

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ ÜNİTESİ

**ROMATOİD ARTRİTTE KARPAL TÜNEL
SENDROMUNUN YÜKSEK FREKANSLI
ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ
VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ömer KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Meral Çalgüneri

**ANKARA
2008**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ ÜNİTESİ**

**ROMATOİD ARTRİTTE KARPAL TÜNEL
SENDROMUNUN YÜKSEK FREKANSLI İLE
ULTRASONOGRAFİ DEĞERLENDİRİLMESİ
VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ömer KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2008**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca gerek bilimsel gerekse insani açıdan örnek olan, bizlere huzurlu çalışma sağlayan, yanında çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Meral Çalgüneri'ye, bu sürede bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan kıvanç duyduğum hocalarım Prof.Dr. İhsan Ertenli, Prof.Dr. Sedat Kiraz, Doç.Dr. Şule Apraş Bilgen'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Başta iç hastalıkları asistanlığımdan itibaren aile ortamı içinde çalışma fırsatı bulduğum Öğr. Gör. Dr. Ali Akdoğan ve Uzm.Dr. Umut Kalyoncu olmak üzere tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ediyorum.

Ayrıca çalışmamızda hastalara anketleri uygulayan hemşire Dilek Nakas ile Romatoloji ailesinin diğer bireyleri tüm hemşire, sekreter ve personellerine içtenlikle sağolun diyorum.

Son olarak tüm hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen, bu aşamaya gelmemde önemli rol oynayan annem ve babama, gerek sosyal gerekse medikal anlamda verdiği sonsuz destekten dolayı eşim Uzm. Dr. Yeşim Sücüllü Karadağ'a ve bana yaşama sevinci veren oğlum Doruk'a teşekkür ederim.

ÖZET

Karadağ Ö. Romatoid Artritte Karpal Tünel Sendromunun Yüksek Frekanslı Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkinin Araştırılması Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008

Amaç: Karpal tünel sendromu (KTS), Romatoid artrit (RA)'nın en sık görülen ekstraartiküler bulgularındandır. Yüksek frekanslı ultrasonografi (US), KTS tanısında sensitif ve spesifik bir yöntemdir. Çalışmanın birinci amacı RA hastalarında KTS sıklığının US ile araştırılması ve kontrol grubu ile karşılaştırılması, ikinci amacı ise KTS ile hastalık aktivitesi arasındaki olası ilişkinin incelenmesidir.

Hastalar ve yöntem: Mayıs- Kasım 2008 tarihleri arasında görülen Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tanı kriterlerini karşılayan ardışık 100 RA hastası (Kadın/erkek: 78/22) ve 45 kontrol (Kadın/erkek: 34/11) çalışmaya alındı. RA hastaları şiş ve hassas eklem sayısı, akut faz yanıtı [eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, tam kan sayımı], RA hasta global skoru, sağlık değerlendirme anketi (HAQ-DI), hastalık aktivite skoru (DAS 28) ile değerlendirildi. RA hastaları ve kontrol grubu sekonder KTS nedenleri [Diabetes mellitus (DM), guatr] açısından sorgulandı; bireylere her el için birer Katz el diyagramı, Boston KTS anketi, KTS semptom global skoru ile Phallen ve Tinnel testi uygulandı. Ardından el bileği eklemi ve karpal tünel, US gri skala ve Doppler US ile değerlendirildi ve cihazdaki program yardımıyla median sinir kesit alanı (MSKA) 3 kez ölçüldü ve ortalaması alındı (Esaote MyLab70). MSKA 10.0-13.0 mm² arasında olan hastalar elektromiyografi (EMG) ile değerlendirildi.

Sonuçlar: RA hastalarında KTS sıklığı, yaş, cinsiyet, DM (+)'liği ve guatr açısından fark olmamasına rağmen kontrol grubundan belirgin şekilde yüksek saptandı (sırasıyla %17.0 vs.%4.4, p=0.038). KTS saptanan RA grubunda yaş, DM sıklığı, hastalık süresi, HAQ-DI skoru, KTS global değerlendirme, Boston semptom şiddeti ve fonksiyon skoru KTS'si olmayanlara göre belirgin şekilde artmış bulundu [sırasıyla 57 (36-73) vs. 50 (24-76), p=0.041; %35.3 vs. %6.0, p<0.001; 108 (12-396) vs. 72 (6-360), p=0.036; 1.93 (0.75-2.87) vs. 1.125 (0-2.75), p=0.013; 52 (1-97) vs. 25 (0-91), p=0.001; 2.81 (1.18-4.17) vs. 2.0 (1.0-4.01), p=0.01; 3.37 (1.37-5.0) vs. 2.25 (1.0-5.0), p=0.008]. Akut faz yanıtı ve hastalık aktivite bulguları ile US bulguları açısından gruplar arası farklılık yoktu (p>0.05). KTS değerlendirilmesinde kullanılan testler içerisinde Katz el diyagramının sensitivesi Tinnel ve Phallen testinden daha yüksek bulundu (sırasıyla %100, %60.0, %66.7). MSKA'ya göre EMG yapılan hastalarda KTS saptanan grupta Boston semptom şiddeti ve fonksiyon skoru daha yüksekti [sırasıyla 3.05 (1.90-4.27) vs. 1.55 (1.0-2.90), p=0.002; 3.25 (1.73-3.82) vs. 1.12 (1.0-2.10), p=0.008].

Tartışma: RA hastalarında KTS sıklığı normal populasyona göre anlamlı şekilde artmıştır. Bu durum özellikle KTS'nin ek risk faktörleri varlığında belirgindir. KTS varlığı ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmaması ve KTS grubunda daha uzun hastalık süresi ile daha kötü fonksiyonel kapasitesi olması, KTS'nin kronik sürecin sonucu geliştiğini düşündürmektedir. Ultrasonografide MSKA 10-13 mm² olan hastalarda Boston KTS anketinin uygulanması sonucu yüksek skorların bulunması hastalarda KTS varlığı hakkında fikir verebilir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Karpal tünel sendromu, Ultrasonografi, Elektromiyografi, Boston karpal tünel sendromu anketi

ABSTRACT

Karadag O. Assessment Of Carpal Tunnel Syndrome Frequency And Its Relationship With Disease Activity In Rheumatoid Arthritis With High Resolution Ultrasonography Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Rheumatology, 2008

Purpose: Carpal tunnel syndrome (CTS) is one of the most frequent extraarticular manifestations of Rheumatoid arthritis (RA). High frequency ultrasonography (US) is a sensitive and spesific method in diagnosis of CTS. This study is aimed to; firstly assess frequency of CTS in RA with US and compare with a control group; secondly, investigate relationship of CTS with disease activity.

Patients and Method: One hundred consecutive RA patients (Female/Male: 78/22) fullfilling American College of Rheumatology (ACR) 1987 RA criteria seen between May-November 2008 and 45 control (Female/Control:34/11) were enrolled into study. Swollen and tender joint count, acute phase reactants [erythrocyte sedimentation rate, C-reaktif protein, complete blood count], RA patient global assessment, health assessment questionnaire (HAQ-DI), disease activity score (DAS 28) were evaluated. Both patient and control group were questioned about secondary causes of CTS [Diabetes mellitus (DM), goitre] and Katz hand diagram, Boston CTS questionnaire, CTS patient global score, Phallen ve Tinel tests were applied once for each hand. Wrist joint and carpal tunnel were assessed with US grey scale and power Doppler US, then cross sectional area of median nerve (CSA) was calculated with US program (Esaote MyLab70). Patients with median nerve cross sectional area between 10.0-13.0 mm² were evaluated with electromyography (EMG).

Results: Although there was no difference between RA patients and controls in age, sex, history of DM (+) and goitre, CTS were more frequent in RA group (respectively, 17.0% vs 4.4%, p=0.038). In RA group with CTS age, history of DM, disease duration, HAQ-DI score, CTS patient global score, Boston symptom severity and functional status scores were elevated compared to without CTS [respectively, 57 (36-73) vs. 50 (24-76), p=0.041; 35.3 %vs. 6.0%, p<0.001; 108 (12-396) vs. 72 (6-360), p=0.036; 1.93 (0.75-2.87) vs. 1.125 (0-2.75), p=0.013; 52 (1-97) vs. 25 (0-91), p=0.001; 2.81 (1.18-4.17) vs. 2.0 (1.0-4.01), p=0.01; 3.37 (1.37-5.0) vs. 2.25 (1.0-5.0), p=0.008]. No difference were found between groups in acute phase reactants, disease activity and US (p>0.05). Sensitivity of Katz hand diagram was higher than Tinel and Phalen tests (respectively 100%, 60.0%, 66.7%). Boston symptom and functional scores of RA patients with CTS diagnosed by EMG, were increased than patients CTS (-) by EMG [respectively 3.05 (1.90-4.27) vs. 1.55 (1.0-2.90), p=0.002; 3.25 (1.73-3.82) vs. 1.12 (1.0-2.10), p=0.008].

Conclusion: CTS frequency in RA is found higher than normal population, especially in patients with additional risk factors of CTS. There was no relationship between CTS and disease activity and CTS group had long disease duration and worse functional status. CTS could be a result of the chronic course in RA. In patient with CSA between 10-13 mm², Boston CTS questionnaire might give additional idea about CTS.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Carpal Tunnel Syndrome, Ultrasonography, Electromyography, Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER	XI
TABLolar	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ROMATOİD ARTRİT	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyopatogenez	5
2.1.2.a. İmmün ve inflamatuvar yanıtların başlatılması	6
2.1.2.b. İnflame sinoviyuma lökosit akışı	7
2.1.2.c. Eftör fonksiyondaki yolaklar	7
2.1.2.c.1. Hücreseİ İmmünite	8
2.1.2.c.2. B hücreleri ve Otoantikolar	9
2.1.2.d. Defektif İmmün Regölasyon	10
2.1.2.e. Romatoid eklem; sinovit, anjiogenez, ve doku harabiyeti	10
2.1.2.f. RA'nın immünogenetik açıdan analizi	11
2.1.3. RA- Klinik Bulgular	12
2.1.4. RA-Tanı Laboratuvar Bulguları ve Görüntüleme	18
2.1.5. RA- Ekstra-artiküler bulgular ve sistemik tutulum	33
2.1.6. Erken inflamatuvar poliartrite yaklaşım	39
2.1.7. RA Tedavisi	41
2.1.7.a. Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD)	42
2.1.7.b. Biyolojik ilaçlar	47
2.1.7.c. Kısa Etkili İlaçlar (Nonsteroidal Antiinflamatuvar (NSAİ) İlaçlar ve Kortikosteroidler)	53
2.1.7.d. Tedavi Stratejileri	55
2.2. KARPAL TÜNEL SENDROMU	57
2.2.1. Karpal Tünelin Anatomisi	58
2.2.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji	59
2.2.3. Patofizyoloji	60
2.2.4. Klinik Bulgular	62
2.2.5. Tanı, Tanıda kullanılan özel testler ve elektromiyografi	62
2.2.6. Karpal tünel sendromu tanısında görüntüleme yöntemleri	65
2.2.7. Tedavi	67
2.3. Romatoid artrit ve karpal tünel sendromu	71
3. BİREYLER VE YÖNTEM	72

3.1. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri	72
3.2. Kullanılan Gereç ve Yöntem	72
3.3. İstatistiksel Yöntemler	74
4. BULGULAR	75
4.1. Romatoid artrit hastalarının demografik ve klinik özellikleri	75
4.2. Romatoid artrit hastalarında karpal tünel sendromu	77
4.3. Romatoid artrit hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması	79
4.4. Romatoid artrit hastalarında karpal tünel sendromunun değerlendirilmesinde kullanılan testler ve tanısal özellikleri	80
4.5. Median sinir kesit alanına göre EMG önerilen RA hastalarının değerlendirilmesi	81
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
KAYNAKLAR-EKLER	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

RA	Romatoid Artrit
CCP	Anti Siklik Sitrüline Peptid
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
US	Ultrasonografi
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
CD	<i>Cluster Of Differentiation</i>
KTS	Karpal Tünel Sendromu
EMG	Elektromiyografi
MHC	Majör Doku Uygunluk
HLA	İnsan lökosit antijeni
SE	Ortak Epitop (<i>Shared Epitope</i>)
PTPN22	Protein Tirozin Fosfataz Nonreseptör Tip 22
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
DM	Diyabetes Mellitus
IL	İnterlökin
RF	Romatoid Faktör
HLA	Human Lökosit Antijeni
EBV	Ebstein-Barr Virüs
ACR	Amerikan Romatoloji Derneği
DMARD	Hastalık Modifiye Edici İlaç
Th	Yardımcı T hücresi
APC	Antijen Sunucu Hücre
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
TLR	Toll-Benzeri Reseptörler
NFκB	Nükleer Faktör kappa B
MAPK	Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz
COX	Siklooksijenaz
NO	Nitrik Oksit
IFNγ	İnterferon Gama
ICAM	İntersellüler Adezyon Molekülü
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
LFA 3	Lenfosit Fonksiyon Antijeni
STAT	Transkripsiyon Aktivatörü Ve Sinyal İletimi
GATA-3	Transkripsiyon Faktörü
TGF	Transforme Edici Büyüme Faktörü
RANKL	Reseptör Aktivatör NFKB Ligandı
MMP	Matriks Metaloproteinaz
BLyS	B Lenfosit Stimülatör
APRIL	Proliferasyon İndükleyici Ligand
Ig	İmmünglobulin
CRP	C Reaktif Protein
PsA	Psöriatik Artrit
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PİF	Proksimal İnterfalangeal
MKF	Metakarpofalangeal

MTF	Metatarsofalangeal
ANA	Anti-Nükleer Antikor
PMR	Polimiyalji Romatika
EULAR	Avrupa Romatoloji Birliği
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MHz	Mega Hertz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
DAS	Hastalık Aktivite Skoru
CDAI	Klinik Hastalık Aktivite İndeksi
SDAI	Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi
HAQ	Hastalık Değerlendirme Anketi
NSAİ	Non Steroidal Anti İnflamatuvar
EksRA	Ekstraartiküler
Mtx	Metotreksat
LDH	Laktat Dehidrojenaz
BOOP	Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni
FS	Felty Sendromu
GCSF	Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
AICAR	5-Aminoimidazol 4-Karboksamid Ribonükleotid Transformilaz
ALT	Alanin Transaminaz
AST	Aspartat Transaminaz
HQ	Hidroksiklorokin
SLZ	Sülfasalazin
CBC	Tam Kan Sayımı
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
CYP2C9	Sitokromp450'nin 2C9 İzoenzimi
5-ASA	5-Aminosalisilik Asit
SF-36	Short-Form General Health Survey
TDT	Tüberkülin Deri Testi
CDC	Hastalık Kontrol Merkezi
INH	İsoniazid
HACA	Human Antikimerik Antikorları
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
Rtx	Ritüksimab
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BCTSQ	Levine Boston Karpal Tunnel Sendromu Anketi
VAS	Vizüel Analog Skala

