgusu olarak kabul edilmesi tartışmalıdır.

Geç evre bulguları: Genellikle RA tanısından yıllar sonra ortaya çıkar. Tipik örnekleri subluksasyon ve luksasyonlardır. Uygun tedavi edilmemiş olan geç dönem hastalarda düğme iliği ve kuğu boynu deformateleri genellikle görülmektedir (Kuper 1999). Belli aralıklarla direkt grafi ile değerlendirme yapmak hastanın takibi açısından önemlidir (Weissman 1994).

Romatoid artritte radyolojik değişimleri gösteren çok sayıda skorlama sistemi mevcuttur. En sık Larsen ve Sharp skoru ve bu skorlama sistemlerinin varyantları kullanılmaktadır. Van der Heide, Sharp skorlamasının modifikasyonudur. El, el bileği ve ayak için daha ayrıntılı bir skorlama yapar (range 0 – 10). Etkin bir şekilde uygulanması için deneyim ve yeterince zaman ayırmak gerekmektedir. (van der Heijde 2000). Bir RA çalışmasında erken başlangıçlı artritli olan hastalarda (başlangıç semptomları 3 aydan az) direkt grafi erozyonları vakaların %12,8'inde tespit edilebilmiştir (Machold 2002). Direkt grafi ile görüntüleme en son sınıflamadan itibaren (2010) erken hastalık tanısında ölçüt olarak kullanımdan çıkmıştır. (Aletaha 2010).



Şekil 2.1. Üçüncü ve dördüncü parmak PİP eklemlerde yumuşak doku şişliği (oklar) ve peri-artiküler osteopeni (ok uçları) (Uptodate, grafik 83905)



Şekil 2.2. Sağ el PİP ekleminde yumuşak doku şişliği (oklar) ve hafif eroziv değişiklikler (ok uçları) (Uptodate, grafik 85824)

2.6. Romatoid artrit klasifikasyon kriterleri

Romatoid artrit hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, 1987-2010 yılları arasında American College of Rheumatology (ACR) tarafından geliştirilen ve geçerliliği doğrulanan 1987 ACR kriterleri kullanılmıştır (tablo 2.1). Bu kriterlere göre toplam 7 kriterden 4'ünü sağlayan hastalar, RA olarak sınıflandırılmaktaydı. Romatoid faktör (RF), bu kriterler arasında mevcut iken, anti-siklik sitrülline peptid henüz tanımlanmadığı için kriterler arasında yoktu. Romatoid nodül ve radyolojik eroziv değişiklikler kriterler arasında bulunmasına rağmen, hastalığın erken dönemlerinde genellikle bu bulgular tespit edilememekteydi (Arnett 1988).

Tablo 2.1. 1987 ACR romatoid artrit klasifikasyon kriterleri

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

Bu kriterler, inflamatuvar ve non-inflamatuvar artritleri ayırt etmede oldukça başarılı iken, gelecekte RA gelişecek bazı hastaları erken hastalık döneminde tespit etmek için düşük duyarlılığa sahipti. Ayrıca, bu kriterler herhangi bir dışlama şartı içermiyordu. Örneğin, bu kriterleri sağlayan hastalarda zaman içerisinde, özellikle sistemik lupus eritematosus (SLE), Sjögren sendromu, skleroderma ve psöriatik artrit gibi diğer hastalık tanıları konulmaktaydı (Arnett 1988).

2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) klasifikasyon kriterleri ise hastalığın daha erken dönemlerde tanınmasına odaklanmıştır. Bu kriterler,

henüz tanımlanmamış inflamatuvar sinovit ile başvuran hastalarda, persistan semptom ve yapısal hasar açısından risk altında olanları belirleyerek, DMARD başlanması açısından değerlendirilmesine imkan vermektedir. Bu kriterler ile bir hastanın RA olarak sınıflandırılması için, en az 1 ekleminde sinovit olması, alternatif tanıların dışlanması ve 10 üzerinde en az 6 puan alması gerekmektedir (Aletaha 2010) (tablo 2.2). Bu kriterler, RA'li hastalar ile yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmaları sınıflandırmak için geliştirilmiştir.

Tablo 2.2. 2010 ACR/EULAR romatoid artrit sınıflandırma kriterleri

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

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

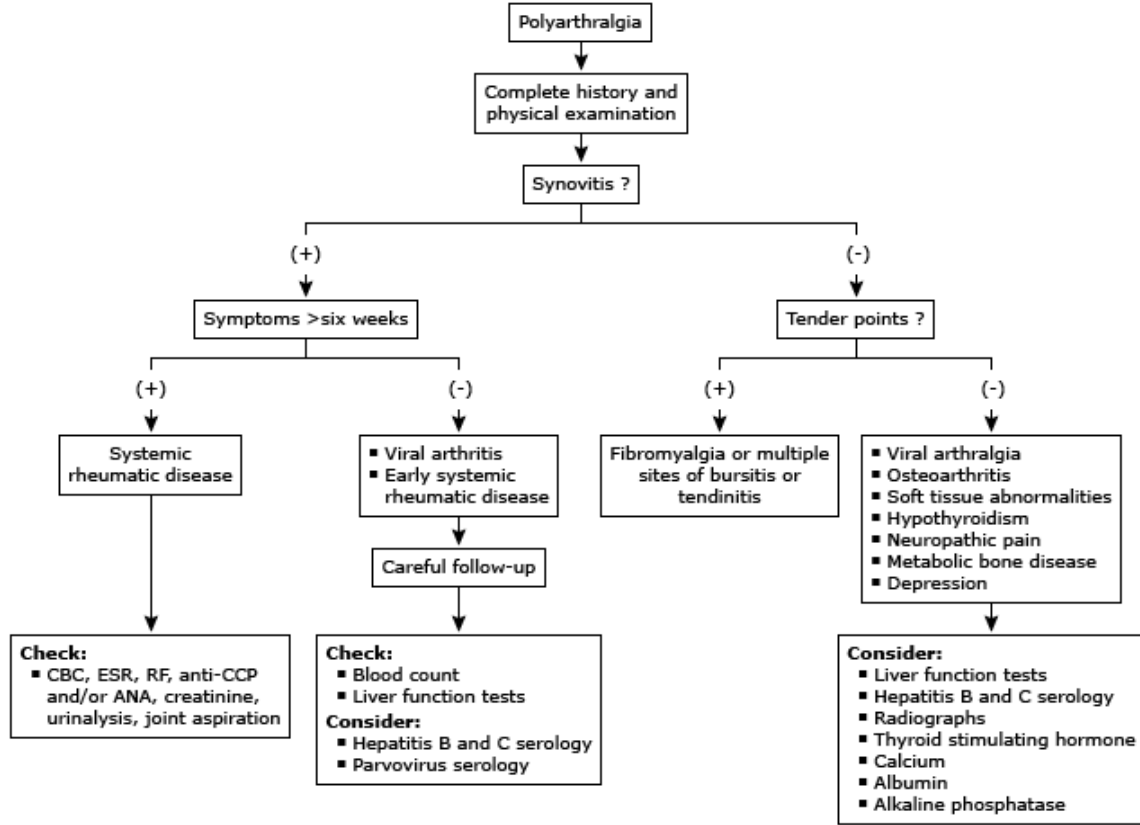
2.7. Artralji ile başvuran hastaların değerlendirilmesi

Poliartiküler ağrı, erişkin popülasyonda klinik pratikte sık karşılaşılan bir tablodur. Sebepleri arasında, kendini sınırlayan değişik hastalıklar ile engelliliğe ve hayati tehlikeye neden olabilecek hastalıklar vardır. Tanı aşamasında, en kıymetli bilgiye öykü ve fizik muayene ile ulaşılır. Bu bulguları destekleyecek şekilde laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Nadiren, doku biyopsisi yapılabilir. Poliartiküler ağrıya neden olabilecek başlıca klinik durumlar tablo 2.3'te özetlenmiştir (ACR 1996).

Tablo 2.3. İnflamatuvar poliartritın majör sebepleri

<ul style="list-style-type: none">• Enfeksiyöz artritler<ul style="list-style-type: none">○ Bakteriyel<ul style="list-style-type: none">▪ Lyme hastalığı▪ Bakteriyel endokardit○ Viral○ Diğer enfeksiyonlar
<ul style="list-style-type: none">▪ Post-enfeksiyöz artritler<ul style="list-style-type: none">○ Romatizmal ateş○ Reaktif artrit○ Enterik enfeksiyonlar
<ul style="list-style-type: none">▪ Seronegatif spondiloartropatiler<ul style="list-style-type: none">○ Ankilozan spondilit○ Psöriatik artrit○ İnflamatuvar bağırsak hastalığı
<ul style="list-style-type: none">▪ Romatoid artrit
<ul style="list-style-type: none">▪ İnflamatuvar osteoartrit
<ul style="list-style-type: none">▪ Sistemik romatolojik hastalıklar<ul style="list-style-type: none">○ SLE○ Sistemik skleroz○ Polimiyozit/Dermatomyozit○ Still hastalığı○ Behçet sendromu○ Otoinflamatuvar hastalıklar
<ul style="list-style-type: none">▪ Diğer sistemik hastalıklar<ul style="list-style-type: none">○ Sarkoidoz○ Palindromik romatizma○ Ailesel Akdeniz Ateşi○ Maligniteler○ Hiperlipoproteinemiler

Kas ve iskelet sistemi semptomları ile başvuran erişkin hastaların ilk değerlendirmesi için 1996 yılında ACR tarafından bir kılavuz yayınlanmıştır. Bu kılavuzda yer alan algoritma kullanılarak, artrit varlığına göre ayırıcı tanı listesi daraltılabilir. Artrit bulgusunun net olmadığı gösterilir ise, ağrının non-artiküler sebeplerine odaklanılır (ACR 1996).



Şekil 2.3. Kas ve iskelet sistemi semptomları ile başvuran erişkin hastaların ilk değerlendirilmesi (1996 ACR kılavuzu)

Poliartrit yapabilen sebeplerin listesi oldukça uzun olmasına rağmen, inflamatuvar artrit tespit edilen birçok hastada tanı konulabilecek hastalık sayısı azalmaktadır. Bir çalışmada, erken sinovit ile başvuran 201 hasta değerlendirilmiş ve hastaların %60'ına başvuru anında veya bir yıl içerisinde RA veya spondiloartropati tanısı konulmuştur (El-Gabalawy 2000).

Görüntüleme yöntemleri genellikle pahalıdır. Poliartiküler ağrı ile başvuran hastalarda rutin olarak kullanılmazlar. Kullanışlı olduğu durumlarda ise tutulan tüm eklemlerin görüntülenmesine gerek yoktur. Ayırıcı tanıda en çok bilgi verecek eklemlerin seçilmesi gerekmektedir. Örneğin, RA'den şüpheleniliyorsa erozyon en iyi el bileği, el ve ayak eklemlerinde görüntülenebilir.

Akut durumlarda, radyografik değerlendirmeler genellikle tanısal spesifiteye sahip değildir. Yeni başlayan RA, SLE, gut, tendinit veya bursit tablosunda sıklıkla tanıya yardımcı olmaz. Birkaç akut durumda ise direkt grafiler faydalı olabilir. Örneğin, kalsiyum pirofosfat depo hastalığında kondrokalsinosiz tespit edilebilir. Diğer taraftan, ankilozan spondilit hastalarında sakroiliak eklemlerdeki değişiklikler hastalığın en erken radyografik bulgularıdır ve periferal poliartritini sebebi olarak seronegatif spondiloartropatlilere yönelmeyi sağlar. Manyetik rezonans, sakroiliak eklemdaki erken değişiklikleri tespit etmede direk grafiden daha duyarlıdır (ACR 1996).

Direkt grafilerin tanıda faydalı olabileceği kronik durumlar ise şunlardır:

- Osteoartrit (OA) hastalarında, tanı koymanın yanında hastalık şiddetini değerlendirmek için de kullanılır. Ancak, OA hastalarında direk grafi normal de izlenebilir ve hastaların semptomları ile korele olmayabilir.
- Romatoid artrit tanısında marjinal erozyonlar tanısal olabilir. Bu erozyonlar, MR ve ultrason ile direk grafiden önce de tespit edilebilir (Baillet 2011).
- Kronik gut hastalığı da eklem erozyonuna sebep olabilir. Ancak, bu durumda sıklıkla “sarkık kenar” görünümü vardır ki RA’in erozyonundan ayırt edilebilir (ACR 1996). Gut tanısı için ultrason ile direk grafiden daha spesifik bilgi sağlanabilir (Howard 2011).

2.8. Romatoid Artrit Tedavisi

Romatoid artrit (RA) kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Uygun tedaviler ile hastalığın kontrol altında tutulması amaçlanır. RA tedavisinin amacı, hastanın fonksiyonel olarak bağımsız bir yaşam sürmesini sağlamaktır. Tedavi ile sinovitin kontrol edilmesi ve eklem hasarının önlenmesi amaçlanmaktadır. Eklem hasarı riski hastalığın ilk yıllarında daha yüksek olması nedeniyle erken tanı konulması ve tedavinin erken başlanması çok önemlidir.

RA kliniğinin her hastada farklı seyretmesi, süreç içinde hastaların klinik seyirlerinde değişiklik olabilmesi nedeniyle hasta temelli değerlendirme yapılarak tedavi kişiselleştirilmelidir. Tedavi planı yapılırken aktif hastalık bulguları değerlendirilmeli, objektif aktivite parametreleri kullanılmalı, eklem tutulumları ve eklem dışı tutulumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide seçilecek ilaçlar, tedavi öncesi hastalık aktivitesinin şiddeti, daha önce kullanılmış olan tedavilerle elde edilmiş klinik durum gibi birçok parametre dikkate alınarak belirlenmelidir. Tedavinin öncelikli amacı hastada mümkün

olan en kısa zamanda remisyona sağlamak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Özellikle son 20 yıl içinde RA gelişiminde altta yatan mekanizmaların anlaşılmasını sağlayan çalışmalar ile tedavi yaklaşımında gelişmeler yaşanmaktadır (Quinn, 2001).

Hastalık süresi; ilk 6 ay erken RA, 6-24 ay orta derecede erken RA, 24 aydan uzun süredir var olan hastalık uzun dönem hastalık olarak kabul edilir. Hastalık hafif, orta, şiddetli olarak derecelendirilir. Başlangıç tedavisi veya mevcut almakta olduğu tedaviye 6 aydan uzun süre yanıtızsız hastalar devamlı aktif (persistan) kabul edilmelidir. Bu gruptaki hastalarda kötü prognoz özellikleri sorgulanmalıdır. Bu özellikler; 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 J S 2010).

Tanı sonrası tedaviye vakit kaybetmeden başlanmalıdır. İlk yıl sık aralıklarla takip yapılmalı ve özellikle tedavi uyumu sağlanması için çaba harcanmalıdır. Tedavilerin yan etkileri yakından takip edilmelidir. Hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında güçlük yaşıyor veya remisyona sağlanamıyorsa vakit kaybetmeden ilaç değişikliği yapılmalıdır. Tedavide nonfarmakolojik tedaviler, farmakolojik tedaviler ve bazı özel durumlarda cerrahi tedaviler kullanılır. Tedavi sürecinde nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavilerin birlikte uygulanması önemlidir.

2.8.1. Hasta Eğitimi

RA tanısı konulduktan sonra yapılması gereken ilk ve en önemli nokta hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesidir. Hastalığın kronik bir hastalık olduğu, düzenli takipler yapılması gerektiği, hastalığın seyrinde komplikasyonlarla karşılaşılabilereği, verilen tedaviler ile hastalığın kontrol altında tutulabileceği ancak bunun sağlanması için tedavi uyumunun önemli olduğu, verilecek tedaviler ile oluşabilecek yan etkiler hastaya anlatılmalı ve sürecin doğru yönetimi ile başarı şansının artacağı açık bir şekilde hastaya ifade edilmelidir.

2.8.2. Nonfarmakolojik Tedavi

Kas gücünün korunması, gelişebilecek deformatelerin önlenmesi ve fonksiyonelliğin korunmasına katkıda bulunur. Hastalık aktivitesine göre planlanacak egzersizler, iş-uğraş tedavileri, hidroterapi ve balneoterapi nonfarmakolojik tedavileri oluşturmaktadır.