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 2.1.1. Romatoid artrit	6
A)çeşitli klinik gelişimi B) çok basamaklı patofizyolojik modeli	
Şekil 2.1.2. Romatoid eklem inflamasyonu ve destrüksiyonunda yer alan anahtar yolaklar	11
Şekil 2.1.3. Romatoid artrit patogeneğinde yer aldığı düşünölen mekanizmalar	14
Şekil 2.1.4. Romatoid artritte eklemlerin tutulum sıklıkları	16
Şekil 2.1.5. Romatoid artritte el parmaklarında simetrik poliartrit ve el bileklerinde şişlik	16
Şekil 2.1.6. Bir RA hastasında metakarpal eklem direkt grafisi, US ve MR'da görüntüsü	23
Şekil 2.1.7. Romatoid artritte görölebilen direkt grafi bulguları	24
Şekil 2.1.8. Erken RA hastasında kemik ödemi, sinovit ve tenosinovit A) T ₁ ağırlıklı ve B) T ₂ ağırlıklı kesit	25
Şekil 2.1.9. Romatoid artrit hastasının 2.MKF eklemdede proliferatif sinovit ve metakarp başında erozyon	27
Şekil 2.1.10. Romatoid artritte görölebilen hastalık paternleri	29
Şekil 2.2.1. Karpal Tünelin Normal Anatomisi	58
Şekil 2.2.2. Katz el diagramı	64
Şekil 2.2.3. RA hastaları el bileklerinin Katz el diagramına göre dağılımı	67
Şekil. 4.2.1. KTS saptanmayan ve saptanan el bileklerine ait US görüntüleri	78
Şekil 4.4.1. RA hastaları el bileklerinin Katz el diagramına göre dağılımı	81

TABLULAR

	Sayfa No
Tablo 2.1. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) 1987 Romatoid artrit tanı kriterleri	19
Tablo 2.2. Romatoid artrit ile ilişkili laboratuvar ve görüntüleme testleri	21
Tablo 2.3. Romatoid artrit ayırıcı tanısı	22
Tablo 2.4. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan indeksler	30
Tablo 2.5. Romatoid artrit hastalık değerlendirme anketi (HAQ)	31
Tablo 2.6. RA'da kötü prognoz kriterleri	32
Tablo 2.7. RA'da görülen ekstra artiküler bulgular ve nonartiküler komplikasyonlar	34
Tablo 2.8. RA hastalarına önerilen aşılar ve aşılama şeması	41
Tablo 2.9. Sık kullanılan konvansiyonel DMARD'lar, etki mekanizmaları, ortalama dozu ve tahmini etki süresi	43
Tablo 2.1.10. Lupus Nefriti Tedavi Protokolleri	44
Tablo 2.2.1 Karpal tünel sendromu nedenleri	60
Tablo 2.2.2 Seçilmiş olmayan KTS hastalarına uygulanan çeşitli tedavilere ait prognozlar	70
Tablo 4.1.1. RA hastalarının demografik ve klinik özellikleri	75
Tablo 4.1.2. RA hastalarının hastalık aktivitesi ve hasarıyla ilişkili bulgular	76
Tablo 4.1.3. RA hastalarının tedavi protokolleri, halen almakta olduğu ilaçlar, kullanmakta olan hasta sayısı ve ortalama dozları	77
Tablo 4.2.1. KTS'si olan ve olmayan RA hastalarının demografik ve hastalık aktivite özelliklerinin karşılaştırılması	79
Tablo 4.3.1. RA hastaları ve kontrollerin KTS risk faktörleri ve bulgularının karşılaştırılması	80
Tablo 4.4.1. KTS tanısında kullanılan testlerin sensitivite ve spesifiteleri	81

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Romatoid artrit (RA), primer hedefi sinovyal dokular olan kronik, sistemik, inflamatuvar bir otoimmün hastalık olup dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkilemektedir. Eklem harabiyetinin büyük çoğunluğunun hastalığın ilk yıllarında oluşması nedeniyle hastalığın erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Anti siklik sitriline peptid (CCP) antikorları, Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve yüksek frekanslı ultrasonografi (US) gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri günümüzde erken tanıda yardımcı olmaktadır. RA hastalık şiddeti, zaman içerisinde dalgalanma gösterebilse de kronik RA çeşitli derecelerde eklem destrüksiyonu, deformite ve fonksiyonel durumda kötüleşmeyle sonuçlanan progresif bir seyir izler. Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçların kombine kullanımı ile hastalık belirgin şekilde kontrol altına alınabilmektedir. Bu tedavilere dirençli hastalarda anti tümör nekrozis faktör α (TNF) ajanlar ve CD-20 monoklonal antikorlar gibi biyolojik tedaviler kullanılmaktadır. Sonuç olarak RA'te erken tanı ve tedavi sonucunda hatta remisyondan söz etmek mümkün olabilmektedir.

Karpal tünel sendromu (KTS), Romatoid artrit'in en sık görülen ekstraartiküler bulgularındandır ve tanısında en geçerli yöntem elektromiyografi (EMG)'dir. Yüksek frekanslı ultrasonografi (US), son yıllarda günlük romatoloji pratiğinde kullanılmaya başlanan bir modalitedir. Ucuz, non invazif olması ve karpal tünel ile median sinirdeki olası patolojileri gösterebilmesi nedeniyle KTS tanı ve değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Ayrıca median sinirin karpal tünel girişindeki kesit alanı düzeyine göre KTS şiddetini belirleyen sınıflandırma önerilmektedir. Bu sınıflandırmanın RA hastalarında da kullanılabileceği belirtilmiş ancak kesit alanı ölçümü 10-13 mm² olan hastaların EMG ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmada yüksek frekanslı US ile Romatoid artrit hastalarında KTS sıklığının araştırılması ve sağlıklı gönüllülerdeki sıklık ile karşılaştırılması, KTS ile RA hastalık aktivitesi ilişkisinin incelenmesi ve KTS semptomu olan ve US ölçümü 10-13 mm² olan hastaların EMG ile değerlendirilerek bu hasta grubunun özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada Romatoid artrit (RA) prevalansı %0.5-1 arasındadır.^[1] Kuzey Amerika ve Avrupa'da prevalans, gelişmekte olan ülkelerden belirgin şekilde yüksektir.^[2] En düşük prevalans Afrika kırsalında iken, en yüksek prevalans Amerika'da bazı yerli bölgelerinde (Pima ve Chippewa) saptanmıştır.^[3] Türkiye'de yapılan prevalans çalışmasında RA prevalansı tüm populasyonda %0.49, kadınlarda %0.77 ve erkeklerde %0.15 olarak bulunmuştur.^[4] Bu çalışmada RA hastalarının anlamlı bir kısmının önceden tanı almadığı saptanmıştır.

RA'da kadın/erkek oranı 2/1'dir.^[2] Erkeklerde yaşla birlikte insidans artarken kadınlarda doğurganlık çağında görülmeye başlar, 45 yaşına kadar yaşla birlikte insidans artar, 75 yaşına kadar plato çizip ardından azalır.^[1] Coğrafik dağılımda güney Avrupa ülkelerindeki median insidans hızı, kuzey Amerika ve kuzey Avrupa ülkelerine göre daha düşüktür (sırasıyla 100.000'de 16.5 (9-24), 29 (24-36) ve 38 (31-45)).^[2] Son dönemde, yıllar içinde RA insidansında azalma görülmektedir. Rochester epidemiyoloji programı sonuçlarına göre 1955-64 arası insidans 100.000'de 61 iken ile 1985-94 arası 100.000'de 33'e gerilemiştir.^[5] Bu azalma özellikle kadınlarda belirgindir. Bu durumun hastalığın birçok basamağını etkileyen hastalık risk faktörlerindeki değişimlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde yapılmış RA insidans çalışması bulunmamaktadır.

ROMATOİD ARTRİTLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

Romatoid artrit gelişiminde veya progresyonunda birçok risk faktörü rol oynamaktadır. Bunlardan bazıları genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar, hormonlar, gebelik, oral kontraseptif ilaçlar, sigara ve eğitim düzeyidir. RA'ya yakınlıkla ilgili çalışmalarda yakınlığın %50-60'ından genetik faktörler sorumlu olduğu, geri kalan kısmının çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir.^[6]

Genetik Faktörler

Romatoid artritli hastaların kardeşlerinde RA gelişme riski, normal populasyona göre 2-4 kat daha yüksektir.^[7] Konkordans monozygotik ikizlerde % 12-15, diziyotik ikizlerde %4 bulunmuştur. Erkek cinsiyet ve kalça replasmanı öyküsü daha yüksek

konkondansla ilişkilidir. Hollanda'dan yapılan çalışmada ailesel RA'nın tahmini prevalansı %9.8 olarak belirlenmiştir.^[1]

RA'da saptanan majör doku uygunluk (MHC) Klas 2 antijenleri ve insan lökosit antijeni (HLA) DR allellerindeki çeşitli genetik polimorfizmler, genetik risk artışının en güçlü kanıtlarını oluşturmaktadır.^[8] Hastalığa genetik yatkınlığın %30-50'si HLA'daki genetik varyasyonlar ile açıklanabilir. Bunların içinde en önemlisi HLA DRB1 tarafından kodlanan ortak epitop [*shared epitope* (SE)]'tur. İkinci en önemli genetik polimorfizm T hücre sinyalizasyonunda rol alan PTPN22 (protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 22) genindedir. PTPN22'nin bir varyant allelinin RA'ya yatkınlığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Aynı gen polimorfizmi birçok otoimmün hastalıkla [Sistemik lupus eritematozus (SLE), juvenil idiopatik artritis, tip 1 diyabetes mellitus (DM), otoimmün tiroid hastalığı] ilişkili bulunmuştur. Diğer non-HLA ile ilişkilendirilen değişiklikler ise interleukin (IL) 1 gen kümesi, tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör 1 ve 2, CTLA-4, Fc γ -reseptör II/III loküsü ve Fc γ -reseptör benzeri genler, SLC22A4 ve SLC22A5'te bulunmuştur.^[7]

Genetik faktörler (HLA allelleri), daha çok romatoid faktör (RF) seropozitifliği, erozyon ve nodüller ile ilişkili bulunmuştur.^[7] Monozigotik ikizlerde ve kardeşlerde eklemlerde erozyonlar ve sakatlık derecesi belirgin şekilde artmaktadır.^[7]

Reproduktif ve Endokrin Faktörler

Kadınlarda özellikle menopoz öncesi RA insidansının erkeklere göre artmış olmasında doğurganlık ve hormonal faktörlerin rol oynadığını düşünülmektedir. Nulliparitenin RA için bir risk faktörü olduğu önceleri düşünülse de bu ilişki doğrulanmamıştır.^[7] Evlenmemiş kadınlarla evlenenler arasında RA riski açısından fark bulunmamıştır.

Gebelik, genel olarak RA'dan koruyucu bir faktör olmasa da RA'nın başlangıç zamanını etkilemektedir.^[9] Gebelik süresince RA başlangıç sıklığı %70 azalmaktadır. Ancak postpartum ilk 3 ay içinde bu sıklık 5 katına çıkmaktadır. İlk gebelikten sonra artış en fazladır. Bu paradoksal sonucun emzirme ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir.^[10]

Androjen düzeyleri, hem erkek hem kadın RA hastalarında düşük bulunmuştur. Ancak hipoandrojenizm birçok inflamatuvar hastalıkta (SLE, Crohn hastalığı, psoriasis, skleroderma) görülebilen bir bulgudur.^[11] Ekzojen hormonların etkisinin

incelendiği metaanaliz sonuçları, oral kontraseptiflerin RA gelişimini geciktirebildiği ancak mevcut hastalık üzerine etkisi olmadığını belirtmektedir.^[7]

Çevresel Etkenler

Sosyo-ekonomik durum ile RA insidansı arasında net bir ilişki bulunamasa da sosyoekonomik durum risk faktörlerine maruziyeti etkileyebilir.^[10] Sigara kullanımı RA gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biridir. Ağır sigara içicilerinde (>40 paket-yıl) her iki cinsiyette RA riski 13 katına kadar çıkabilmektedir. Sigara kullanımındaki artmış risk, pasif içicilerde hafif de olsa geçerli olabilir.^[10] Toplum tabanlı bir çalışmada sigaranın bırakılmasıyla bu riskin azaldığı gösterilmiştir.

Sigara kullanımı özellikle genetik altyapısı olanlarda (HLA DRB1 SE genlerini taşıyanlarda) RA gelişiminde daha yüksek risk oluşturmaktadır.^[12] Bu durum anti-siklik sitriline peptid (CCP) pozitif RA'nın etyolojisinde daha belirgindir.^[8] Ortak epitop varlığında, sigara kullanımının proteinlerin sitrülizasyonunu tetikleyebileceği düşünülmektedir.^[13] Sigara kullanan SE taşıyanlarda RA gelişimi, taşımayanlara göre 8 kat artmaktadır. Homozigot taşıyanlarda bu risk 16 kata çıkabilmektedir. Sigara kullanan RA'lılarda daha ciddi eklem tutulumu ve daha fazla nodül oluşumu belirlenmiştir.

Obezitenin RA gelişimi riskini arttırdığı gösterilmiştir.^[7] RA riskinin alınan gıdalardaki zeytinyağı ve pişirilmiş sebze oranıyla ters orantılı olduğu bulunmuştur. Akdeniz diyetinin inflamatuvar artrit gelişimi riskini azaltabileceği düşünülmektedir. Antioksidanların RA gelişiminde rolü olabileceği hipotezine dair bazı olumlu sonuçlar bildirilmiştir.^[7] Kahve kullanımı ile RA risk artışı hem destekleyen hem de desteklemeyen çalışmalar mevcuttur.^[10]

Enfeksiyon ajanları

Romatoid artrit gelişiminde enfeksiyon ajanlarının rolü ile ilgili hem direk hem indirekt kanıtlar vardır. Risk faktörleri içerisinde birçok aday ajan olmasına rağmen kanıtları en geçerli olan Epstein-Barr (EBV) virüsüdür. EBV, potent bir B hücre stimülatörüdür. RA hastalarının periferik kanında EBV virüs yükü kontrollere göre 10 kat yüksek bulunmuştur. RA hastalarının sinovyal sıvısında EBV saptanmıştır. EBV nükleer antijenleri ile RA antikoru arasında çapraz reaksiyon vardır.^[14] Bu reaksiyon EBV glikoproteini (gp) ile HLA DRB1 SE arasında benzer sekanstan kaynaklanmaktadır. Ayrıca RA hastalarında, replikasyonda önemli olan EBV gp-

110'a karşı azalmış bir T hücre yanıtı olduğu ve bu durumun kötü enfeksiyon kontrolü nedeniyle kronik bir inflamatuvar yanıtı açabileceği düşünülmektedir.^[10]

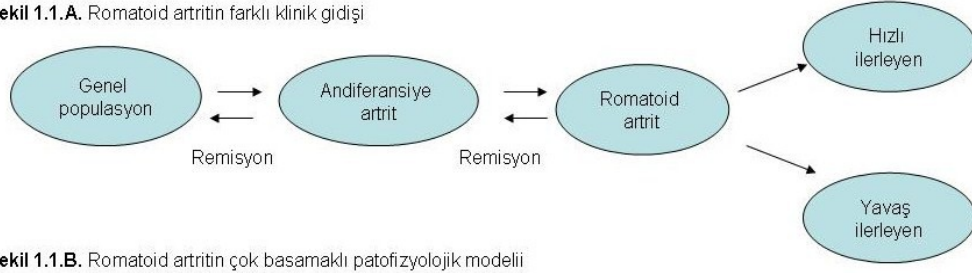
2.1.2. ETİYOPATOGENEZ

İnflamatuvar poliartritlerin yaklaşık %40'ı Amerikan Romatoloji Derneğinin (ACR) RA tanı kriterleri karşılamamaktadır ve andiferansiye artrit olarak tanımlanmaktadır. Andiferansiye artritlerin %40-50'si spontan remisyona giderken yaklaşık 1/3'ünde RA gelişmektedir. RA hastaları farklı hastalık seyirleri göstermektedir. (Şekil 1A).^[15] Bazıları hafif şiddette seyir izlerken hızlı eklem harabiyetine yol açacak şekilde belirgin progresyon gösteren hastalar da bulunmaktadır. RA hastaların %15'i remisyona gider ve hastalık modifiye edici ilaç(DMARD)'ların kesilmesiyle hastalık aktivitesi görülmez. Bu klinik gözlemler RA'de *multiple-hit* patofizyolojik modelinde birbirleriyle etkileşen birçok farklı mekanizma olabileceğini ortaya koymaktadır (Şekil 1B).^[15] Anahtar hücreler ve biyolojik mekanizmalar ise T lenfositler, otoantikörlerle birlikte B lenfositler, sitokinler ve non immün inflamatuvar mediatörlerdir.