2.8.3. Farmakolojik Tedavi

RA'da ilaç tedavisi 4 temel grupta ele alınabilir:

1. Ağrı kesiciler ve Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar
2. Glukokortikoidler
3. Konvansiyonel DMARD tedaviler
4. Biyolojik Ajanlar

2.8.3.1. Nonsteroidal Anti-inflatuar ilaçlar (NSAİİ)

Hücre membranına bağlı arasıdonik asitin metabolik ürünlerinin sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Analjezik, anti-piretik ve anti-inflatuar etkileri vardır. Bu özellikleri sebebiyle birçok romatizmal hastalıkta kullanılmaktadırlar. Romatoid artritte ilk seçenek ilaçlardır. Hastalık semptomlarını azalttıkları için tanı konmasını geciktirebilirler. Uzamış sabah tutukluluğunu azaltması ve kullanımının kolay olması nedeniyle uzun etkili preparatlar tercih edilmektedir (Quinn 2011). Bu grupta yer alan ilaçların RA progresyonunu yavaşlatmakta belirgin bir rolünün olmaması nedeniyle tedavide tek başına kullanılmaları doğru bir yaklaşım değildir (Giles 2011).

Etki mekanizmasında prostoglandin inhibisyonu olması nedeniyle birçok sistem üzerine yan etkiler görülebilmektedir. En sık yan etkiler gastrointestinal sistem üzerinde görülmektedir. Tok olarak kullanılması gastrointestinal sistem semptomlarının azaltılmasını sağlayabilmektedir. Gastrit yan etkilerin azaltılması amacıyla COX-2 selektif NSAİİ kullanılmış ancak bu grup ilaçların kardiyovasküler sistem üzerinde meydana getirdiği olumsuz etkiler nedeniyle kullanımından uzaklaşmıştır. NSAİİ ile birlikte proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ile birlikte yan etki insidansında belirgin azalma görülmüştür. Ayrıca nefrotoksik etkileri açısından renal fonksiyonlar ilk muayane ve kontrol muayenelerde değerlendirilmelidir (Ergin 2011).

2.8.3.2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler anti-allerjik, anti-inflatuar, immünsüpresif etkileri olan ilaçlardır. İnflamasyonu hızlı bir şekilde azaltmaları nedeniyle RA tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. DMARD'ların etkileri geç dönemde ortaya çıktığı için akut dönemde inflamasyonu baskılayıp kontrol altına almak için kullanılırlar. DMARD'ların etkileri görülmeye başladığında glukokortikoidlerin dozu tedrici olarak azaltılarak kesilir. Ayrıca

tedavinin herhangi bir aşamasında hastalığın aktif olduğu dönemlerde de kullanılabilir (Ataman 2012).

Tedavi planlanırken, tedavi edici ve inflamasyonu baskılayıcı minimum doz ile başlanmalıdır. Glukokortikoidlerin kesilmesi aşamasında hastalık reaktif olabilir ve adrenal yetmezlik bulguları izlenebilir. Özellikle uzun süreli yüksek doz glukokortikoid kullananlarda ilaç aniden kesilmemelidir. Diffüz kas ağrıları, kemik ve eklem ağrıları, anoreksi, kilo kaybı, baş ağrısı, bulantı, ateş gibi psödoromatizma semptomları ortaya çıkabilir. Glukokortikoidlerin birçok sistem üzerine yan etkileri vardır ve bu etkiler doz bağımlıdır. Bu yan etkiler arasında hipertansiyon, ostoporoz, kilo artışı, diyabet, arterioskleroz, katarakt sayılabilir. ACTH salgısının günün erken saatlerinde en yüksek değerde olması ve glukokortikoid ilaçların ACTH salgısı üzerindeki negatif feed back inhibitör etkilerinin derecesinin gün içi ritim değişikliği göstermesi nedeniyle ACTH sentezini en az derecede inhibe edeceği ve yan etki profilinin daha az görüleceği günün erken saatlerinde alınması önerilmektedir (Kayaalp 2005).

2.8.3.3. Biyolojik Dışı 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 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 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 ya da 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 2008, Giles 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 2008, Giles 2011).

a. 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 2011, Ataman 2012). MTX başlanacak hastalarda tam kan sayımı, alkalin 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 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 azalıp kaybolabilir (Ataman 2012). MTX' ın kesin kontraendikasyonları; alkol kötüye kullanımı, aktif karaciğer hastalıkları (kronik hepatit B ve C infeksiyonları), hamilelik ve emzirme dönemleridir (Giles 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 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 (Ataman 2012).

c.Sulfasalazin:

Etkisinin hidroklorokinden 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 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 2011).

e. Diğer İlaçlar:

D-penisilamin, azatiopirin, altın tuzları, siklosporin, klorambusil, siklofosamid, mikofenolat mefetil, takrolimus, sirolimus RA tedavisinde kullanılabilen diğer ilaçlardır (Furst 2011).

2.8.3.4. Biyolojik Ajanlar

RA'da denge proinflamatuvar sitokinler lehinedir. Bu nedenle sitokinleri baskılayan 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 (Ergin 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 (Ataman 2012). Bir TNF inhibitörünün diğer bir TNF inhibitörüne üstünlüğü yoktur (Giles 2011).

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

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

Adalimumab; rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. İnsan monoklonal antikordur. Metotreksat ile beraber veya monoterapi olarak kullanılabilir. Her iki haftada 40 mg, subkutan olarak uygulanır (Ataman 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 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 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. Baş ağrısı, 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 psöriyasiz, hipersensivite vaskülit, palpabl purpura, pernio, fırsatçı deri infeksiyonları ve büllöz lezyonlar görülebilmektedir (Cush 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 göz ardı 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 gözeterek 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 tercihinine göre, kar/zarar oranını gözetenek 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 2011).

b. Abatasept:

TNF inhibitörleriyle tedavide istenilen başarı elde edilemezse abatasept veya rituksimab gibi yeni biyolojik ajanlara geçiş yapılabilmektedir (Ataman 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 etkilere benzerdir (Ataman 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 hastalığıdaki 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 2011).

e. Tosilizumab:

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



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ), Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Romatoloji Servisi ve Polikliniğinde, Aralık 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında takip edilen, 18 yaş ve üzeri, en az 6 ay ve üzerinde RA tanısı konulmuş 42 hasta ile Haziran 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında NEÜ, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Poliklinik ve Servislerinde takip edilen, artralji yakınması olan ancak anamnez ve fizik muayene ile artrit bulgusu tespit edilmeyen ve direkt grafi çekilerek değerlendirilmiş olan 44 hasta kontrol grubu olarak dâhil edilmiştir.

Hastaların radyolojik direkt grafileri, romatoloji uzmanı tarafından eklem erozyonu açısından yorumlanmıştır. Her iki gruptaki hastalara sıra numarası verilmiş, bu numaralar rastgele sıralanmış şekilde yeniden düzenlenmiştir. Grafileri yorumlayan romatoloji uzmanı hastalar açısından kör konumda idi. İlk yorum ve değerlendirmeden 1 ay sonra, hasta grafileri tekrar rastgele sıralanmıştır ve ilk yorumlamayı yapan romatoloji uzmanı tarafından yeniden kör olarak yorumlanmıştır. Birinci ve ikinci okuma için gözlemci içi uyum değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılmaya onam vermeme, gebelik ve 18 yaşın altında olmak çalışmamızın dışlanma kriterleridir.

Çalışmaya başlamadan önce NEÜ, Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26 Ekim 2018 tarih ve 2018/1538 karar numaralı onay alınmıştır.

3.1. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Bağımsız gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-square testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Bağımlı gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için ise McNemar testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında independent student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çalışmamızda grafi yorumlanmasının gözlemci içi uyumluluğu intra-klass korelasyon katsayısı (Cronbach's alfa değeri) ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma gruplarının demografik bulguları

Çalışmaya dahil edilen 42 RA hastasının yaş ortalaması 55.1 ± 11.8 olarak hesaplandı. Bu hastaların 35'i (%83.3) kadın, 7'si (%16.7) erkekti. Kontrol grubundaki 44 hastanın yaş ortalaması 55 ± 11.8 bulundu. Bu grubun 37'si (%84.1) kadın, 7'si (%15.9) erkekti. İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.978$ ve $p=0.924$).

4.2. Romatoid artrit hastalarında erozyon tespit edilen eklemler

Romatoid artrit hastalarının, 40'ında el grafisi ve 33'ünde ayak grafisi değerlendirilmiştir. Romatoid artrit grubunda 42 hastanın 13 (%30.9)'ünde, toplam 51 erozyon tespit edildi. Bu erozyonların 43'ü (%84.3) elde, 8'i (%15.7) ayakta idi. Sağ el küçük eklemlerinde 17, sol el küçük eklemlerinde 12, sağ el bileğinde 7, sol el bileğinde 7, sağ ayak küçük eklemlerinde 3, sol ayak küçük eklemlerinde 4 ve sağ ayak bileği 1 adet erozyon mevcuttu.