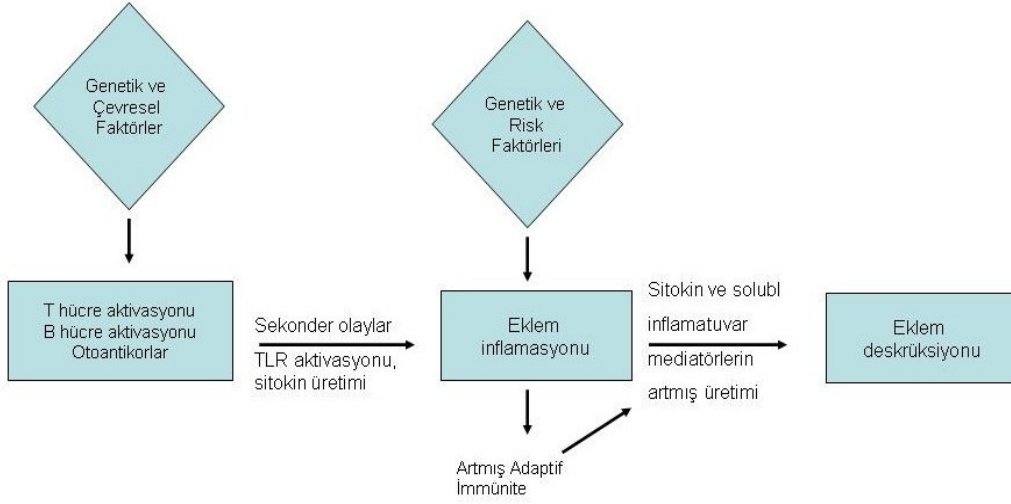
RA hastalık gelişimi bir bütün olsa da anlaşılabilirliği arttırmak için aşamalara bölünebilir.^[15]

- a. İmmün ve inflamatuvar yanıtların başlatılması
- b. İnflame sinovyuma lökosit akışı
- c. Eftör fonksiyondaki yolaklar
 - I. T hücreleri, T hücre diferansiasyon yolakları, yardımcı T (Th) 17 hücreler ve diferansiasyonu
 - II. B hücreleri, Otoantikör üretimi, antijen sunucu hücre (APC) olarak B hücreleri, T hücre bağımsız B hücre aktivasyonu
- d. Defektif immün regülasyon
- e. Romatoid eklem; sinovit, anjiogenez, ve doku harabiyeti
- f. RA'nın immünogenetik açıdan analizi

Şekil 1.1.A. Romatoid artrit farklı klinik gidişi



Şekil 1.1.B. Romatoid artrit çok basamaklı patofizyolojik modeli



2.1.2.a. İmmün ve inflamatuvar yanıtların başlatılması

Doğal immün yanıtta rol oynayan özellikle dendritik hücre olmak üzere çeşitli hücreler [makrofajlar, doğal öldürücü-*natural killer* (NK) hücreler, polimorfonükleer lökosit (PMNL)], Toll-benzeri reseptörler (TLR) gibi patern tanıyıcı moleküller eksprese etmektedir. Bu moleküller doğal immün yanıtındaki aktivitelerinin parçası olarak yabancı (lipopolisakkarit, lipoteikoik asit, viral nükleik asit) ve self yapılara bağlanarak üzerinde bulunduğu hücreleri aktive eder ve böylece adaptif immün sistem hücrelerini etkiler.^[16] Bu yanıtın başlatılmasındaki aday tetikleyiciler ise vücudun maruz kaldığı patojenler veya hasarlı konakçı dokuları tarafından çevresel değişiklikleri algılama, sigaraya kronik maruziyet ve travmadır.^[15] Değişikliklerin patern tanıyıcı reseptörlerce algılanması sonucu inflamatuvar sinyal yolları [nükleer faktör κ B (NF κ B), mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK)] aktive olur. Ardından siklooksijenaz (COX), sitokinler, kemokinler ve nitrik oksit (NO) sentaz gibi konakçı defansında merkezi rol oynayan çok sayıda inflamatuvar genin transkripsiyonu indüklenir.

Artritle ilişkilendirilen antijenlerin MHC klas 2 moleküllerine bağlanması sonucu, APC'ler antijenleri T hücrelerine sunar. RA hastalarının >%80'i HLA-DRB1*04 kümesi (SE) taşımaktadır. Bu allellerde HLA DR β zincirinin 3. hipervaryabl bölgesinde oldukça homolog aminoasit sekansları vardır. Bu bölge spesifik peptidlerin bağlandığı yerdir ve böylece antijenler T hücre reseptörlerine sunulur.^[16] T hücreleri uyarıldıktan sonra interferon gama (IFN γ) ve diğer proinflamatuvar sitokinleri salgılar. Bu sitokinler makrofaj, fibroblastlar, kondrositler ve osteoklastları stimüle eder. Aktive makrofajlar ve fibroblastlar TNF α , IL-1, IL-6, IL-15, IL-18 ve diğer proinflamatuvar sitokinleri salgıyarak.^[17] Ardından inflamatuvar mediatörlerin (kemokinler, prostoglandinler, proteazlar, büyüme faktörleri) üretimini uyarılır.

2.1.2.b. İnflame sinovyuma lökosit akışı

İnflame sinovyal dokuyu infiltre eden hücrelerin çoğu periferik dolaşımdan kaynaklanır. Kemotaktik sitokinler (kemokinler)'in romatoid sinovyumda majör üreticileri fibroblast benzeri sinovisitler ve makrofajlardır. Kemokinler dört sistein rezidüsünün ikisinin lokasyonuna göre 4 ana gruba ayrılır: CXCL, CL, XCL ve CX3CL. İnflamatuvar bölgedeki kemokinlerin çoğu inflamatuvardır. Bazı kemokin düzeylerinin (Ör. CXCL18) serum düzeyinin RA hastalık aktivitesiyle korele olduğu gösterilmiştir.^[15] Kemokinler çeşitli yollarla T ve B hücrelerin yaşam süresini de etkilemektedir.

İnflamasyon bölgesine hücre akışında ve RA patogeneğinde çeşitli adezyon molekülleri [intersellüler adezyon molekülü(ICAM) 1,2,3, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), lenfosit fonksiyon antijeni (LFA) 3, L-selektin gibi] rol oynamaktadır.^[18] Bu moleküller periferik kan monositlerinin vasküler hücrelere adezyonu ve takiben sinovyuma migrasyonunda, sinovyal makrofajların diğer hücrelerle interaksiyonunda yer alır. L-selektin ise transendotelial migrasyon öncesi gerilme ve yuvarlanmada görev alır.

2.1.2.c. Efektör fonksiyondaki yollar

Efektör yanıtın kontrolsüz aşırı aktivasyonu, self antijenlere istenmeyen yanıtı açmakta ve kronik inflamatuvar veya alerjik yanıtlara neden olmaktadır.

2.1.2.c.1. Hücresel İmmünite

Sinoviyal inflamatuvar infiltrattaki hücrelerin %40'ı T hücreleridir. T hücre aracılı sitokinlerin patojenik rolü ve T hücrelerinin MHC klas 2 antijenleri ile ilişkisi, RA'nın klasik Th1 aracılı otoimmün kronik inflamatuvar hastalık olduğunu düşündürmüştür. RA sinovyal membranındaki Th1 hücrelerin stimülasyonu makrofajların, B lenfositlerin, fibroblast ve osteoklastların aktivasyonunu indükler.^[16]

Th1 ve Th2 hücreleri naif T hücrelerinden spesifik transkripsiyon faktörlerine göre farklılaşmaktadır. Th1 hücreler IL12 ve IFN γ sinyallerine STAT4, STAT1 ve T-bet aracılığıyla ihtiyaç duyarken; Th2 diferansiasyonu IL-4 varlığında STAT 6, GATA-3 ve c-Maf aracılığıyla gerçekleşir.^[15]

RA patogenezinde önemli olan bir diğer T hücre, IL-17 taşıyan *cluster of differentiation* (CD)4+Th17'dir. Th17 diferansiasyonundaki yolak, Th1 ve Th2 yolaklarından farklıdır. Transforme edici büyüme faktörü (TGF), IL-6, IL-23 yüzey reseptörü birlikte kritik rol oynar. Bu hücreler kronik inflamasyon patogenezinde önemli efektör rol oynamaktadır.^[15] IL-17'si olmayan farelerde kollajenle indüklenen artrit belirgin şekilde zayıflamış olduğu gösterilmiştir.^[19]

IL-17,

- monositleri TNF α ve IL-1 üretimi için indükler,
- in vivo ve in vitro kıkırdak destrüksiyonunda sinerjistik rol oynar,
- reseptör aktivatör NFKB ligandı (RANKL) indükleyerek kemik erozyonuna katkıda bulunur,
- ekstrasellüler matriks hasarı oluşturan matriks metaloproteinaz (MMP) üretimini indükler,
- matriks tamirinde kullanılacak kollajen ve proteoglikan gibi ürünlerin üretimini inhibe eder.^[15]

Bu nedenlerle Th17 hücreler ve bunların diferansiasyonunda ve efektör fonksiyonunda rol alan sitokinler RA tedavisinde yeni hedefler olmuşlardır.

T hücre reseptörü, APC'deki peptid-MHC komplekslerine bağlanmak için bir kostimülatör liganda ihtiyaç duyar. APC hücrelerindeki CD80 ve CD86 yüzey molekülleri, T hücrede eksprese edilen CD28'e bağlanır. Bu sayede T hücre aktivitesi kolaylaştırılır. T hücrelerinin aşırı aktivasyonunu önlemek için sitotoksik T

lenfositler, CTLA4 eksprese eder. Bu antijen CD80 ve 86'ya CD28'den daha fazla afiniteye sahiptir ve inhibitör sinyaller iletir.

2.1.2.c.2. B hücreleri ve Otoantikolar

B hücre yaşamı ve aktivasyonu spesifik immünglobulin izotiplerinin üretimi dahil, T hücre yardımı ve kostimülasyonu aracılığıyla olur. B hücrelerin diferansiasyonu, aktivasyonu ve yaşam süresi spesifik sitokinlerce özellikle TNF ligand ailesinin yeni tanımlanan üyelerince olmaktadır. Bunlar B lenfosit stimülatör (BLyS) ve proliferasyon indükleyici ligandır (APRIL). Sistemik inflamatuvar hastalıklarda bu sitokinlerinin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. RA'da B hücrelerinin rolü 4 ana başlıkta toplanabilir^[15]:

1. RA, otoantikoların üretimi ile karakterizedir. B hücreleri plazma hücrelerine farklılaşarak çeşitli antikolar sekrete eder. Romatoid faktör (RF) ve Anti-CCP antikoların hastalık başlangıcından yıllar önce saptanması, B hücrelerindeki değişikliklerin RA gelişiminin erken dönemlerinde olduğunu düşündürmektedir. RF insan immünglobulin (Ig) G'nin Fc kısmına karşı oluşan bir IgM'dir ve RA hastalarının %80'inde pozitif bulunur. RF doğal bir antikordur, polireaktivite ve düşük afinite gösterir.

Sitrülinizasyon, inflamasyon boyunca görülen bir grup proteinde (vimentin, fibrin, fibronektin, kollajen tip 2) HLA DR SE ile sigara gibi çevresel risk faktörleri varlığında gerçekleşir.^[20] Sitrülinizasyonun kollajenle indüklenen artrit modelinde farelerde otoimmün artrit patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir.^[15] Otoantikolar immün kompleksler oluşturarak kompleman ve Fc reseptör aktivasyonu yoluyla TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmaktadır. Ayrıca otoantikolar ciddi RA ile ilişkilidir.

2. B hücreleri romatoid sinovyal dokudaki önemli bir hücre popülasyonunu oluşturur ve lenfoid neogenez boyunca organize yapılarda bulunur.

3. Aktive B hücreleri, APC gibi fonksiyon görebilir ve çeşitli hücre yüzey molekülleri (kendi antijen reseptörleri, immünglobülinler ve CD20 ve CD22 gibi diferansiasyon antijenleri) eksprese ederler. B lenfositler T hücre aktivasyonu ve potansiyel olarak kısır döngünün ve (oto)immün yanıtın devamına yol açarlar.

4. B hücre aktivatorleri olarak tanımlanan (BLys ve April) düzeylerinin RA'da hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir.^[15]

2.1.2.d. Defektif İmmün Regülasyon

T hücre kontrolü, regülatör T hücrelerince (Treg) yapılır. Doğal Treg'lerin Th1 ve Th2'den tamamen farklı bir seriden oluştuğuna inanılır. Bu hücreler CD25+CD4+ hücrelerinin populasyonudur ve T hücre reseptörü (TCR) stimülasyonuna anerjiktir. Supresif fonksiyon ve TGF- β ve IL-10 gibi inhibitör sitokinlerin üretimi için hücrel hedeflere kontakta ihtiyaç duyar.^[15] FOXP3 transkripsiyon faktörü sadece Treg'lerde bulunur. T reg'ler FOXP3 eksprese ederek T hücre aktivasyonunu efektif şekilde suprese eder. Treg'ler RA dahil birçok otoimmün hastalıkta önemlidir. Hayvan modellerinde Treg (-) farelerde RA daha agresif giderken, Treg'lerin yerine konulması beklenen faydayı sağlamamıştır. RA'da periferik kandaki Treg sayılarında ve/veya fonksiyonlarında farklılıklar ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır.

2.1.2.e. Romatoid eklem; sinovit, anjiogenez, ve doku harabiyeti

Sinovyumda çeşitli hücre grupları makrofaj benzeri hücrelerce salgılanan sitokinlerce aktive edilmektedir. Bunların en önemlileri TNF α , IL-1 ve bunların her ikisince de indüklenebilen IL-6'dır. TNF α ve IL-1 inhibisyonu direkt olarak inflamatuvar mediatörleri inhibe etmekte ve/veya reseptörleriyle bağlanma için yarışmaktadır. IL-6;

- hepatik akut faz yanıtının majör aktivatörüdür ve
- RA patogenezinde B hücre aracılı antikor üretimini indükler,
- T hücre, makrofajlar ve osteoklastları aktive eder.