Topuk dikenini değerlendirilmesi için 23 sağ ayak ve 21 sol ayak grafisi uygun şartları taşıyordu. Sekiz (%19) hastanın sağ ayağında, 7 (%16.7) hastanın ise sol ayağında topuk dikenini tespit edildi. Toplam 42 hastanın 9 (%21,4)'unda topuk dikenini tespit edildi. Değerlendirilen 44 ayakta 15 (%34) adet topuk dikenini saptandı.

Romatoid artrit hastalarında 80 el grafisi incelendi ve 12 (%28.6) hastada toplam 43 erozyon tespit edildi. Toplam 66 ayak grafisi incelendi ve 4 (%9.5) hastada toplam 8 erozyon tespit edildi. Romatoid artrit hastalarında el tutulumu olan hasta sayısı, ayak tutulumu olandan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.031$). Benzer şekilde el grafilerinde tespit edilen toplam erozyon sayısı ayak grafilerinde tespit edilenden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.007$) (tablo 4.1).

Tablo 4.1. RA hastalarında el ve ayak erozyon oranlarının karşılaştırılması

Parametre	El	Ayak	p
Toplam erozyon sayısı	43 (%84.3)	8 (%15.7)	0.007
Toplam kişi sayısı	12 (%28.6)	4 (%9.5)	0.031

Romatoid artrit grubunda, 11 (%26.1) hastanın el küçük eklemlerinde (toplam 29 eklemdede), 3 (%7.1) hastanın ayak küçük eklemlerinde (toplam 7 eklemdede) erozyon tespit edildi. Tutulan el küçük eklem sayısı, ayak küçük eklem sayısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0.027$) (tablo 4.2).

Tablo 4.2. RA hastalarında el ve ayak küçük eklem erozyon oranlarının karşılaştırılması

Parametre	El küçük eklem	Ayak küçük eklem	p
Toplam erozyon sayısı	29 (%34)	7 (%10)	0.027
Toplam kişi sayısı	11 (%26.1)	3 (%7.1)	0.130

Romatoid artrit grubunda, 8 (%19) hastanın el bileğinde (toplam 14 eklemdede), 1 (%2.3) hastanın ayak bileğinde (toplam 1 eklemdede) erozyon tespit edildi. RA hastaları için el bileği tutulan kişi sayısı ve erozyon tespit edilen eklem sayısı ayak bileği tutulumundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla, $p=0.037$ ve $p=0.009$) (tablo 4.3).

Tablo 4.3. RA hastalarında el bileği ve ayak bileği eklem erozyon oranlarının karşılaştırılması

Parametre	El bileği	Ayak bileği	p
Toplam erozyon sayısı	14 (%17.5)	1 (%1.4)	0.009
Toplam kişi sayısı	8 (%19)	1 (%2.3)	0.037

4.3. Kontrol grubunda erozyon tespit edilen eklemler

Kontrol grubunun, 42'sinde el grafisi ve 34'ünde ayak grafisi değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda 4 (%9) hastada, toplam 7 erozyon tespit edildi. Bu erozyonların 4'ü (%57.1) elde, 3'ü (%42.9) ayakta idi. Sağ el küçük eklemlerinde 3, sol el küçük eklemlerinde 1, sağ ayak küçük eklemlerinde 1, sol ayak küçük eklemlerinde 2 adet erozyon mevcuttu.

Topuk dikenini değerlendirilmesi için 32 sağ ayak ve 33 sol ayak grafisi uygun şartları taşımaktaydı. On sekiz (%40.9) hastanın sağ ayağında, 16 (%36.4) hastanın ise sol ayağında topuk dikenini tespit edildi. 44 kontrol grubu hastasında 20 (%45,4) kişide topuk dikenini tespit edilmiştir. Değerlendirilen 65 ayakta 34 (%52.3) adet topuk dikenini saptandı.

Kontrol grubunda toplam 84 el grafisi incelendi ve 4 (%9.1) kişide toplam 4 erozyon tespit edildi. Toplam 68 ayak grafisi incelendi ve 1 (%2.2) kişide toplam 3 erozyon tespit edildi. Kontrol grubunda el grafisinde erozyon tespit edilen kişi sayısı, ayak grafisinde erozyon tespit edilen kişi sayısından fazla olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0.091$). Benzer şekilde el ile ayak grafilerinde tespit edilen toplam erozyon sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0.705$) (tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kontrol grubunda el ve ayak erozyon oranlarının karşılaştırılması

Parametre	El	Ayak	p
Toplam erozyon sayısı	4	3	0.705
Toplam kişi sayısı	4 (%9.1)	1 (%2.2)	0.091

4.4. Romatoid artrit ve kontrol grubu grafilerindeki erozyon bulgularının karşılaştırılması

İki grubun eklemlerinin direkt grafi bulgularını karşılaştırdığımızda, RA hastalarının toplam erozyon sayısı, el toplam erozyon sayısı, sağ el bileği ve sol el bileği eklemlerindeki erozyon sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0.01$, $p=0.036$, $p=0.005$ ve $p=0.004$) (tablo 4.5). Bu karşılaştırmaya eklem grafileri çekilmiş ve erozyon açısından değerlendirilen hastalar dâhil edilmiştir.

Tablo 4.5. Romatoid artrit ve kontrol grubunda erozyon sayılarının karşılaştırılması

Parametre	RA, n (%*)	Kontrol, n (%*)	p
Toplam erozyon sayısı	51 (%100)	7 (%100)	<0.01
El toplam erozyon sayısı	43 (%84.3)	4 (%57.1)	0.036
Ayak toplam erozyon sayısı	8 (%15.7)	3 (%42.9)	1.000
Sağ el bileği erozyon sayısı	7 (%13.7)	0	0.005
Sağ el küçük eklem erozyon sayısı	17 (%33.3)	3 (%42.8)	0.216
Sol el bileği erozyon sayısı	7 (%13.7)	0	0.004
Sol el küçük eklem erozyon sayısı	12 (%23.5)	1 (%14.3)	0.177
Sağ ayak bileği erozyon sayısı	1 (%1.9)	0	0.477
Sağ ayak küçük eklem erozyon sayısı	3 (%5.8)	1 (%14.3)	0.939
Sol ayak bileği erozyon sayısı	0	0	-
Sol ayak küçük eklem erozyon sayısı	4 (%7.8)	2 (%28.6)	0.819

*Gruplardaki toplam erozyon sayısına göre oran gösterilmiştir.

Topuk dikenini değerlendirilmesi için RA hastalarında 23 sağ ayak ve 21 sol ayak grafisi, kontrol grubunda ise 32 sağ ayak ve 33 sol ayak grafisi uygun şartları taşımaktaydı. Kontrol grubunda, hem sağ ayak hem de sol ayak topuk dikenini olan hasta sayısı, RA grubundan daha fazla olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Romatoid artrit ve kontrol grubunda topuk dikenini karşılaştırılması

Eklem	RA, n (%*)	Artralji, n (%*)	p
Sağ ayak topuk dikenini	8 (%34.8)	18 (%56.3)	0.116
Sol ayak topuk dikenini	7 (%33.3)	16 (%48.5)	0.272

*Topuk dikenini değerlendirilmesi için uygun olan grafiler içindeki oranı gösterilmiştir.

Romatoid artrit grubunda 40 hastada el ve 33 hastada ayak grafisi, kontrol grubunda 42 hastada el ve 34 hastada ayak grafisi değerlendirilmiştir. İki grubu erozyon tespit edilen kişi sayıları açısından karşılaştırdığımızda, RA grubunda toplam kişi sayısı, elde, sağ el bileğinde, sağ el küçük eklemlerinde, sol el bileğinde ve sol el küçük eklemlerinde erozyon tespit edilen kişi sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.011$, $p=0.02$, $p=0.005$, $p=0.015$, $p=0.005$ ve $p=0.011$) (Tablo 4.7). Bu karşılaştırmaya eklem grafileri çekilmiş ve erozyon açısından değerlendirilen hastalar dâhil edilmiştir.