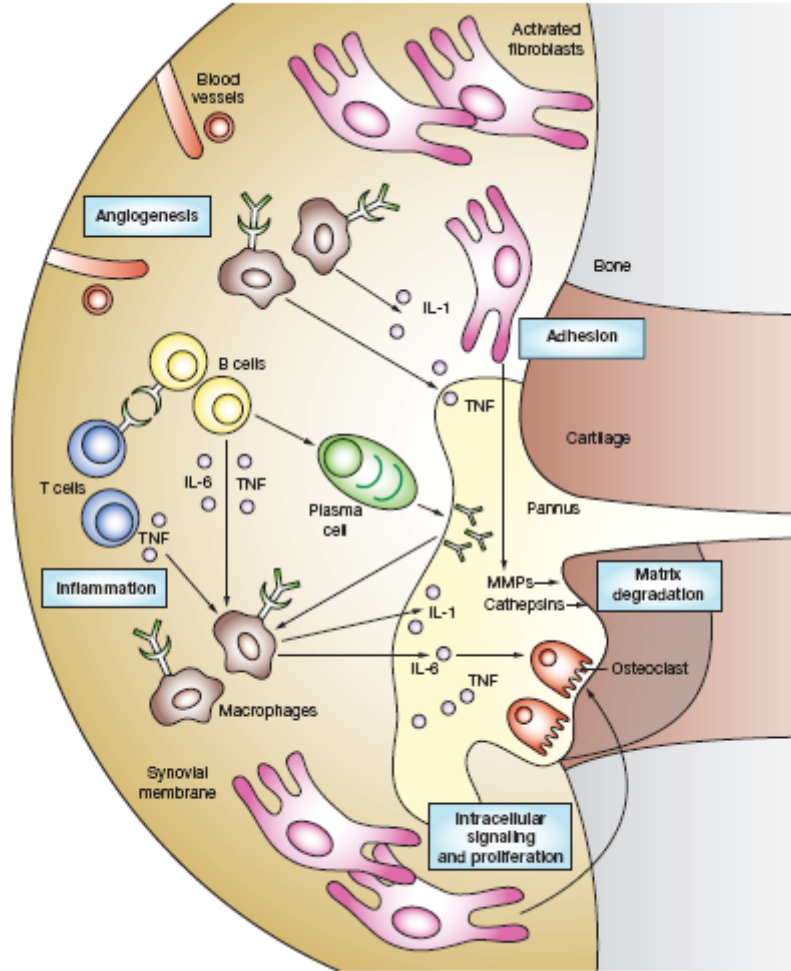
TNF α , IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar moleküller romatoid eklemdaki destrüksiyon ve uzun dönem hücrel proliferasyonun anahtar proseslerini yönetir.^[21]

Romatoid eklemda inflamasyon ve destrüksiyonda yer alan 5 anahtar faktör vardır. Bunlar;

1. İntrasellüler sinyalizasyon ve proliferasyon
2. Adezyon
3. İnflamasyon

4. Anjiogenez
5. Matriks degradasyonudur (Şekil 2.)^[21]

Şekil 2.2. Romatoid eklem inflamasyonu ve destrüksiyonunda yer alan anahtar yolaklar



İntrasellüler sinyal yollakları, transkripsiyon faktörleri (Ör. NFkB), sitokinler, büyüme faktörleri, sellüler ligandlar ve adezyon moleküllerinden oluşmaktadır. Adezyon ve inflamasyondan yukarıdaki bölümlerde bahsedilmiştir.

Anjiogenez, RA'da pannus oluşumunda ve devamında anahtar fonksiyona sahiptir. RA ve psöriatik artrit (PsA) hastalarının sinovyal membranının mikroskopik incelemesinde vaskülaritede artış saptanmıştır. Ancak RA ve PsA'daki morfolojik vaskülarite paternleri farklıdır.^[22] RA sinovyumunda birçok proanjiogenik faktör olmasına rağmen, en önemlileri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve

anjiopietindir.^[22, 23] VEGF vasküler permeabilite faktörüdür; ödem ve eklem şişliğini arttırabilir. TNF α anjiogenezi direkt olarak etkileyebilir. VEGF'in üretimi TNF α , IL-1 ve TGF- β aracılığıyla perivasküler hücrelerce arttırılır. İnflame dokuda anjiogenik büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırmıştır ve anti-TNF α tedavisi sonrası ekspresyonun azaldığı gösterilmiştir.^[22] Kollajenle indüklenen artrit modelinde VEGF aktivitesi solubl VEGF reseptörü ile inhibe edildiğinde hastalık şiddetinde ve eklem destrüksiyonunda azalma rapor edilmiştir.

Kemokinler anjiogenezi arttırarak inflamasyona katkıda bulunurlar. Önemli anjiogenik kemokinler CXCL8, CXCL5, CXCL1 ve CXCL12 (SDF-1)'dir.^[15]

Matriks erozyonunun ana hücreleri aktive osteoklastlardır. Osteoklastlar, prekürsörlerinden sitokinle indüklenen RANK ve RANKL altında matür hale gelir.^[24] Bu noktada TNF α , IL-1 ve IL-17 pivot sitokinlerdir; RANKL üretebilir ve RANKL'ı *upregüle* ederler. Sinovyal fibroblastlar, RANK ekspresyonu ve osteoklastlarla direkt hücre-hücre kontağı ile kemik erozyonuna katkıda bulunur.

TNF α transgenik farelerdeki artritik eklemlerde kemik erozyonları görülmüştür ancak kıkırdak erozyonları erken bir bulgu değildir.^[24] RA hastalarında anti-TNF α tedavi ile kemik erozyonu önlenir.

Kemik erozyonundan farklı olarak kıkırdak erozyonunda sitokinlerin aşırı ekspresyonunun etkisi sınırlıdır. TNF α , IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler artiküler bölgedeki kondrositleri aktive edebilir ve kıkırdak yıkıcı enzimleri *upregüle* edebilir.^[24] Sitokin aracılı matriks metaloproteinaz (MMP)3 ve MMP13 (kollajenaz)'ün kollajen yıkımından önce aktive edilmesi gerekir. İmmün komplekslerin varlığı Fc γ -reseptör bağımlı yolla kıkırdak erozyonunu arttırabilir. RA'da hastalığın erozif karakteri ile RF ve anti-CCP gibi otoantikörlerin varlığı arasında korelasyon bulunmuştur. Oluşan erozyon hem kıkırdakta hem de kemiktedir. İmmün kompleksler Fc γ R tetikleyerek lokal sitokin düzeylerini etkilemekte ve kemik erozyonunu indirekt yolla arttırmaktadır. İmmün kompleks aracılı yolakların yanında sinovyal fibroblastlar kronik hastalıkta pannus bölgelerinde kıkırdak hasarına katkıda bulunmaktadır.^[24]

İmmün hücrelerin yanı sıra doku hasarı komponentleri de doğal immün yanıt yoluyla harabiyete katkıda bulunmaktadır. TLR4'ün reseptör antagonisti ile bloke edilmesinin erozif artrit baskılaması bu görüşleri desteklemektedir.^[24]

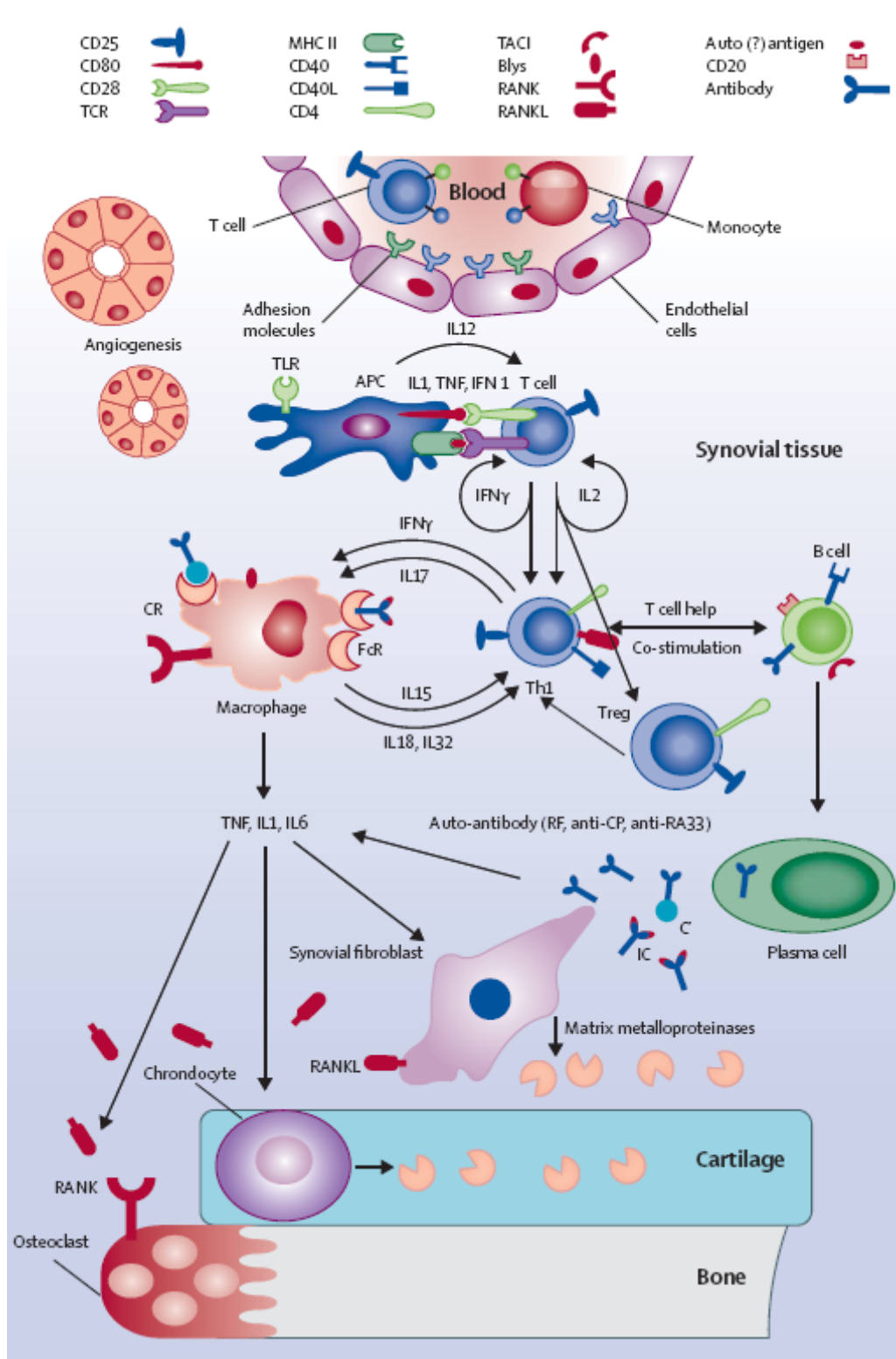
2.1.2.f. RA'nın immünogenetik açıdan analizi

RA ile HLA DRB1 arasındaki ilişkinin daha çok anti-CCP (+) RA hastaları için geçerli olduğu vurgulanmaktadır. Anti CCP(-) hastalar için benzer bağlantı bulunamamıştır. Muhtemelen spesifik alleller (Ör. SE), RA'nın kendisinden çok spesifik fenotipleri ile bağlantılıdır.^[15]

Bir diğer majör otoimmün yatkınlık lokusu PTPN22 genindedir. HLA DRB1'e göre daha zayıf bir etkisi vardır.^[15] Bu gen protein tirozin fosfatazı (LYP) kodlamaktadır. Bu proteinin görevi tam olarak tanımlanamamıştır. Ancak bu proteinin murin otologu, T hücre aktivasyonunun negatif regülatörüdür. LYP'nin de benzer fonksiyonu olabileceği ve hastalık asosiy varyantta negatif regülatör fonksiyonun bozulmasıyla sürekli bir T hücre aktivasyonunun ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Diğer tanımlanan ilişkiler IL-2RA ve IL-2B, PTPN2 ve TRAF1-C5 lokusundadır.^[15] TRAF1, TNF-R1, TNF-R2 ve CD40 ile C5'in yıkılmasında yer alan bir sinyal adaptör proteindir. Son bir çalışmada ise IL-2, IL-23 ve tip 1 IFN'lara yanıtta reseptörden nükleusa sinyal iletiminde en önemli transkripsiyon faktörlerinden olan STAT4'ün bir varyantı ile SLE ve RA arasında ilişki bulunmuştur.^[15] STAT4 ayrıca IL-12 aracılı Th1 ve IL-23 aracılı Th17 diferansiasyonunda da önemlidir.

Sonuç olarak RA'da sinoviyumu infiltre eden T ve B hücrelerin aşırı aktivasyonuna yol açan otoimmün yanıt, sinovyal membranın inflamasyonu ve hipertrofik sinoviyumdan oluşan pannus dokusunun eklem yüzeylerini harap etmesi temel mekanizmalardır.^[25] Şekil 2.3'te RA patogenezinde yer aldığı düşünülen mekanizmalar topluca gösterilmektedir.^[16] Hastalık patogenezinin birçok basamağı aydınlatılsa da genel hiyerarşi halen enigmatiktir. Doğal immün yanıtın TLR'ler aracılığıyla immünoinflamatuvar kaskatı başlatılabileceği düşünülmektedir.

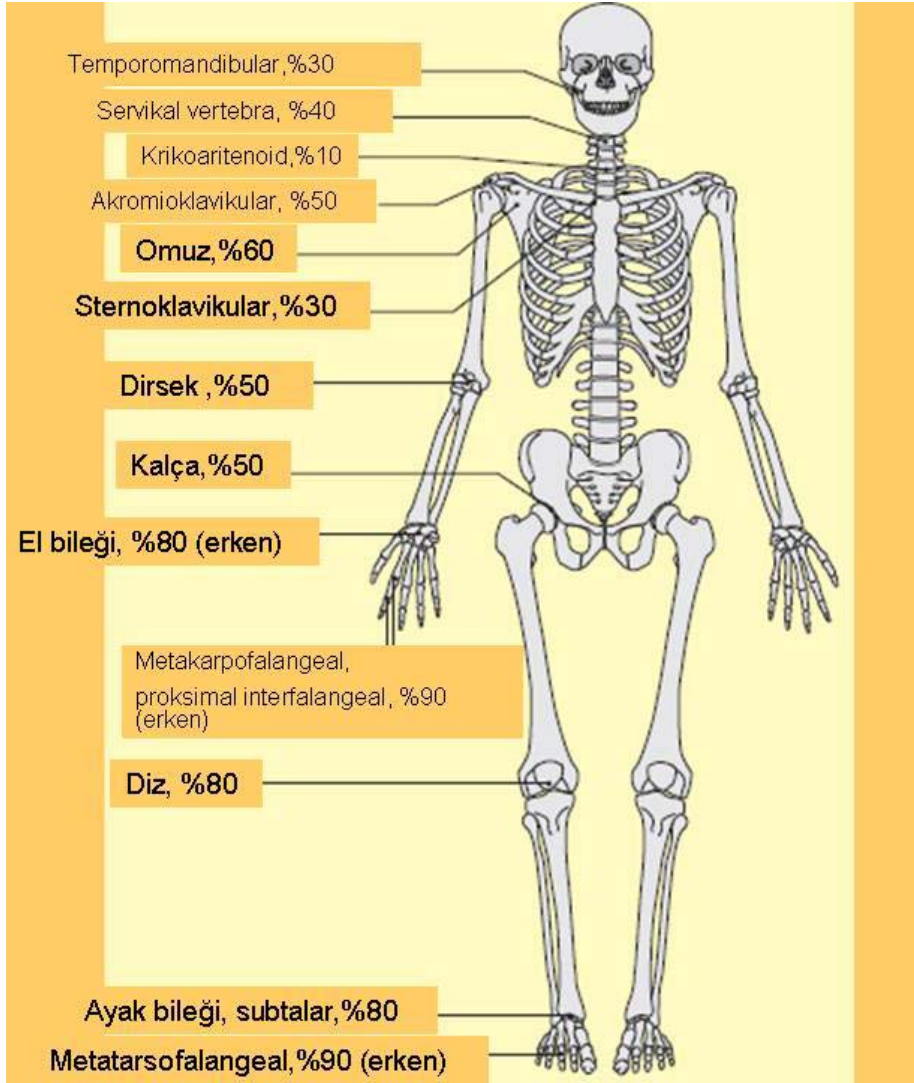
Şekil 2.3. Romatoid artrit patogenezinde yer aldığı düşünülen mekanizmalar^[16]