Tablo 4.7. Romatoid artrit ve kontrol grubunda erozyon tespit edilen kişi sayılarının karşılaştırılması

Parametre	RA, n (%*)	Kontrol, n (%*)	p
Erozyon (+)	13 (%30.9)	4 (%9.1)	0.011
Elde erozyon (+)	12 (%30)	4 (%9.5)	0.020
Ayakta erozyon (+)	4 (%12.1)	1 (%2.9)	0.151
Sağ el bileği erozyon (+)	7 (%17.5)	0 (%0)	0.005
Sağ el küçük eklem erozyon (+)	11 (%27.5)	3 (%7.1)	0.015
Sol el bileği erozyon (+)	7 (%17.5)	0 (%0)	0.005
Sol el küçük eklem erozyon (+)	8 (%20)	1 (%2.4)	0.011
Sağ ayak bileği erozyon (+)	1 (%3)	0 (%0)	0.303
Sağ ayak küçük eklem erozyon (+)	3 (%9.1)	1 (%2.9)	0.284
Sol ayak bileği erozyon (+)	0 (%0)	0 (%0)	-
Sol ayak küçük eklem erozyon (+)	3 (%9.1)	1 (%2.9)	0.284

*Direkt grafisi değerlendirilen hastalar içerisindeki oranı gösterilmiştir.

4.5. Bütün hastaların başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması

İlk grafi değerlendirmesinde erozyon tespit edilen 3 kişide (1 RA, 2 kontrol), ikinci değerlendirmede erozyon izlenmemiştir. 2 kişide (1 RA, 1 kontrol) ise ilk değerlendirmede erozyon tespit edilmemiş iken, ikinci değerlendirmede tespit edilmiştir.

Tüm çalışma grubunu birlikte değerlendirdiğimizde, iki değerlendirme arasında erozyon tespit edilen kişi sayıları açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=1.000$). İlk değerlendirmede toplam 58 adet (51 RA, 7 kontrol), ikinci değerlendirmede toplam 46 adet erozyon (39 RA, 7 kontrol) tespit edildi. İki değerlendirme arasında tespit edilen erozyon sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.105$) (tablo 4.8). Bu karşılaştırmaya eklem grafileri çekilmiş ve erozyon açısından değerlendirilen hastalar dâhil edildi.

Tablo 4.8. Bütün hastaların başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması

Parametre	1. değerlendirme	2. değerlendirme	p
Kişi sayısı	17	16	1.000
Toplam erozyon sayısı	58	46	0.105
Elde erozyon sayısı	47	43	0.429
Ayakta erozyon sayısı	11	3	0.074

Bütün hastaların başlangıç ve 1. ay sağ ve sol ayak topuk dikenini grafi yorumları karşılaştırıldığında iki değerlendirme arasında istatistiksel olarak fark yoktu (sırasıyla $p=0.25$ ve $p=1.00$) (tablo 4.9 ve 4.10)

Tablo 4.9. Bütün hastaların başlangıç ve 1. ay sağ ayak topuk dikenini grafi yorumlarının karşılaştırılması

Eklem		1. ay		p
Sağ ayak topuk dikenini		Var	Yok	
Başlangıç	Var	22	3	0.25
	Yok	0	29	

Tablo 4.10. Bütün hastaların başlangıç ve 1. ay sol ayak topuk dikenini grafi yorumlarının karşılaştırılması

Eklem		1. ay		p
Sol ayak topuk dikenini		Var	Yok	
Başlangıç	Var	22	1	1.00
	Yok	1	28	

4.6. Romatoid artrit hastalarının başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması

Romatoid artrit hastalarının iki grafi yorumunu karşılaştırdığımızda, iki değerlendirme arasında erozyon tespit edilen kişi sayıları açısından fark yoktu ($p=1.000$). Benzer şekilde, iki değerlendirme arasında tespit edilen toplam erozyon sayısı (51 vs 43), ellerde toplam erozyon sayısı (43 vs 40) ve ayaklarda toplam erozyon sayısı (8 vs 3) açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (sırasıyla $p=0.206$, $p=0.357$ ve $p=0.131$) (tablo 4.11). Bu karşılaştırmaya eklem grafileri çekilmiş ve erozyon açısından değerlendirilen hastalar dâhil edildi.

Tablo 4.11. RA hastalarının başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması

Parametre	1. değerlendirme	2. değerlendirme	p
Kişi sayısı	13	13	1.000
Toplam erozyon sayısı	51	43	0.206
Elde erozyon sayısı	43	40	0.357
Ayakta erozyon sayısı	8	3	0.131

Romatoid artrit hastalarının başlangıç ve 1. ay sağ ayak topuk dikenini grafi yorumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (sırasıyla $p=1.00$ ve $p=1.00$) (tablo 4.12 ve 4.13)

Tablo 4.12. Romatoid artrit hastalarının başlangıç ve 1. ay sağ ayak topuk dikeni grafi yorumlarının karşılaştırılması

Eklem		1. ay		p
Sağ ayak topuk dikeni		Var	Yok	
Başlangıç	Var	7	1	1.00
	Yok	0	15	

Tablo 4.13. Romatoid artrit hastalarının başlangıç ve 1. ay sol ayak topuk dikeni grafi yorumlarının karşılaştırılması

Eklem		1. ay		p
Sol ayak topuk dikeni		Var	Yok	
Başlangıç	Var	7	0	1.00
	Yok	0	14	

4.7. Kontrol grubunun başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması

Kontrol grubunun iki grafi yorumunu karşılaştırdığımızda ise, iki değerlendirme arasında erozyon tespit edilen kişi sayıları açısından fark yoktu ($p=1.000$). Benzer şekilde, iki değerlendirme arasında tespit edilen toplam erozyon sayısı (7 vs 3), ellerde toplam erozyon sayısı (4 vs 3) ve ayaklarda toplam erozyon sayısı (3 vs 0) açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (sırasıyla $p=0.102$, $p=0.157$ ve $p=0.317$) (tablo 4.14). Bu karşılaştırmaya eklem grafileri çekilmiş ve erozyon açısından değerlendirilen hastalar dâhil edildi.

Tablo 4.14. Kontrol grubunun başlangıç ve 1. ay grafi yorumlarının karşılaştırılması

Parametre	1. değerlendirme	2. değerlendirme	p
Kişi sayısı	4	3	1.000
Toplam erozyon sayısı	7	3	0.102
Elde erozyon sayısı	4	3	0.157
Ayakta erozyon sayısı	3	0	0.317

Kontrol grubunun başlangıç ve 1. ay sağ ayak topuk dikenini grafi yorumları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (sırasıyla, $p=0.50$ ve $p=1.00$) (tablo 4.15 ve 4.16).

Tablo 4.15. Kontrol grubunun başlangıç ve 1. ay sağ ayak topuk dikenini grafi yorumlarının karşılaştırılması

Eklem		1. ay erozyon		p
Sağ ayak topuk dikenini		Var	Yok	
Başlangıç erozyon	Var	15	2	0.50
	Yok	0	14	

Tablo 4.16. Kontrol grubunun başlangıç ve 1. ay sol ayak topuk dikenini grafi yorumlarının karşılaştırılması

Eklem		1. ay erozyon		p
Sol ayak topuk dikenini		Var	Yok	
Başlangıç erozyon	Var	15	1	1.00
	Yok	1	14	

4.8. Çalışma gruplarının başlangıç ve 1. ay yorumlarının tutarlılığının değerlendirilmesi

Çalışmamızda grafi yorumlanmasının gözlemci içi uyumunu incelediğimizde intra-klass korelasyon katsayısı (Cronbach's alfa değeri) 0.897 (0.842-0.933) ve $p<0.001$ bulunmuştur. Diğer bir ifade ile gerçekleştiren iki değerlendirme güvenilirliği iyi düzeydedi.

İlk okumada erozyon tespit edilen eklemlerin 2. okumada da erozyon olarak tespit edilme durumları Tablo 4.17'de gösterilmiştir. İkinci okumada erozyon tespit edilen eklemlerin 1. okumada da erozyon olarak tespit edilme durumları Tablo 4.18'de gösterilmiştir. Hem tüm çalışma grubu, hem de RA ve kontrol grupları için değerlendirdiğimizde, el grafilerinde tespit edilen erozyonların, yeniden değerlendirmede erozyon olarak tespit edilme oranı, ayak grafilerinden daha yüksekti.

Tablo 4.17. Toplam Eklem Erozyonu Pozitifliği Açısından 1. Okuma İle 2. Okumanın Kıyaslanması

		1. Okuma	2. Okuma	Tutarlılık
Toplam Çalışma Grubu	El Eklemleri	47	39	%82.9
	Ayak Eklemleri	11	2	%18
RA Hastaları	El Eklemleri	43	37	%86
	Ayak Eklemleri	8	2	%25
Kontrol Grubu	El Eklemleri	4	2	%50
	Ayak Eklemleri	3	0	%0

Tablo 4.18. Toplam Eklem Erozyonu Pozitifliği Açısından 2. Okuma İle 1. Okumanın Kıyaslanması

		2. Okuma	1. Okuma	Tutarlılık
Toplam Çalışma Grubu	El Eklemleri	43	39	%90.6
	Ayak Eklemleri	3	2	%66.6
RA Hastaları	El Eklemleri	40	37	%92.5
	Ayak Eklemleri	3	2	%66.6
Kontrol Grubu	El Eklemleri	3	2	%66.6
	Ayak Eklemleri	0	-	-

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, RA hastaları ile artraljisi olan ancak artrit bulguları olmayan hastaların direkt grafilerindeki eklem erozyonu oranını karşılaştırmayı ve direkt grafi bulgularının bir ay sonra aynı romatoloji uzmanı tarafından tekrar değerlendirilmesi yöntemi ile yorumlar arası tutarlılığın değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda değerlendirilen RA hastalarının yaş ortalaması 55 olarak bulundu. Romatoid artrit bütün yaşlarda ortaya çıkabilir, ancak insidansı 50-75 yaşları arasında pik yapar (Myasoedova 2010). Çalışma grubumuzun, tanı anındaki yaş ortalamasını değerlendirmedığımız için bu açıdan literatür ile karşılaştırma yapmamız mümkün olmadı. Çalışmamızda, RA hastalarında kadın/erkek oranı 5 olarak hesaplanmıştır. Bu oran, epidemiyolojik çalışmalarda genel olarak 2-3 arasında bildirilmektedir (Takagi 2000). Ülkemizde gerçekleştirilen bir prevalans çalışmasında ise bu oran 3.4 olarak bulunmuştur (Cakir 2012). Bizim oranımız ise bu oranlardan daha yüksektir. RA insidansını artıran nulliparite, emzirme süresi (Karlson 2004) gibi verilerin olmaması ayrıca erkeklerde hastalığın daha ileri yaşlarda başlaması ve bizim tespit ettiğimiz yaş ortalamasının 55 olması bu durumun sebebi olabilir.

Çalışmamızda, RA hastalarında el küçük eklemlerinde erozyon oranı %34 ve el bileğinde erozyon oranı %17.5 olarak bulunmuştur. Literatürde, RA hastalarında el bileği ve el küçük eklemleri en sık tutulan eklemler olarak sıralanmaktadır (Wasserman 2011). Bu açıdan çalışmamızın bulguları literatür ile uyumludur. Romatoid artrit hastalarının bütün eklemlerindeki erozyon oranı değerlendirdiğimizde ise hastaların %31'inde en az bir eklemden erozyon mevcuttu. Ülkemizden bildirilen ve toplam 562 RA hastasının değerlendirildiği bir çalışmada erozyon oranı %75.2 bulunmuştur (Bodur 2008). Benzer şekilde, ülkemizden bildirilen ve toplam 165 RA hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise erozyon oranı %55.8 olarak tespit edilmiştir (Kobak 2011). Bizim çalışmamızın oranı, bu çalışmalardan düşüktür. Erozyon sıklığını etkileyebilecek hastalık süresi ve tanıda gecikme gibi klinik parametreler çalışmamızda değerlendirilmediği için, diğer çalışmalar ile sadece erozyon oranı ile kıyaslama yapmak yanıltıcı değerlendirmelere neden olabilir. Bununla birlikte ortaya çıkan bu sonuç kıyaslama yaptığımız iki çalışmanın yapıldığı tarihlerinden sonra kullanımı yaygınlaşan biyolojik ajanların başarısının yansımaları da olabilir.

Çalışmamızda, kontrol grubunda 4 (%9) hastada, toplam 7 erozyon tespit edildi. Bu erozyonların 4'ü (%57.1) elde, 3'ü (%42.9) ayakta idi. Mevcut erozyonlar el ve ayak küçük eklemlerindeydi. El ve ayak bileklerinde erozyon görülmedi. Kontrol grubu hem kişi hem de toplam erozyon sayısı açısından değerlendirildiğinde, elde erozyon daha fazla görülmesine rağmen arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla; $p=0.091$ ve $p=0.705$). Bu durum romatoid artrit gibi artrit neden olan inflamatuvar süreçler dışında da eklemlerde erozyon görülebildiğini ancak romatoid artritteki gibi el ve ayak eklemleri arasındaki dağılımın istatistiksel bir farklılık oluşturacak düzeyde olmadığını göstermektedir. Kontrol grubunda hem el hem ayak bileği eklemlerinde erozyon görülmemesine karşın el ve ayak küçük eklemlerinde erozyon tespit edilmiş olması günlük aktivitelerde bu eklemlerin daha fazla kullanılıyor olmasından kaynaklı olabilir.

İki grubun eklemlerinin direkt grafi bulgularını karşılaştırdığımızda, RA hastalarının toplam erozyon sayısı, el toplam erozyon sayısı, sağ el bileği ve sol el bileği eklemlerindeki erozyon sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0.01$, $p=0.036$, $p=0.005$ ve $p=0.004$). İki grubu erozyon tespit edilen kişi sayıları açısından karşılaştırdığımızda, RA grubunda toplam kişi sayısı, elde, sağ el bileğinde, sağ el küçük eklemlerinde, sol el bileğinde ve sol el küçük eklemlerinde erozyon tespit edilen kişi sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0.011$, $p=0.02$, $p=0.005$, $p=0.015$, $p=0.005$ ve $p=0.011$). Yapılan istatistiksel değerlendirmede, RA hastalarında erozyon tespit edilen kişi ve erozyon sayısı açısından kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel bulguların el eklemlerinde tespit edilmesinin sebebinin romatoid artrit elde daha fazla erozyona neden olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Erozyon varlığı, birçok klinisyen tarafından RA tanısı için kullanılan ve tek tipik radyolojik bulgu olarak kabul edilir. Ancak, yorumcuların erozyon değerlendirmeleri arasında ciddi farklılıklar ortaya çıkmıştır. Yorumcular arası tekrarlanabilirliği arttırmak için radyolojik atlaslar geliştirilmiştir. Günümüzde bu amaçla en yaygın kullanılan skora sistemleri Larsen, Sharp ve van der Heijde tarafından yayınlanmıştır (Devauchelle-Pensec 2002). Geliştirilen skorlama sistemlerine rağmen, grafi yorumları arasındaki farklılıklar devam etmektedir. Örneğin, van der Jagt ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada, RA hastalarına ait 53 el ve ayak direkt grafisi 1 ay arayla 4 farklı yorumcu (1 tecrübeli romatolog, 1 romatoloji asistanı, 1 tecrübeli radyolog ve 1 radyoloji asistanı) tarafından değerlendirilmiştir. Yorumcuların kendi içlerindeki tutarlılıkları ortalama %67

bulunmuştur. Ancak, skorlanan lezyon sayısı yorumcular arası farklılık göstermiştir. Romatologlar, radyologlardan daha az sayıda erozyon tespit etmişlerdir. Bu farklılığın sebebi olarak; çalışma tamamlandıktan sonra, romatologlar emin oldukları lezyonları erozyon kabul ettiklerini, radyologlar ise tüm berraklıkları (lucency) not ettiklerini ifade etmişlerdir (van der Jagt 2000). Biz de çalışmamızda, hem RA hastalarının hem de kontrol grubunun grafilerini 1 ay sonra tekrar değerlendirdi. Her iki grup için değerlendirmelerde erozyon oranları açısından hiçbir eklem için fark bulunmadı. Bu durum, grafileri yorumlayan romatoloji uzmanının yeterli tecrübeye sahip olduğunu ve yorumlarının kendi içerisinde tutarlı olduğunu düşündürdü. Ancak, değerlendirilen eklem gruplarını el ve ayak için ayrıca incelediğimizde, el eklemlerindeki tutarlılık oranının ayak eklemlerinden hem tüm çalışma grubu hem de RA ve kontrol grupları için daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, RA tanı ve takibinde el grafilerinin kullanımının daha uygun olacağını düşündürmüştür.