2.1.3. RA- KLİNİK BULGULAR

Romatoid artrit, hafif, spontan remittan, simetrik sinovitten agresif, tedaviye rezistan ve hastayı ciddi şekilde sakat bırakan forma kadar oldukça heterojen formları olan inflamatuvar bir poliartrittir. Hastalığın en önemli özelliği, el ve ayak küçük eklemlerinde görülen simetrik sinovyal proliferasyon ve duyarlılıktır. Çoğu ramatolojik hastalıkta olduğu gibi hastanın değerlendirilmesinde anamnez, ilk ve en önemli aşamalardan birisini oluşturur. Hastaya hangi eklemlerinde ağrı olduğu, ağrının paterni (akut başlangıç-sinsi gidiş, simetrik-asimetrik, yavaş seyirli-progresif vb.), bu ağrılara inflamasyon bulgularının ve sabah tutukluğunun eşlik edip etmediği, şikayetlerinin süresi ve eşlik eden konstitüsyonel semptomlar sorulmalıdır. RA çoğunlukla el küçük eklemlerinde poliartrit ile prezente olabilmesine karşın monoartrit ile de başlayabilir. Hastalığın klinik bulgularına halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, genel kas güçsüzlüğü, kilo kaybı ve depresyon gibi non spesifik bulgular eşlik edebilir.^[3] Proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF), metatarsofalangeal (MTF), el ve ayak bileği eklemleri, diz, dirsek, omuz ve kalçaya göre daha sık tutulur (Şekil 2.4). Eklem muayenesinde palpasyonda duyarlılık, sinovyal kalınlaşma, erken dönemlerde efüzyon, eritem geç dönemlerde hareket kapasitesinde azalma, ankiloz ve subluksasyon belirlenebilir.^[3]

El tutulumu RA için tipik erken bulgudur. MKF ve PİF eklemleri hemen hemen tüm hastalarda tutulur; en sık 2. ve 3. parmak tutulumu görülür (Şekil 2.4). Distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu oldukça nadirdir.^[26] Parmak ekstensör kısımlarında romatoid nodül saptanabilir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak görülebilir. Parmak eklemlerinde ve tendonlarda dislokasyon ve hasarla ilişkili ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme iliği, Z parmak deformitesi gibi deformiteler ile interosseal kas atrofileri hastalığın ileri dönem bulgularındandır. El bileğinde subluksasyon ciddi hastalıkta görülebilir. RA'da görülen ekstensör tenosinovitte tendon kılıfındaki şişlik, tipik olarak tübüler şekildedir ve el bileğinin hemen distalinde sonlanır.^[26] Uzun süre devam eden tenosinovit 4. ve 5. parmak ekstensör tendonlarında ruptür ile sonlanabilir.



Şekil 2.4. Romatoid artrit eklemlerin tutulum sıklıkları [27]



Şekil 2.5. Romatoid artrit e el parmaklarında poliartrit ve el bileklerinde şişlik

Dirsek tutulumu RA'da oldukça sıktır. Dirseğin tam olarak ekstansiyona getirilememesi dirsek tutulumunun ilk bulgularından supinasyon kaybı radius başının hasarına işaret eder.^[28] Dirsekte lateral epikondil, olekranon arası ve olekranon bursada şişlik görülebilir. Ayrıca olekranon ve proksimal ulna ekstensör yüzeyi en sık romatoid nodül görülen bölgelerdir.

Omuz, hastalığın hem erken hem geç dönemlerinde tutulabilir. Tipik olarak tüm eksenlerde hareket kısıtlılığı vardır. Omuz tutulumu glenohumeral eklemler, çeşitli bursalar, biceps tendonu, akromioklaviküler eklem gibi çeşitli bölgeler ve bunların kombinasyonları şeklinde görülebilir.^[28] Önemli bir morbidite nedeni olan Rotator kaf hasarı sinsi şekilde gelişir ve yaklaşık %50 hastada görülür.

Omurga tutulumu servikal bölge ve özellikle de üst kısımlar ile sınırlıdır. Muayenede tüm eksenlerde hareket kısıtlılığı görülür. En kritik tutulum C₁ vertebra (aksis), C₂ vertebra (atlas) odontoid prosesi ile oluşturduğu eklem tutulumudur. Aksisin transvers ligamenti odontoidin posterior kısmı çevresindedir ve C₁'in C₂ üzerinde sublüksasyonunu önler.^[26] Buradaki tenosinovit, spinal kordun odontoid arkasındaki kısımdan spinal kanala geçtiği mesafede daralmaya yol açabilir. Tenosinovit sonucu transvers ligamentte laksite ve odontoidde erozyon gelişerek C₁ ringinde ileri itilme ve atlantoaksiyal sublüksasyona yol açarak spinal korda bası oluşturabilir. Bu bölgenin radyolojik olarak en iyi değerlendirilmesi MR ile yapılır. Çoğu hasta tanı anında asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda boyun ağrısı olabilir. Servikal vertebra dislokasyonu parestezi, güçsüzlük, hissizlik, duyuda bozulma, spastik paralizi, parapleji, tetrapleji, senkop, mesane kontrol kaybı, fekal inkontinans ve ani ölüm gibi oldukça değişken klinik bulgular oluşturabilir.^[28] Servikal tutulum olan hastaşarda anestezi veya araba kazası sonrası boynun hiperekstansiyonu akut servikal miyelopatiye yol açabilir.

Kalça tutulumu hastalığın erken dönemlerinde nadirdir. Kanıtlanmış RA'sı olan yaklaşık yarısında ciddi sakatlık oluşturabilir.^[28] Progresif hastalık, total kalça replasmanı gerektirecek derecede ciddi, sekonder osteoartrit yol açabilir.^[26] Koksofemoral eklemden artrit, kalça fleksiyon-abduksiyon ve eksternal rotasyonu yapılırken kasık bölgesinde ağrı ile karakterizedir. Majör trokanterik bursit görülebilen bir diğer bulgudur. Hastalığın ileri dönemlerindeki kalça ağrısında, sinoviti eklem hasarına bağlı mekanik kalça ağrısından ayırmak güçtür. Uzun süre

kortikosteroid kullanmış hastalardaki kalça ağrısında femur başı avasküler nekrozu da akılda tutulmalıdır.

Diz, muayenesinin kolay olması nedeniyle hastalık aktivitesinin takibinde iyi bir indikatördür.^[26] Erken bir bulgu olmasa da ileri dönemlerde tutulabilir. Kas atrofisi, fleksiyon kontraktürleri, büyük Baker kisti, valgus instabilitesi ve yürümede güçlük, agresif sinovitin ileri dönem bulgularıdır.^[28] Popliteal kist ruptüründe tromboflebit benzeri sendrom oluşabilir.

Ayak bileği ve ayak küçük eklemleri en sık tutulan eklemlerdendir. Ayak bileğinde tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemlerde progresif hasar sonucu ayak ve ayak bileğinde pronasyon ve transvers ark kaybına bağlı pes planus görülebilir.^[26] Posterior tibial tendonlarda tenosinovit ve buna bağlı tarsal tünel sendromu, topuğun posterior kısmında romatoid nodüller saptanabilir. MTF'ler, RA'nın ilk tutulan ve erken dönemde erozyon saptanabilen majör tutulum bölgelerindedir. Hastalık ilerlediğinde metatarsal subluksasyon ve halluks valgus gelişebilir.

2.1.4. RA-TANI, LABORATUVAR BULGULARI VE GÖRÜNTÜLEME

Romatoid artrit tanısı, klinik bir tanıdır ve patognomonik, tek bir muayene bulgusu veya laboratuvar testi yoktur. Klinik çalışmalar için 1987 ACR RA kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.1).^[29] Ancak günlük pratikte bu kriterlere göre hastalığın erken döneminde tanı konulması güçtür. Mümkün olan en kısa süre içerisinde tanı konularak DMARD tedavisinin başlanması gerektiği için bu kriterler kullanılmamaktadır. Hastalar ilk değerlendirildiğinde ağrının derecesi, tutukluk süresi, halsizlik ve fonksiyonel kısıtlılık açısından sorgulanmalı ve yukarıda belirtilen karakteristik muayene bulguları araştırılmalıdır.

Romatoid artrit tanısını desteklemek için birçok test yapılabilmektedir. Pratik bir yaklaşımla 18 yaşından büyük bir hastada, el ve ayak eklemlerinde simetrik artrit ve sabah tutukluğu özellikle RF ve/veya Anti CCP pozitifliği varlığında RA kuvvetle düşünülür.^[26] Ancak erken bulgular birçok hastalıkla karışabileceğinden ayırıcı tanıları dikkatle gözden geçirilmelidir. Diğer taraftan en kısa süre içerisinde tedavinin başlanması gerektiği için erken tanı önemlidir. Bazı yazarlar RA kesin tanısı olmadan da semptomlar başladıktan sonra adı andiferansiye artrit veya erken artrit ne olursa olsun, 3 ay içerisinde kesin tedavinin başlanması gerektiğini öne

sürmektedirler.^[30] Hastalarda el ve ayaklarda erken sinovitin tanısında el ve ayak radyogramları başlangıçta bazen yardımcı olabilir. Gerekğinde MR ve ultrasonografi (US) sinovit ve erozyonun erken bulgularının saptanmasında kullanışlıdır. RF tanıda sıklıkla kullanılmaktadır ve hastaların %80'inde pozitifdir ancak yalancı pozitiflikleri göz önünde tutulmalıdır (sensitivitesi %69, spesifitesi %85).^[31] Anti- CCP antikörlerin saptanması erken RA tanısında önemli bir ilerleme sağlamıştır. Anti-CCP antikörlerin RA için sensitivitesi ve spesifitesi bir metaanalizde sırasıyla %67 ile %95 olarak bulunmuştur.^[31] Anti-CCP ve RF'nin birlikte pozitifliği RA spesifitesini de arttırmaktadır (%99).

Tablo 2.1. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) 1987 Romatoid artrit tanı kriterleri

Sabah tutukluğu	Eklemler ve çevresinde, en az 1 saat süreli
Üç veya daha fazla eklemden artrit	Bir hekim tarafından tespit edilen aynı anda en az 3 eklem bölgesindeki (sol veya sağ PİF, MKF, El bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTF'ler) yumuşak doku şişliği veya sıvı
El eklemlerinde artrit	Tarifteki şekilde oluşmuş en az 1 bölgede (el bileği, MKF veya PİF'te) artrit
Simetrik artrit	Vücudun her iki yanında aynı eklem bölgesinde artrit (Bilateral PİF, MKF ve MTF tutulumu tam simetri göstermese de kabul edilir)
Romatoid nodül	Eklem kenarları ve temas bölgelerinde bir hekim tarafından tespit edilen deri altı nodülleri
Romatoid faktör	Normal kontrollerde %5'den daha az pozitif bulunan bir yöntemle bakılan RF (+)liği
Radyolojik değişiklikler	Ön-arka planda çekilmiş düz el grafilerinde görülen erozyonlar veya tutulan eklemlere komşu veya lokalize periartiküler osteoporoz
<i>Tanı için en az dört koşulun bir arada bulunması gereklidir. 1-4. kriterler en az 6 hafta süreli olmalıdır. Başka klinik tanısı olan hastalar dışlanmaz.</i>	

Romatoid artrit hastalarının ilk değerlendirilmesinde bazı temel laboratuvar testlerinin yapılması gereklidir.^[32] Bunlar tam kan sayımı, periferik yayma, romatoid faktör ve C reaktif proteindir. Ayrıca bazal karaciğer ve böbrek fonksiyonları da tedavinin yönlendirilmesi için gereklidir. Tablo 2.2'de önerilen testler ve RA ile ilişkili bulgular özetlenmektedir.^[32, 33]

Tablo 2.2. Romatoid artrit ile ilişkili laboratuvar ve görüntüleme testleri^[32, 33]

Laboratuvar Bulgusu	RA ile ilişkili bulgular
C-reaktif protein*	Tipik olarak >0.7 mg/dL; monitorizasyonda kullanılabilir.
Eritrosit sediment hızı*	Sıklıkla >30 mm/sa; monitorizasyonda kullanılabilir.
Hemoglobin/hematokrit*	Hafifçe azalmıştır. Normokrom normositer anemi görülebilir. Ayrıca normositik veya mikrositik olabilir.
Karaciğer fonksiyon testleri*	Normal veya alkalin fosfataz hafif yüksek olabilir.
Platelet sayısı*	Sıklıkla artmıştır.
Lökosit sayısı*	Artmış olabilir.
Romatoid faktör (RF)*	Hastaların %30'unda erken hastalıkta negatiftir, başlangıçta negatifse 6-12 ay sonra tekrarlanabilir. Birçok başka hastalıkta (SLE, skleroderma, Sjogren sendromu, malin hastalıklar, sarkoidoz, çeşitli enfeksiyonlar) pozitif olabilir. Hastalık progresyonunun kesin göstergesi değildir.
Anti siklik sitrüline peptid antikor, (Anti CCP)	Hastalık progresyonu ile iyi korelasyon göstermeye eğilimlidir. RF ile birlikte kullanıldığında sensitivitesi artar. RF'den daha spesifiktir.
Antinükleer antikor, (ANA)	Tarama testi olarak sınırlı değeri vardır.
Kompleman düzeyleri	Normal veya artmış olabilir.
İmmünglobülin düzeyleri	α -1 ve α -2 globülinler artabilir.
Eklem sıvısı incelemesi	Açık sarı renkte ve fibrin parçacıkları sıklıkla görülür, oda ısısında pıhtılaşabilir, mikroskopide 5000-25000 lökosit/mm ³ ve %85 polimorfonükleer lökosit sık bir bulgudur. RA'da tipik olarak kültürlerde üremeler negatiftir ve kristal görülmez, glukoz seviyesi tipik olarak düşüktür.
İdrar tetkiki	Microkopik hematüri veya proteinüri birçok konnektif doku hastalığında olabilir.
Tutulan eklemlerin direkt radyografisi*	Normal olabilir veya erken hastalıkta eklem aralığına yakın osteopeni veya erozyon görülebilir. El bileği ve ayak bileği filmleri karşılaştırma için kullanışlıdır.