Topuk dikenini, kalkanöz kemikten dışarı doğru büyüyen kemiksi yapıdır. Tipik olarak kalkanöz kemiğin medial kısmından anteriora doğru uzanır. Literatürde, tanımı ile ilgili kesinleşmiş bir konsensüs yoktur. Bazı yazarlar, 1-2 mm'den büyük uzantıları kabul ederken, diğerleri mikroskobik tanı kullanır (Abreu 2003). Genç-orta yaş popülasyonunda genel olarak prevalansı %11-21 aralığında bildirilmiştir. Yaş ile birlikte bu oran artmaktadır. Örneğin, 62 yaşından büyüklerde %55 olarak bildirilmiştir (Menz 2008). Topuk dikenini ve RA arasındaki ilişkiyi inceleyen çok fazla yayın yoktur. Mevcut yayınlar ise genel olarak eski tarihlidir ve 1960-1980 yıllarına aittir. Kirkpatrick ve arkadaşları tarafından bildirilen bir derlemede, topuk dikenini prevalansı; normal popülasyonda %16-27, topuk ağrısı olanlarda %59-66, osteoartrit hastalarında %56-81 ve RA hastalarında %22-43 aralığında bildirilmiştir (Kirkpatrick 2017). Bizim çalışmamızda, RA hastalarında topuk dikenini oranı genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur (sağ ayak %40.9 ve sol ayak %36.4). Ancak, çalışmamızda artralji hastalarında spesifik olarak topuk ağrısı sorgulanmadığı için, bu hastaların hangi grup içerisinde (normal popülasyon veya topuk ağrısı) değerlendirileceği net değildir. Bu nedenle, artralji grubunda tespit edilen oran ile ilgili yorum yapmak yanıltıcı olabilir.

Erozyon (fokal artiküler kemik kaybı), RA'in sık ve karakteristik bir bulgusudur. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren tespit edilebilir. İnflamasyon olan eklemlere sıklıkla peri-artiküler kemik kaybı da eşlik eder ki bunun neticesinde fokal kemik erozyonları gelişir. Erozyon, pannus dokusunun kortikal ve subkondral kemiği işgal ettiği

yerlerde ve yakındaki kemik iliğinde oluşur. Bu sürecin sonunda, trabeküler kemik kaybı gelişir (Scott 2004). Hastalık erken tanınmaz ve tedavi edilmez ise fokal kemik erozyonları hızlıca ilerler. Bu durum, eklem deformitesi ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Bu nedenle, fokal kemik erozyonlarını önleyecek şekilde erken tedavi, hastalık yönetiminde kritik role sahiptir (Karmakar 2010).

Klinik pratikte, RA tanısı ve takibinde geleneksel direkt radyografiler kullanılmaktadır. Ultrason ve MR görüntülemesinin bazı üstünlükleri olmasına rağmen, RA hastalığının klinik pratiğinde kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ultrason ve MR'ın duyarlılığı daha yüksektir, ancak maliyet-etkin olmaması ve spesifitesinin düşük olması en önemli dezavantajlarıdır (Llopis 2017). Geleneksel radyografiler, günümüzde RA takibinde en sık kullanılan radyolojik yöntem olmasına rağmen, bu konuda da süregelen bir takım kısıtlılıklar vardır. Bunlardan en önemlileri radyografi görüntü kalitesi, çekim tekniği ve grafi yorumlarındaki tutarsızlıklardır.

Romatoid artrit hastalarında erozyon varlığının tespitinde, yorumlayıcı faktörünün etkisini inceleyen daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda, RA hastalarında kadın/erkek oranı 5 bulundu. Bu oran literatürden yüksekti.
- Romatoid artrit hastalarında en sık erozyon izlenen eklem, sağ el küçük eklemleriydi.
- Romatoid artrit hastalarının %28'inde en az bir eklemden erozyon mevcuttu.
- Romatoid artrit hastalarında, en sık tutulan eklemlerden olan, el bileği ve el küçük eklemlerinde erozyon sıklığı artralji hastalarından daha yüksekti.
- Romatoid artrit hastalarında topuk dikenini oranı genel olarak literatür ile uyumluydu.
- Romatoloji uzmanı tarafından aralıklı yapılan değerlendirmeler, hem RA hastaları ve kontrol grubu hastaları hem de tüm çalışma grubu için kendi içerisinde tutarlıydı.
- Bu durum, yorumlayıcının yeterli tecrübeye sahip olduğunu düşündürdü.
- Romatoid artrit hastalarında erozyon varlığının tespitinde, yorumlayıcı faktörünün etkisini inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Sadece RA için değil, direkt grafinin tanı yöntemi olarak kullanıldığı birçok hastalıkta yorumcunun kendi içinde tutarlılığını ve yorumlayıcıların arasında yorum farklılıklarının karşılaştırılmasını değerlendirecek çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmüştür.
- Tanıda direkt grafiden daha az yorumlayıcı faktörüne bağımlı tetkiklerin klinik pratikte kullanımını yaygınlaştıracak tanı yöntemleri üzerine çalışılmalıdır.
- Çalışma sonuçları dikkate alındığında, klinik gereklilik görüldüğü durumlarda yeni nesil tedavi ajanlarının kullanımının RA'ya bağlı gelişen eklem erozyonunda azalma sağlayacağı düşünülmüş olup klinisyenler tarafından tedavideki yeni gelişmelerin yakın takip edilmesinin hastalık kontrolü noktasında önemli avantaj sağlayacağı hususu önem arz etmektedir.

7. REFERANSLAR

- Abreu, M. R., C. B. Chung, L. Mendes, A. Mohana-Borges, D. Trudell and D. Resnick. Plantar calcaneal enthesophytes: new observations regarding sites of origin based on radiographic, MR imaging, anatomic, and paleopathologic analysis. *Skeletal Radiol.* 2003;32(1):13-21.
- ACR. Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):1-8.
- Akar S, S. D. Romatoid Artritte Anti-TNF Tedavide Neredeyiz? *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics.* 2012;5(2):79-85.
- Aletaha, D., T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8.
- Aletaha, D., T. Neogi, A. J. Silman, J. Funovits, D. T. Felson, C. O. Bingham, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
- Amital, A., et al. The lung in rheumatoid arthritis. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 2): e31-48.
- Arnett, F. C., S. M. Edworthy, D. A. Bloch, D. J. McShane, J. F. Fries, N. S. Cooper, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
- Ataman Ş, Yalçın P. Romatoloji. "Romatoid artrit tedavisi".Ankara: Nobel Kitabevi, 2012;531-538.
- Backhaus, M., G. Burmester, T. Gerber, W. Grassi, K. Machold, W. Swen, R. Wakefield and B. Manger. "Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology." *Annals of the rheumatic diseases.* 2001;60(7):641-649.
- Baillet, A., C. Gaujoux-Viala, G. Mouterde, T. Pham, J. Tebib, A. Saraux, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(6):1137-47.
- Battistone M J, Hoehberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 3:metotreksat.. Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi. 2011; 43:449-460.
- Bodur, H., S. Ataman, L. Akbulut, D. Evcik, V. Kavuncu, T. Kaya, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(9):1119-25.
- Brooks, R. C. and S. R. McGee. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med.* 1997;157(2):162-8.
- Cakir, N., O. N. Pamuk, E. Dervis, N. Imeryuz, H. Uslu, O. Benian, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int.* 2012;32(4):895-908.