***: RA hastasının ilk değerlendirilmesinde önerilen testler, böbrek fonksiyonları hastalığa bağlı değişmeyen testlerdir ancak tedavinin düzenlenmesi için bakılması gerekir.**

AYIRICI TANI

Romatoid artritın ayırıcı tanısı oldukça geniştir. İnfeksiyon ilişkili reaktif artrit, seronegatif spondiloartropatiler ve SLE gibi konnektif doku hastalıklarının yanı sıra bazı endokrin bozukluklar da ayırıcı tanıda yer almalıdır. Gut ayırıcı tanısı için eklem aspirasyonu ve sıvıda kristal bakılmalıdır. Tablo 2.3'de ayırıcı tanıda yer alan bazı hastalıklar yer almaktadır.^[26, 33, 34]

ROMATOİD ARTRİTİN KOMPLİKASYONLARI

Romatoid artritın komplikasyonları aşağıda belirtilmektedir.^[35]

1. Tendon ruptürü
2. Diz sinovyal kistinin ruptürü
3. Tuzak nöropatileri (Ör. Karpal tünel sendromu)
4. Bası ülserleri
5. Stres kırıkları
6. Septik artrit
7. Servikal omurga instabilitesi
8. Amiloidoz

Yukarıdaki ilk 4 komplikasyon en sık görülen komplikasyonlardır. Septik artrit, servikal omurga instabilitesi ve amiloidoz ise hayatı tehdit edici potansiyele sahiptir. Osteoporozun, RA'nın bir manifestasyonu mu, komplikasyonu mu, yoksa devam eden hastalık aktivitesi, azalmış aktivite veya kısmen kortikosteroidlere bağlı tedavinin sonucu mu olduğu cevaplanmamış bir soru olarak durmaktadır.^[35]

Tablo 2.3. Romatoid artrit ayırıcı tanısı

Tanı	Yorumlar
Konnektif doku hastalıkları (Skleroderma ve lupus)	SLE'nin artriti non eroziftir ve deformasyon yapmaz. Ek romatolojik, klinik ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda yardımcıdır.
Fibromiyalji	Hassas (<i>Trigger</i>) noktaların değerlendirilmelidir.
Hemokromatozis	Demir, demir bağlama ve ferritin düzeyi ile cilt rengi değişiklikleri tanıda yardımcı olabilir.
İnfektif Endokardit	Üfürüm, yüksek ateş ve intravenöz ilaç kullanımı varlığında infektif endokardit ekarte edilmelidir.
Poliartiküler gut	Eklemler sıklıkla eritematözdür, podogra görülebilir. RA-kalsiyum pirofosfat artriti birlikteliği, RA-gut artriti birlikteliğinden daha sıktır.
Polimiyaljia romatika (PMR)	Gece yatakta hareket tipik olarak zordur. 50 yaşından sonraki başlangıçta RA –PMR ayırıcı tanısı zordur. RA'da PMR'den farklı olarak proksimal eklemlerinde sadece ağrıyla prezentasyon nadirdir.
Sarkoidoz	Granülom oluşumu, hiperkalsemi ve akciğer filmi ayırıcı tanıda önemlidir.
Seronegatif spondiloartropatiler, reaktif artrit	Asimetrik tutulum ve daha sık omurga tutulumu görülür. Psöriasis öyküsü, üriner ve gastrointestinal enfeksiyon öyküsü, Reiter sendromu ve inflamatuvar barsak hastalıkları sorgulanmalı.
Still hastalığı	Ateş, sola kayma görülen lökositoz, boğaz ağrısı, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, splenomegali ve/veya döküntü ile prezente olmaya eğilimlidir.
Tiroid hastalıkları	Semptomlara bağlı olarak gerektiğinde tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyi çalışılmalıdır.
Viral artritler (Parvovirüs, Rubella, Hepatit B ve C)	Parvovirüs: Simetrik inflamatuvar poliartrittir, parvovirüs IgM (+)'tir ve 2 ay içinde spontan geriler. Hepatit B ve C'de geçici inflamatuvar poliartirit olabilir. HCV'e bağlı kronik artrit ve RF (+) görülebilir.
Remitan relapslarla giden seronegatif simetrik sinovit ve pitting ödem (RS3PE)	Yaşlılıktaki seronegatif RA'yı taklit eder. Düşük doz steroide yanıt dramatiktir ve kendini sınırlayan bir seyir gösterir.
Palindromik romatizma	Kısa süreli, sıklıkla RA'ya benzer eklem tutulumu olan, klinik veya radyolojik değişiklik yapmadan düzelen, bazı hastalarda RF (+) olan bir hastalıktır. Hastaların %50'sinde ileride RA gelişir.

ROMATOİD ARTRİTTE GÖRÜNTÜLEME

Romatoid artrit tanı ve takibinde görüntüleme çok önemli rol oynamaktadır. Hastalığın özellikle ilk 2 yıl içinde eklem harabiyetinin %70'inden fazlasını yapması nedeniyle erken tanı çok önemlidir. Klasik tanıda konvansiyonel yöntem olan direkt grafiler kullanılmaktadır. Direkt grafilerdeki bulgular ACR tanı kriterlerinden birisini oluşturur. Ancak direkt grafinin erken tanıda yeri sınırlıdır. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler sonucu yüksek frekanslı ultrasonografi (US) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) kas iskelet sisteminin görüntülenmesinde özellikle de hastalıkların erken tanısında çığır açmışlardır. Hastalığın erken döneminde direkt grafide patoloji saptanamazken US ve MR'de erken bulgular görülebilir (Şekil 2.6). Bu yöntemler ile RA'da hem yumuşak doku lezyonları hem de erozyonların erken dönemde tanınması sağlanmıştır.



Direkt grafi

Ultrasonografi

MR

Şekil 2.6. Bir RA hastasında metakarpal eklem direkt grafisi normalken, US ve MR'da erozyon ^[36]

Konvansiyonel Radyografi

RA'nın ilk değerlendirilmesinde ve monitorizasyonunda en sık kullanılan görüntüleme yöntemi direkt grafidir.^[37] Ucuz, kolay uygulanabilir ve yorumlanabilir bir yöntemdir. Direkt grafi RA'da hem tanı koyucu hemde tanıyı destekleyici olabilir.

RA'daki yapısal değişiklikler ilk olarak el, el bilekleri ve ayaklarda gelişir. Direkt grafide yumuşak doku şişliği, marjinal erozyonlar, periartiküler osteopeni ve uniform eklem aralığı kaybı RA seyrinde görülebilen değişikliklerdir. Elde değişiklikler

primer olarak PİF ve MKF'lerde, el bileklerinde interkarpal, radial ve ulnar stiloid eklemlerde görülür (Şekil 2.7).^[38]



Periartiküler osteoporoz (erken)



Eklemler aralığında daralma (orta)



Erozyon gelişimi (erken)



İleri değişiklikler (geç)

Şekil 2.7. Romatoid artritte görülebilen direkt grafi bulguları ^[39]

Ayıklarda 2-5 MTF'lerde, ayak başparmak interfalangeal eklemlerinde değişiklikler saptanır. Lezyonlar bilateral olma eğilimindedir. Romatoid artritte ilk erozyonlar elde 2.MKF ve karpal kemiklerde, ayaklarda 5.MTF lateralinde ve 1.IF medialinde görülür.^[37] Eklem ankilozu geç dönemde ve sıklıkla karpal kemiklerde görülür (Şekil 2.7).

RA'da hastalık takip ve tedavilerin etkinliğinin gösterilmesinde direkt grafiler sıkça kullanılmaktadır. Bu amaçla çeşitli radyolojik skorlama yöntemleri geliştirilmiştir. Modifiye Sharp ve Larsen skorlama yöntemleri en sık kullanılan yöntemlerdendir.^[38] Modifiye Sharp metodunda el, el bilekleri ve ayak grafilerinde her eklemden erozyon için 0-5 arası, eklem aralığında daralma için 0-4 arası skorlar verilerek toplamı alınır. Modifiye Larsen metodunda el ve el bilekleriyle bazen ayaklar değerlendirilir. Her eklemden erozyon ve daralma için 0-5 arası skor verilir ve toplanır. Referans filmler karşılaştırma için kullanılır. Modifiye Larsen yöntemi daha global bir değerlendirme yaparken, Modifiye Sharp daha detaylı ve sensitiftir. Ancak Larsen yöntemi daha kolay öğrenilir ve kullanılabilir.

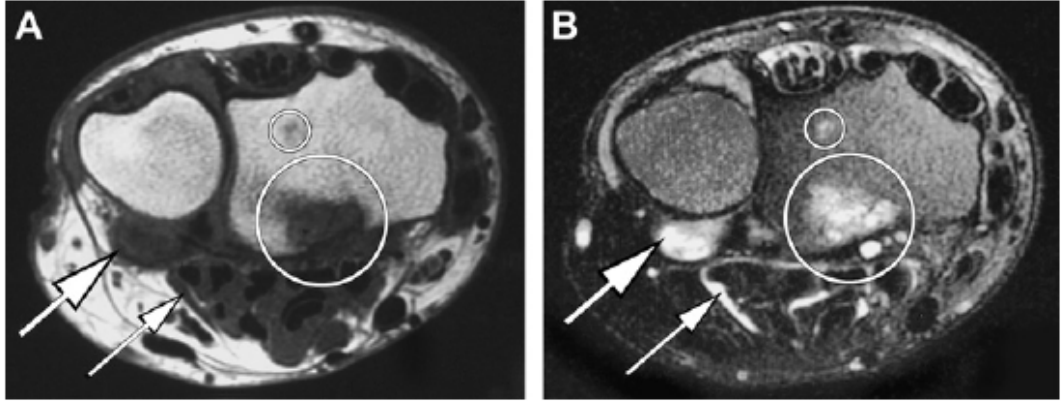
Manyetik rezonans (MR)

Pahalı ve zaman alıcı olmasına rağmen RA için en iyi görüntüleme modalitesi MR'dır. Erken tanıda ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Multiplanar bir yaklaşımla erozyon, preerozif değişiklikler ve pannus oluşumu saptanabilir.^[39] T₁ ve T₂ ağırlıklı kesitler alınır. Yağ baskılamalı teknikleri ile T₁ ve T₂ kesitlerinin kombinasyonları kullanışlıdır.

Erken RA'da birçok çalışma MR'ın direkt grafiye göre ilk yıl içindeki erozyonları saptamada daha üstün olduğunu göstermiştir.^[40] Ancak tanımlı RA'da erozyonu göstermede yapılan 2 çalışmanın birinde direkt grafi diğerinde MR üstün bulunmuştur.

MR sinoviti göstermede çok sensitiftir ve halen altın standart olarak kabul edilmektedir (Şekil 2.8).^[40] Sinovit şiddetini kantitatif hale getirmek için çeşitli skorlamalar geliştirilmiştir. Zaman alıcı olmasına rağmen bu skorların ileride gelişecek erozyonları tahmin edebildiği gösterilmiştir. EULAR-OMERACT MR grubu RA'da el ve elbileklerinde sinovit, kemik erozyonları ve kemik ödemi değerlendirme için standart referans görüntüleri içeren bir atlas yayınlamıştır.^[41, 42] Tendinopatinin değerlendirilmesinde hem tendonda hem de tendon kılıfında sinyal değişikliklerinin tanınabilmesi MR'ın diğer bir avantajıdır.

Kemik ödemi sadece MR tarafından saptanabilen bir bulgudur.^[42] Osteitise karşılık geldiği düşünülmektedir. Histolojik bir çalışmada invazyon gösteren sinovyal doku veya lenfosit agregat formasyonuna bağlı ilikteki artmış sellülariteyi gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgu uzun dönem artiküler hasara yol açabilir ve RA immünopatolojisinin önemli bir parçasını oluşturabilir.



Şekil 2.8. Erken RA hastasında kemik ödemi, sinovit ve tenosinovit

A) T₁ ağırlıklı ve B) T₂ ağırlıklı kesit

Son dönemlerde özellikle biyolojik tedavilerin klinik çalışmalarında eklem inflamasyonu ve hasarının progresyonunun monitorizasyonunda MR artan sıklıkta kullanılmaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kortikal kemiğin rezolüsyonu ve erozyon sınırlarının net olarak tanımlanmasını sağlayan radyolojik yöntemdir.^[40] Tomografinin teknik kapasitesine göre 3 boyutlu görüntü sağlanabilir. El bileği gibi kemik yapıların üst üste bindiği kompleks bölgelerdeki direkt grafinin önemli bir dezavantajını ortadan kaldırılabilir. Multidetektör helikal BT yüksek kaliteli görüntü sağlar ve MR'daki gibi aksiyal ve koronal planda rekonstrüksiyonlar yapılabilir. Kemik erozyonunu saptamada BT ve MR'ın konkordansı %87 bulunmuş; karşılaştırmada ise BT hafif şekilde daha üstün çıkmıştır. Kemik sklerozu da BT ile daha iyi değerlendirilmektedir. Dezavantajı BT sadece bir bölgeyi değerlendirirken, direkt grafi daha geniş bölgeyi inceler. Çoklu bölge BT klinik pratikte ileride direkt grafinin yerini alabilir.^[40]

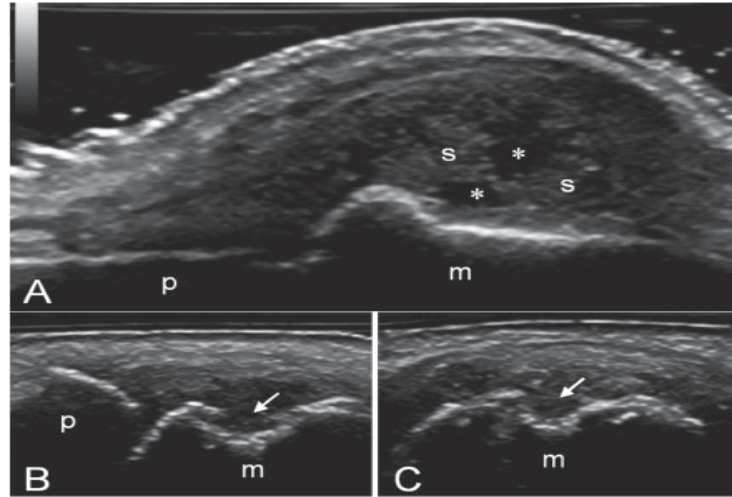
Ultrasonografi (US)

Teknolojideki gelişmeler sonucunda yüksek frekanslı ve lineer probaların kullanıma girmesinden sonra US, kas iskelet sistemi görüntülemesinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Maliyetinin düşük, hasta uyumu, portabl, dinamik, interaktif, kolay ve hızlı yapılabilir olması US'nin önemli avantajlarıdır (Şekil 2.9).^[40] Ayrıca

iyonizan radyasyon içermez ve gerçek zamanlı multiplanar görüntü alınabilir. Doppler US değerlendirme, dokunun hemodinamik yapısı hakkında bilgi verebilir. Vücudun farklı bölgelerindeki eklemler değerlendirilebilir. Kolay tekrarlanabilir olması hastanın takibinde de kullanılabilir olmasını sağlar. Kısıtlılıkları ise kemik dokuyu geçememesi ve uygulayana bağımlı olmasıdır. Tanısal US frekansları 2-20 MHz arasında değişir. Daha yüzeysel yapılar >10 MHz ile, büyük ve/veya derindeki eklemler ise 5-7.5 MHz ile değerlendirilir.^[40]

US ile kemik erozyonlarının direkt grafiden daha iyi değerlendirildiği, bazı çalışmalarda MR'a yakın sonuçlara ulaştığı belirtilmektedir.^[40] MR ile karşılaştırıldığında 2. ve 5. MKF ve PİF'ler için US performansı yüksek iken; 3. ve 4. MKF'lerde sadece dorsal ve palmar kesit alınabildiği için performansı azalmaktadır. Üç boyutlu US ile erozyonun hacmi hesaplanabilmektedir.

US ile griskalada inflame eklem, bursa veya tendon kılıfında sinovyal membran kalınlığının saptanabilmesi ve Doppler ile inflame dokudaki kan akımı artışının kantifiye edilebilmesi sinovit tanısında US'nin önemli özellikleridir. RA hastalarında el bileği ve parmak eklemlerindeki sinovitin saptanmasında Doppler ile gadolonyumlu MR sonuçları yüksek konkordans göstermektedir.



Şekil 2.9. Romatoid artrit hastasının 2.MKF ekleminde A) proliferatif sinovit, B ve C'de birbirine dik kesitlerde metakarp başında erozyon^[43]

US tendonların çevresindeki sinovyal proliferasyon ve efüzyonu görüntüler. Doppler US ile tenosinovit şiddeti derecelendirilebilir, tendinit/tendinososis ayrımı yapılabilir.

Ayrıca entezis içindeki Doppler sinyalinin entezit tanısında klinik değerlendirmeden daha sensitif olduğu gösterilmiştir.

Kıkırdak değerlendirmesi US ile yapılabilir ancak US dalgalarının kemik dokuyu penetre edememesi nedeniyle bazı eklemlerde problem yaşanabilir. Eklemlerde, tendon kılıfları veya bursalarda sıvı birikimlerini göstererilebilir ayrıca tanısız veya girişimsel işlemlerde US kılavuz olarak kullanılabilir. US hastalık progresyonunun monitorizasyonunda rahatlıkla kullanılabilir. Yeni yayınlanan bir çalışmada *power* Doppler US'nin (PDUS) RA'da anit-TNF α tedaviye yanıtın monitorizasyonunda geçerli olduğu ve bu bulguların ilerideki radyolojik sonucu tahmin edebileceği belirtilmiştir.^[44]

Diğer görüntüleme yöntemleri

Artrografi artık kullanılmayan, sintigrafi, pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme, biyoluminesens ve florokrom yeni gelişmekte olan görüntüleme yöntemleridir.