- Capell H A, Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). "Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 2: sulfasalazin." Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi. 2011; 42:437-448.
- Carlens, C., M. P. Hergens, J. Grunewald, A. Ekbom, A. Eklund, C. O. Hoglund, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(11):1217-22.
- Cohen, S. B., H. Potter, A. Deodhar, P. Emery, P. Conaghan and M. Ostergaard. Extremity magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: Updated literature review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(5):660-5.
- Cush J, Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). TNF- α blokör tedaviler. In. Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi. 2011; 49:501-518.
- Devauchelle-Pensec, V., A. Saraux, S. Alapetite, D. Colin and P. Le Goff. Diagnostic value of radiographs of the hands and feet in early rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2002;69(5):434-41.
- Doran, M. F., G. R. Pond, C. S. Crowson, W. M. O'Fallon and S. E. Gabriel. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):625-31.
- Edworthy, S. M. Morning stiffness: sharpening an old saw? *J Rheumatol.* 1999;26(5):1015-7.
- El-Gabalawy, H. S., P. Duray and R. Goldbach-Mansky. Evaluating patients with arthritis of recent onset: studies in pathogenesis and prognosis. *JAMA.* 2000;284(18):2368-73.
- Emery, P., W. Foster and M. Suarez-Almazor. Rheumatoid arthritis. *Clin Evid.* 2002;(7):1101-21.
- Ergin S. Romatoid Artrit. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankara Güneş Kitabevleri. 2011;2199-2220.
- Furst D E, Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). İmmünüsüpresifler. Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi. 2011;45:471-480.
- Gabriel, S. E. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis.* 2010;69 Suppl 1: i61-64.
- Genovese M C, Harris JR E D ,Budd R C , Genovese M C, Frestein G S, Sargent J S, Sledge C B. Kelley. Romatoid Artritin Tedavisi. Romatoloji. Çeviri editörü: Arasıl T. Güneş Kitabevi. Ankara. 2006; 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). Romatoid artritin tedavisi:sinovit. Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi. 2011;84:887-896.
- Gonzalez-Lopez, L., J. I. Gamez-Nava, G. Jhangri, A. S. Russell and M. E. Suarez-Almazor. Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials. *J Rheumatol.* 2000;27(1):41-6.
- Gravallese, E. M., Y. Harada, J. T. Wang, A. H. Gorn, T. S. Thornhill and S. R. Goldring. Identification of cell types responsible for bone resorption in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 1998;152(4):943-51.

- Hammer, H. B. and E. A. Haavardsholm. Advances in imaging. Current opinion in rheumatology. 2012;24(3):299-305.
- Haynes, D. R. Inflammatory cells and bone loss in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2007;9(3):104.
- Haynes, D. R., T. N. Crotti, M. Loric, G. I. Bain, G. J. Atkins and D. M. Findlay. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL) regulate osteoclast formation by cells in the human rheumatoid arthritic joint. Rheumatology (Oxford). 2001;40(6):623-30.
- Howard, R. G., M. H. Pillinger, S. Gyftopoulos, R. G. Thiele, C. J. Swearingen and J. Samuels. Reproducibility of musculoskeletal ultrasound for determining monosodium urate deposition: concordance between readers. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(10):1456-62.
- Kalla, A. A. and M. Tikly. Rheumatoid arthritis in the developing world. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17(5):863-75.
- Kamalı, S. Romatoid Artrit Tedavisinde Gelecekte Neler Var? Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics. 2012; 5(2):86-92.
- Karlson, E. W., L. A. Mandl, S. E. Hankinson and F. Grodstein. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3458-67.
- Karmakar, S., J. Kay and E. M. Gravallesse. Bone damage in rheumatoid arthritis: mechanistic insights and approaches to prevention. Rheum Dis Clin North Am. 2010;36(2):385-404.
- Kaşıfoğlu, T. and Korkmaz C. Romatoid Artrit Tanı ve Ayırıcı Tanısı. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2006; 2(25): 35-40.
- Katz, S. J. and A. S. Russell. Palindromic rheumatism: a pre-rheumatoid arthritis state? J Rheumatol. 2012;39(10):1912-3.
- Kayaalp, S.O. Kortikosteroidler, kortikostreoid antagonistleri ve ACTH. Kayaalp SO (ed). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi, 2005;1079-1107.
- Keystone E, Hoehberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). (Çeviri: Soyupek F). "Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 4:leflunomid." In Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi. 2011;44: 461-470.
- Kirkpatrick, J., O. Yassaie and S. A. Mirjalili. The plantar calcaneal spur: a review of anatomy, histology, etiology and key associations. J Anat. 2017;230(6):743-51.
- Kobak, S. Demographic, clinical, and serological features of Turkish patients with rheumatoid arthritis: evaluation of 165 patients. Clin Rheumatol. 2011;30(6):843-7.
- Koh, J. H., S. M. Jung, J. J. Lee, K. Y. Kang, S. K. Kwok, S. H. Park, et al. Radiographic Structural Damage Is Worse in the Dominant than the Non-Dominant Hand in Individuals with Early Rheumatoid Arthritis. PLoS One. 2015;10(8):e0135409.
- Koskinen, E., P. Hannonen and T. Sokka. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. J Rheumatol. 2009;36(9):1873-5.

- Kuper, I. H., M. A. van Leeuwen, P. L. van Riel, W. J. Sluiter, N. M. Houtman, H. A. Cats, et al. Influence of a ceiling effect on the assessment of radiographic progression in rheumatoid arthritis during the first 6 years of disease. *J Rheumatol.* 1999;26(2):268-76.
- Lee, D. M. and M. E. Weinblatt. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358(9285):903-11.
- Lehtinen, J. T., K. Kaarela, E. A. Belt, H. J. Kautiainen, M. J. Kauppi and M. U. Lehto. Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study. *J Rheumatol.* 1999;26(6):1239-41.
- Liao, K. P., L. Alfredsson and E. W. Karlson. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):279-83.
- Lineker, S., E. Badley, C. Charles, L. Hart and D. Streiner. Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26(5):1052-7.
- Llopis, E., H. M. Kroon, J. Acosta and J. L. Bloem. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(5):917-41.
- Lorenzo, J., M. Horowitz and Y. Choi. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev.* 2008;29(4):403-40.
- Machold, K. P., T. A. Stamm, G. J. Eberl, V. K. Nell, A. Dunky, M. Uffmann and J. S. Smolen. "Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease." *The Journal of rheumatology.* 2002; 29(11):2278-2287.
- Maksymowych, W. P., M. E. Suarez-Almazor, H. Buenviaje, B. L. Cooper, C. Degeus, M. Thompson, et al. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2319-26.
- Menz, H. B., G. V. Zammit, K. B. Landorf and S. E. Munteanu. Plantar calcaneal spurs in older people: longitudinal traction or vertical compression? *J Foot Ankle Res.* 2008;1(1):7.
- Myasoedova, E., C. S. Crowson, H. M. Kremers, T. M. Therneau and S. E. Gabriel. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1576-82.
- Oliver, A. M. and E. W. S. Clair. C. Treatment and Assessment. *Primer on the rheumatic diseases.* 2008;133.
- Østergaard, M., M. Hansen, M. Stoltenberg, K. E. Jensen, M. Szkudlarek, B. Pedersen-Zbinden and I. Lorenzen. 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.* 2003;48(8):2128-2131.
- Panush, R. S., et al. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Ann Intern Med.* 1971;75(2): 199-205.
- Pedersen, J. K., N. K. Kjaer, A. J. Svendsen and K. Horslev-Petersen. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatol Int.* 2009;29(4):411-5.
- Quinn M A, Hoehberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). In *Erken inflamattular poliartritlerin değerdendirilmesi ve tedavisi.* Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi. 2011;82:867-874.

- Quinn, M. A., M. J. Green, P. Conaghan and P. Emery. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2001;15(1):49-66.
- Russell, A. S., A. Devani and W. P. Maksymowych. The role of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting progression of palindromic rheumatism to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1240-2.
- 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. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(6):762-784.
- Salvador, G., A. Gomez, O. Vinas, G. Ercilla, J. D. Canete, J. Munoz-Gomez, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(8):972-5.
- Sayah, A. and J. C. English, 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2): 191-209; quiz 210-192.
- Scott, D. L. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2004;69:55-65.
- Scott, D. L., F. Wolfe and T. W. Huizinga. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
- Smolen JS, L., Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujo ux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and Biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964-975.
- Symmons, D., G. Turner, R. Webb, P. Asten, E. Barrett, M. Lunt, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(7):793-800.
- Takagi, H., N. Ishiguro, H. Iwata and T. Kanamono. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1638-42.
- van der Heijde, D. M., M. A. van Leeuwen, P. L. van Riel, A. M. Koster, M. A. van 't Hof, M. H. van Rijswijk, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(1):26-34.
- van der Jagt, E. J., S. Hofman, B. M. Kraft and M. A. van Leeuwen. Can we see enough? A comparative study of film-screen vs digital radiographs in small lesions in rheumatoid arthritis. *Eur Radiol*. 2000;10(2):304-7.
- 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. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(12):2485-2487.
- Wasserman, A. M. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245-52.

Weissman, B. Imaging techniques in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. Supplement. 1994;42:14-19.