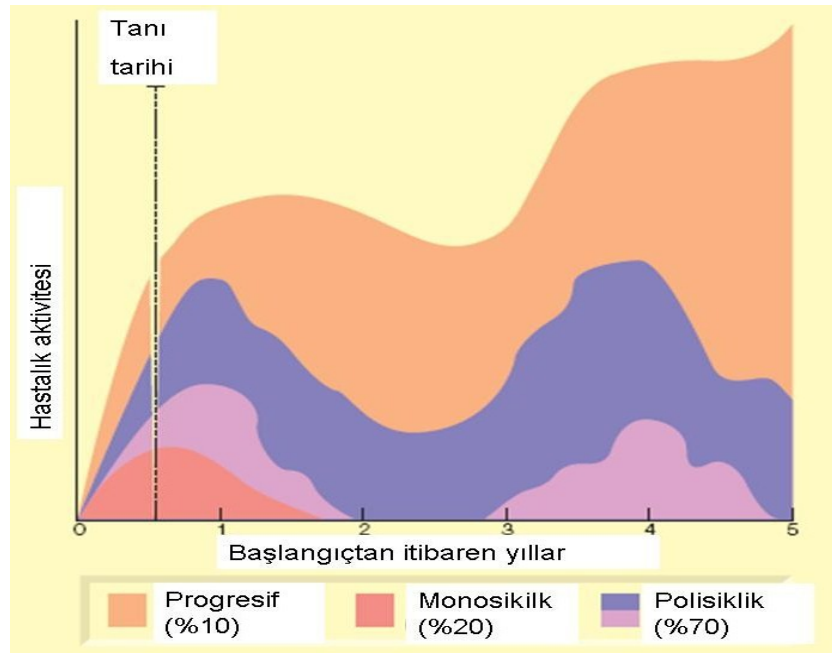
HASTALIĞIN SEYRİ

Romatoid artrit, akut ve gürültülü veya sinsi ve kademeli veya bu iki durum arasında subakut gidişli olabilir. Hastaların %50'sinden fazlasında kademeli, %10-25'inde ani başlangıç görülür.^[26] Hastaların yarısında RF ve Anti CCP antikorlarının hastalıktan önceki 5 yıl içerisinde pozitif bulunması hastalığın zaman içerisinde sinsi gidişini düşündürmektedir. Hastalık prezentasyon paterni;

- Kademeli başlangıç
- Yavaş monoartiküler prezentasyon
- Ani akut poliartrit
- Akut monoartrit
- Lokal ekstraartiküler bulgular (bursit, tenosinovit, karpal tünel sendromu)
- Sistemik ekstraartiküler bulgular şeklinde olabilir.^[26]

Hastalığın başlangıcı ne şekilde olursa olsun progresyonu birkaç farklı şekilde olabilir. Masi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 RA hastası 6 yıl boyunca takip edilmiş ve sonucunda 3 artiküler patern tanımlanmıştır (Şekil 2.10.).^[26, 27] Bu paternler,

- Monosiklik patern: En azından 1 yıl içinde remisyona gider. Hastaların %20'sinde görülmüş.
- Polisiklik patern: İntermitan veya sürekli alt tipleri olabilir. Hastaların %70'inde görülmüş. Sürekli alt tipinde inkomplet remisyon veya progresyonla giden ve azalan bir aktivite vardır.
- Progresif patern: Artan miktarda eklem tutulumları ile giden ve yaklaşık %10 hastada görülen paterndir ve malin RA'ya karşılık gelen bu gruptur.



Şekil 2.10. Romatoid artritte görülebilen hastalık paternleri^[27]

HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastalık aktivite ölçümleri belli bir zamandaki hastalık durumunu değerlendirir. Günlük pratikte hastalığın seyrinin veya klinik bir çalışmada tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. RA'da kullanılan birçok kompozit (birleşik) indeks bulunmaktadır. Bazıları [EULAR Hastalık aktivite skoru (DAS 28), ACR 20,50,70 kriterleri, Klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI)] Tablo 2.4'de gösterilmektedir.^[45] Bu kriterler rutinde çok kullanılsa da yeni geliştirilen kılavuzlar bu indekslerin günlük pratiğe eklenmesini sıklıkla vurgulamaktadır.

DAS 28 skoru:

- Belirli 28 eklemdeki şiş ve hassas eklem sayısı,
- hastanın genel sağlık durumunu 0-100 arası vizüel analog skalada skorlaması
- ve ESH veya CRP'nin kullanıldığı ve sıklıkla uygun hesap makineleri veya bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanan bir değerlendirmedir.

ACR kriterleri; 7 kriterden oluşur: Şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, doktor global hastalık skoru, hasta global hastalık skoru, hasta global ağrı skoru, hasta fiziksel fonksiyon durumu, ESH veya CRP. ACR 20, şiş ve hassas eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin 3'ünde en az %20 azalmaya karşılık gelmektedir.

Yeni geliştirilen **SDAI ve CDAI** ise

SDAI: Şiş eklem sayısı + hassas eklem sayısı + hasta global skoru + doktor global skoru

CDAI: SDAI + CRP şeklindedir. Tablo 2.4'de EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI'ye ait hastalık aktivite baremleri ve yanıt değerlendirmeleri gösterilmektedir. ^[16, 45]

Tablo 2.4. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan indeksler

Kriterler	Remisyon	Düşük hast. Aktivitesi	Orta hast. Aktivitesi	Yüksek hast. Aktivitesi	Yanıt Değerlendirmesi
EULAR DAS 28	<2.6	<3.2	≤5.1	>5.1	*İyi yanıt: bazalden ≥1.2 düzelme veya düşük akt. ulaşma *orta yanıt: bazalden ≥0.6 düzelme ve düşük veya orta akt.de olma veya ≥1.2 düzelme ve yüksek akt.devam
SDAI	≤3.3	≤11	≤26	>26	Majör yanıt: ≥17 düzelme Orta yanıt: 7-17 düzelme
CDAI	≤2.8	≤10	≤22	>22	Majör yanıt: ≥14 düzelme Orta yanıt: 6.5-14 düzelme

RA'da tedavinin hedefi remisyondur. Remisyon farklı şekillerde tanımlanmaktadır. En sık kullanılan ise ACR remisyon kriterleridir. Bu kriterlerde hastaların 5 kriteri takip eden 2 ay süresince tamamlaması gereklidir.^[46]

1. Sabah tutukluğunun 15 dakikadan uzun sürmemesi
2. Yorgunluk olmaması
3. Hiçbir eklemdede ağrı olmaması
4. Hiçbir eklemdede duyarlılık veya hareketle ağrı olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESR erkeklerde <30 mm/sa, kadınlarda <20 mm/sa olması

Yukarıdaki ölçümler doktor tarafından oluşturulmakta iken hastaların kendisi tarafından kısa sürede doldurulabilen hastalık değerlendirme anketi HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), hastanın son 1 haftadır günlük işlerini yaparkenki zorluk derecelerini ve fonksiyonel durumu değerlendiren bir ankettir. Sekiz sorudan oluşur ve her soru 0 ile 3 arasında skorlanır (Tablo 2.5). Toplam skorun 8'e bölünmesiyle sonuç ortaya çıkar. Her vizitte değerlendirilebilir ve 0.22'lik bir değişiklik anlamlı farklılık olarak kabul edilmektedir. HAQ hastalığın erken dönemlerinde hastalık aktivitesini yansıtırken ileri dönemlerde sakatlık düzeyini belirtmektedir. HAQ-DI sakatlık durumunu gösteren günlük işlerin yanı sıra yardımcı alet kullanımını da sorgulayan bir ankettir. EK'te HAQ-DI anketi yer almaktadır. Bu anketin Türkçe validasyonu da yapılmıştır.^[47]

PROGNOZ

Romatoid artritte tüm hastaların DMARD kullanması gerektiği konusunda fikir birliği sağlanmıştır. Bu noktada önemli olan hangi hastaların daha kötü prognozlu olabileceklerini belirleyebilmek ve buna göre tedavinin agresifliğine karar vermektir.^[26] Romatoloji literatüründe prognozla ilgili birçok çalışma olmasına rağmen henüz yerleşmiş bir algoritma oluşturulamamıştır. Ancak birçok faktör prognoz konusunda yardımcı olmaktadır.

HAQ skoru basit ve yaygın kullanılan hastalığın erken dönemlerinde hastalık aktivitesini ilerleyen dönemlerde sakatlık düzeyini yansıtan bir ankettir.^[26] Bu skorun

ileriki yıllardaki radyolojik harabiyetle korele olması^[48], ileriki hastalık sonucu ve işgücü kaybı riskini yansıması^[49] onun önemini daha da ortaya çıkarmıştır.

Akut faz yanıtları da zaman içerisinde gelişecek radyolojik hasar gelişimini predikte edebilmekte kullanışlıdır.^[50, 51] Hasta spesifik, genetik ve hastalık spesifik kötü prognoz kriterleri Tablo 2.6’da gösterilmiştir.^[52]

Tablo 2.5. Romatoid artrit hastalık değerlendirme anketi (HAQ)

Geçtiğimiz hafta boyunca günlük aktivitelerinizle ilgili size en uygun cevabı işaretleyiniz.				
	Hiç zorluk çekmeden yapıyorum	Biraz zorlukla yapıyorum	Çok zorlukla yapıyorum	Hiç yapamıyorum
Ayakkabı bağlarını bağlamak ve düğme ilikleme dahil kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?				
Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?				
Dolu bir fincan veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?				
Dışarıda düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?				
Kendi kendinize yıkanıp kurulabiliyor musunuz?				
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?				
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?				
Arabaya binip inebiliyor musunuz?				

Tablo 2.6. RA’da kötü prognoz kriterleri

Hasta spesifik	Hastalık spesifik	Genetik
Yaş	Hastalık süresi	Shared epitop
Cinsiyet	Hastalık aktivitesi	PTPN22 polimorfizmleri
Sosyoekonomik durum	RF ve CCP durumu	Glutatyon S transferaz
Komplians	Biomarkerlar	
Komorbiditeler		
Sigara		

ACR tarafından Haziran 2008'de yayınlanan RA tedavi kılavuzunda kötü prognoz kriterleri;

- HAQ skoru veya bu skalanın varyasyonlarıyla tanımlanan fonksiyonel kısıtlılık
- Ekstraartiküler bulgular (romatoid nodül varlığı, sekonder Sjogren sendromu, RA vaskülit, Felty sendromu ve RA akciğer hastalığı)
- RF pozitifliği,
- Anti CCP pozitifliği
- Direkt radyografide kemik erozyonlarının varlığı şeklinde belirtilmiştir.^[53]

Mortalite ve Komorbiditeler

RA'da bazı çalışmalarda mortalite hızında artış bulunmamasına rağmen, genel populasyona göre yaklaşık %25 artmış mortaliteye sahip olduğu tahmin edilmektedir.^[54] Bir çalışmada ölümlerin %5'inin RA'nın kendisine bağlı bulunmuştur. Ölümlerin %27-80'i komorbiditelere bağlıdır. Bu komorbiditelerin en önemlisi kardiyovasküler hastalıklardır ve bir çalışmada hastaların %42'sinde rapor edilmiştir.^[54] Kardiyovasküler riskin en önemli nedeni ise devam eden sistemik inflamasyona bağlı akselere aterosklerozdur. Diğer nedenler dislipidemi, metotreksat tedavisine bağlı homosisteinemi, hipertansiyon ve böbrek hastalığıdır. Hastalık süresi artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili bulunmuştur.

Ölüm nedeni olan diğer komorbiditeler, enfeksiyonlar (%9), renal hastalık (%8), pulmoner hastalık (%7) ve gastrointestinal hastalıktır (%4). Sekonder amiloidoz ve pulmoner hastalıklar RA'ya bağlı iken diğer nedenler farmakolojik tedavilere (non steroidal anti inflamatuvar (NSAİ) ilaç ve kortikosteroid) bağlı olabilir. RA'da artmış lenfoproliferatif hastalık insidansı olmasına rağmen bunun mortaliteye katkısı belirlenmemiştir. Genel olarak RA hastalarında mortalite prediktörleri, hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, fonksiyonel durumu, ekstra artiküler RA bulguları (Ör. Vaskülit, pulmoner hastalık) ve komorbiditelerin varlığıdır.^[54]

2.1.5. ROMATOİD ARTRİTİN EKSTRAARTİKÜLER BULGULARI VE SİSTEMİK TUTULUM

Romatoid artritte inflamatuvar poliartritin yanı sıra ekstraartiküler bulgular (EksRA) ve sistemik tutulum da görülebilir. Kuzey Amerika’da yapılan toplum tabanlı bir çalışmada ciddi EksRA insidansı 100 hasta-yılında 1 olarak bulunmuştur.^[55] EksRA artmış komorbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir. Genel olarak EksRA bulguların uzun süreli veya ciddi hastalığı olanlarda görüldüğüne inanılır. Ancak yeni tanı RA hastalarında da saptanabilir.^[56] Ekstraartiküler bulgular için farklı tanımlamalar olabilir; bazı bulgular bir değerlendirmede komplikasyon olarak belirtilip diğerinde EksRA kabul edilebilir. Örneğin karpal tünel sendromu lokalize sinovyal inflamasyona bağlı geliştiğinde bazı yazarlar, EksRA olarak kabul ederken bazısı komplikasyon kabul etmiştir. Bu noktada önemli olan RA’nın ne zaman artiküler formdan sistemik forma geçtiğidir. Tablo 2.7’de belirli EksRA ve nonartiküler komplikasyonlar belirtilmiştir.^[56]

Nodüller: Romatoid nodüller RA için patognomoniktir ve daha ciddi hastalık potansiyeli olan hastaları belirlemektedir.^[57] Seropozitif RA’ların yaklaşık %25’inde gelişir. Nodüller en sık basınca maruz kalan bölgelerde (dirsekler, parmak eklemleri, iskial ve sakral çıkıntılar, oksipital skalp ve aşil tendonu) görülür. Bu yapılar sıklıkla sert ve altındaki periosta yapışiktir. Histolojik olarak fokal santral fibrinoid nekrozu çevreleyen fibroblastlardan oluşur. Erken lezyonların histolojik çalışmaları nodülün kompleman aktivasyonu ve terminal vaskülit aracılığıyla geliştiğini düşündürmektedir.^[57] Subkutan nodüller DMARD’larla RA’da düzelmeye paralel olarak gerileyebilir.^[58] Paradoks olarak Metotreksat (Mtx) hastalık aktivitesini azaltmasına rağmen özellikle parmak tendonları üzerinde nodül oluşumunu arttırabilir.

Tablo 2.7. RA’da görülen ekstra artiküler bulgular ve nonartiküler komplikasyonlar

Ekstraartiküler bulgular	Non-artiküler Komplikasyonlar
Nodüller	Atlantoaksiyal ve subaksiyal dislokasyon, servikal miyelopati
Raynaud fenomeni	Kronik bacak ülserleri
Sekonder Sjogren sendromu	Normokromik normositik anemi
İnterstitiel akciğer hastalığı, pulmoner fibrozis	Osteoporotik kırıklar
Perikardit*	Karpal tünel sendromu
Plevrit*	Lenfödem, refleks sempatik distrofi
Felty Sendromu*	Hiperviskozite, kriyoglobulinler
Polinöropati, mononöropati, mononöritis multipleks*	İskemik kalp hastalığı
Miyopati, polimiyozit*	Non-Hodkin lenfoma
Episklerit, sklerit, keratokonjunktivitis sicca*	İnfeksiyonlar Septik artrit, septisemi Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu
Glomerulonefrit*	Amiloidoz
Sistemik vaskülit*	

*: *Malmo kriterlerine göre ciddi tutulumlar*

Pulmoner tutulum: Erkeklerde kadınlara göre daha siktir; en az 5 formu vardır: plevral hastalık, interstisiyel fibrozis, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans gibi havayolu hastalıkları, primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arterit.^[57] Plevral hastalık siktir, bilateral olabilir ve genellikle asemptomatiktir. Romatoid plevral efüzyonlar eksuda vasfındadır, efüzyondaki predominant hücreler lenfositlerdir. Yüksek laktat dehidrojenaz (LDH), yüksek protein ve düşük glukoz düzeyleri (<25 mg/dL) saptanır. Romatoid plevrit, interstisiyel akciğer hastalığı ve eksudatif perikarditle ilişkili olabilir. Büyük miktarlardaki efüzyonlar sıklıkla yüksek doz steroide iyi yanıt verir.^[55] Gerekirse boşaltıcı torasentez yapılabilir. İntrapulmoner romatoid nodüller, genelde asemptomatiktir ancak kaviteleşerek bronkoplevral fistül oluşturabilir.^[57] Özellikle soliter nodüllerin ayırıcı tanısı zordur. Neoplazm, fungal enfeksiyon ve tüberküloz ayırıcı tanıda bulunmalıdır. Soliter veya kaviteli nodüller, bronkojenik karsinomdan radyolojik ve klinikle ayrılamaz. İğne biyopsisinin negatif gelmesi, dikkatle değerlendirilmelidir. Malignansinin

ekartasyonu için lezyonun eksizyonu gerekir. Caplan sendromu, RA+ pnömokonyoz + çapı 1cm'den büyük birkaç nodülün görüldüğü sendromdur.

Metotreksat toksisitesi ve romatoid akciğer ayrımı çok önemlidir. RA kendisi kronik pulmoner lezyonlar (non spesifik interstisiyel pnömoni ve *usual* interstiyel pnömoni) yapabilirken Mtx eozinofili ve tip II pnömosit hiperplazi ile karakterize subakut başlangıçlı idiosenkratik reaksiyonu indükleyebilir.^[55] Mtx toksisitesi klinik olarak gözlenmeyen RA hastalarında, pulmoner fonksiyonların uzun dönemde bozulmasıyla Mtx tedavisi arasında ilişki bulunamamıştır. Aslında Mtx alan hastalarda pulmoner fonksiyonlar subklinik akciğer hastalığı üzerine anti-inflamatuvar etki nedeniyle düzelme eğilimindedir. EksRA ile Mtx pulmoner toksisitesi arası nedensel bağlantı kanıtı bulunmamaktadır.

RA hastalarındaki interstisiyel akciğer hastalığının klinik prezentasyonu ve seyri idiyopatik akciğer hastalığı prezentasyonu ve seyrine sıklıkla benzemesine rağmen immün supresif tedaviye yanıt idiyopatik olandan daha iyidir.^[55] Sıklığı tanısal metodolojiye bağlıdır. Toplum tabanlı bir çalışmada RA başlangıcından sonra 10 yıl içinde semptomatik akciğer hastalığı, %6 hastada saptamıştır.^[58] En sık radyolojik bulgu, bibaziller diffüz retiküler veya retikülonodüler paternidir. İlerlediğinde balpeteği görünümü görülebilir. Tamda yüksek çözünürlüklü BT ve açık akciğer biyopsisi altın standarttır. Bronkoalveolar lavaj sonuçları non-spesifik bulgular, lenfositik alveolit ve nötrofilik inflamasyon gibi farklı şekillerde rapor edilebilir. Patogeneizde RA spesifik T hücre disregülasyonu ile TNF α gibi bazı inflamatuvar mediatörlerde artışın rol oynadığı düşünülmektedir.^[58] Romatoid akciğer hastalığı üzerine glukokortikoidler ve diğer antiromatizmal ilaçların olumlu etkisini gösteren kontrollü çalışma olmamasına rağmen geleneksel olarak kısa süreli yüksek doz tedavi verilmektedir.^[55] Siklosporin ve infliksimabla az sayıda olgu sunumları ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) RA ile ilişkili olabilir.^[57] Glukokortikoid tedavisine iyi yanıt verir ve iyi prognozludur.

Oküler manifestasyonlar: En sık oküler tutulum *keratokonjunktivitis sicca*dır ve %10'dan fazla hastada görülür.^[58] Semptomların ciddiyeti aritritten bağımsız olabilir. Gözlerde yanma, yabancı cisim hissi ve mukoid akıntı gibi farklı kuru göz

semptomları görülebilir. Tedavisi semptomatiktir. Bazen kserostomi ile birlikte sekonder Sjogren sendromunu oluşturabilir. Episklerit ve sklerit %1'den az hastada görülür. Episklerit RA aktivitesi ile koreledir. Hafif ağrı ve akut olarak kırmızı göz gelişir ancak görme kaybı yoktur. Sklerit bir oftalmik acildir, ciddi oküler ağrı ve koyu kırmızı renk değişimi vardır.^[57] Tedavi edilmezse skleromalazi gelişebilir. Nadiren üveit, ülseratif keratit ve episkleral nodülozis görülebilir.

Hematolojik Bozukluklar: RA hastalarında tipik kronik sistemik hastalık hematolojik bulguları görülür (Tablo 2.2). Hastaların çoğunda normositik normokromik (bazen hipokromik) anemi (Htc: % 28-35) vardır.^[57] Artmış ferritin ve hemosiderin sentezi vardır ancak ferritin düzeyi normal, yüksek veya azalmış olabilir. Serum demir ve transferrin düzeyi düşüktür. RA'da anemi nedenleri multifaktöryeldir. Proinflamatuvar sitokinler TNF α , IL-1 β , IL-6 muhtemelen önemli rol oynamaktadır. Eozinofili ve trombositoz sıklıkla görülür. Trombositoz derecesi sinovit şiddeti ve EksRA bulguları ile korele olabilir. Aktif RA'da lenfadenopati siktir. Genellikle aksiler, ingüinal ve epitroklear mobil ve hassas olmayan palpable lenf nodları saptanabilir.^[58] Hematolojik bozuklukların düzeltilmesinde en önemli nokta, kronik inflamasyonun kontrol altına alınmasıdır.

Felty Sendromu: Romatoid artrit spesifik ve nadir görülen (<%1) bir alt grubu olan Felty sendromu (FS) RA, nötropeni ve splenomegali triadından oluşur.^[57] Felty sendromunda lenfadenopati, nodül, vaskülit, bacak ülserleri, cilt hiperpigmentasyonu gibi EksRA bulguları siktir. Karakteristik olarak uzun süreli ve deformite bırakan RA'da görülür. Nötropeni, azalmış granülopoez ve granülositlerin anti-nötrofil antikorlarca periferde artmış yıkımına bağlıdır. İmmünkompleksler granülositleri kaplayarak granülositlerin splenik sekestrasyonuna ve yaşam süresinde azalmaya yol açmaktadır. Bakteriyel enfeksiyonlar, PMN lökosit sayısındaki azalmaya paralel olarak siktir ve rekürren enfeksiyonlar artmış mortaliteye neden olabilir. Trombositopeni de görülebilir. Kemik iliği sıklıkla normal veya hiperplastiktir. Hastaların >%95'i RF, %47-100'ü ANA ve %78'i HLADRB1*0401 antijeni (+)'dir.^[57] Tedavide Mtx, leflünomid ve parenteral altın gibi DMARD'lar kullanılır. Tedavi ile sitopeniler, kutanöz vaskülit ve enfeksiyona yatkınlık

azalabilir.^[58] DMARD'lara yanıtız ve n6tropeniye bağlı tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda splenektomi faydalı olabilir. Glukokortikoidler sitopeniyi kısmen d6zeltse de enfeksiyona yatkınlığı arttırabilir. Gran6losit koloni stim6le edici fakt6r (GCSF), n6tropeniye d6zetirken total inflamatuvar mediat6rleri arttırarak artrit ve vask6liti k6t6leştirebilir. FS hastalarında periferik kanında b6y6k gran6ler lenfositler bulunur. Bu h6creler *invivo* aktive sitotoksik T h6crelerini temsil eder ve klonalite ozelliği vardır.^[58] RA'da artmış lenfoproliferatif hastalık riski 6zellikle FS'de belirgindir.

Kardiyak hastalıklar: Vask6lit, nod6l oluşumu, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozis gibi bir6ok mekanizma RA'da kardiyak hastalık oluşturabilir.^[58] Perikardit, en sık g6r6len kardiyak manifestasyondur ve EksRA bulguları olan aktif seropozitif RA hastalarında g6r6l6r. Perikardial sıvı laboratuvar bulguları, plevral sıvı ile benzerlik g6sterir. Altta yatan hastalığın kontrol6 sırasında sıklıkla d6zelir. Hafif semptomatik hastalar glukokortikoidlere iyi yanıt verir. Tekrarlayan perikarditte siklofosamid veya başka ila6larla imm6n supresyon gerekli olabilir.^[55] Kronik veya tedaviye refrakter perikardit ve konstriktif perikardit nadir sekellerdir ve perikardiektomi gerekebilir. Miyokardiyal hastalık nadirdir. Ağır RA ve aktif vask6liti olan hastalar, miyokard infarkt6s gelişimine daha eğilimlidir. Koroner arter hastalığının vask6lite benzer şekilde 6zellikle CD4CD28 *null* T h6crelerinin monoklonal proliferasyonu ile ilişkili olabileceği d6ř6n6lmektedir.

N6rolojik tutulum: Sinovit veya nadiren amiloid birikimi nedeniyle sinir tuzaklanması (karpal t6nelde median sinir veya dirsekte ulnar sinir) RA'daki en sık n6rolojik patolojidir.^[57] RA ve karpal t6nel sendromu (KTS) ilişkisi **B6l6m 3.3'**de yer almaktadır. Periferik n6ropati (diff6z sensorimotor n6ropati veya monon6ritis multipleks) RA hastalarının k66k bir grubunda g6r6l6r.^[58] Monon6ritis multipleks en az iki farklı sinir alanını tutan, ağırılı, asimetrik ve asenkronize sensorimotor periferik n6ropatidir. Altta yatan mekanizma iskemik n6ropatiye neden olan k66k damar vask6litis. Bu lezyonların başka bulgular olmasa da sistemik romatoid vask6liti bir par6ası olduğu d6ř6n6lmektedir.

RA'da servikal omurga tutulumu atlantoaksiyal subluksasyona yol a6arak servikal miyelopati ve kord basısına neden olabilir (Bkz. RA omurga tutulumu). Servikal tutulumun daha 6ok, ileri, progresif ve destr6ktif hastalıkta gelişmesi nedeniyle,

erken ve agresif tedavi, romatoid atlantoaksiyal hastalıkların gelişimini önleyebilir veya yavaşlatabilir.

RA'da santral sinir sistemi tutulumu oldukça nadirdir. Ateş ve baş ağrısı ile prezente olan diffüz, granümatöz pakimenejit nadiren görülür.

Romatoid vaskülit: Sistemik romatoid vaskülit, RA'nın en korkulan komplikasyonlarından biridir. Vaskülit sıklıkla aşağıdaki klinik formlardan biri şeklinde görülür^[57]:

- Distal arteritis (splinter hemorajiden gangrene kadar giden spektrum)
- Kutanöz ülserasyon
- Palpabl purpura
- Nörovasküler tutulum
- Visseral arterit

Erkek cinsiyet, ilaç uyumsuzluğu veya tolerabilite nedeniyle DMARD'ların uygun kullanılmaması, yüksek titre RF(+)'liği, eklem erozyonları, nodüller, dolaşımdaki kriyoglobulinler vaskülit gelişimiyle ilişkilidir.^[55, 57] Küçük ve orta çaplı arterler inflamedir ve Poliarteritis nodoza'ya benzer şekilde tüm doku ve organlar etkilenebilir. Visseral arterit (nekrotizan poliarterit) periferik sinirler, bağırsak, akciğerler, böbrekler, kalp, dalak, pankreas ve testisleri tutabilir. Vaskülit varlığı ciddi ve kötü prognozlu hastalığı işaret eder. Dijital gangren, kalp tutulumu, intestinal tutulum, mononöritis multipleks RA'da çok kötü prognozla ilişkilidir. Romatoid vaskülit tedavisinde puls intravenöz veya oral siklofosfamid yüksek doz glukokortikoidle kombinasyonunun etkinliği kontrolsüz vaka serilerinde gösterilmiştir.^[55] Puls siklofosfamid tedavisi orale göre daha az toksiktir. Remisyon oranları benzerken puls tedavide relaps daha sık olabilir. İmmünsupresif tedavinin hastalığın erken dönemlerinde uygulanmasının faydalı olmasına rağmen siklofosfamid, EksRA'da periferik nöropatinin başlangıcından aylar sonra bile nöropatik ağrıyı anlamlı şekilde azaltmaktadır. İzole cilt tutulumunda intensif tedaviye ihtiyaç olmayabilir. Kombine DMARD tedavisi önerilebilir. Kontrolsüz çalışmalar azatiopürin+kortikosteroid kombinasyonunun etkili olduğunu belirtmektedir.^[55]

Amiloidoz: Uzun süreli RA'da nadiren oluşabilir. Klinik visseral amiloidoz %0.7 hastada, asemptomatik anlamlı amiloid birikimi %5.8 hastada saptanmıştır.^[58]

Sekonder tip amiloidoz olması nedeniyle tüm doku ve organlarda birikim görülebilir. Tanı dokuda amiloidozun gösterilmesi ile konur. Sekonder amiloidoz varlığı kötü prognoz işaretidir. Dört yıllık sağkalım %58 olarak bulunmuştur. Sitotoksik ilaçlar prognozu kısmen iyileştirebilir ancak agresif tedaviye rağmen progresif organ hasarı sıklıkla gelişir.

2.1.6. ERKEN İNFLAMATUVAR ARTRİTE YAKLAŞIM

Romatoid artrit, sıklıkla simetrik, persistan ve destrüktif poliartrite RF ve/veya anti CCP antikor pozitifliğinin eşlik ettiği tabloyu anlatmaktadır. Erken RA'yı tanımlayan hiçbir test veya tanısal kriter olmaması nedeniyle hastalığın erken döneminde tanı koymak güç olabilir. Pratikte erken inflamatuvar artrit sıklıkla andiferansiyedir.^[59] Erken artrit tanımlı RA'ya veya diğer tanımlı artropatilere ilerleyebilir; remisyona gidebilir veya andiferansiyeye de kalabilir (Şekil 2.1.1). Bu nedenle öncelikle

- inflamatuvar artrit tanınması,
- ardından artrit kesin tanısının (RA, psöriatik artrit vs.) belirlenmesi,
- son olarak persistan ve/veya erozif geri dönüşsüz artrit riskinin optimal tedavi stratejisinden önce saptanması önerilmektedir.^[59]

Son yıllarda bu konuda birçok konsept geliştirilmiştir. EULAR'ın kanıtlar ve uzman görüşüne dayanan erken artrite yaklaşım konusundaki 12 önerisi aşağıda sıralanmaktadır:^[60]

1. Artrit, eklemlerde şişlik, ağrı veya tutukluk birlikteliğiyle karakterizedir. Birden fazla eklemlerde artrit olan hastalar, ideal olarak semptomların başlamasından sonra romatolog tarafından görülmeli veya romatologa refere edilmelidir.
2. Sinovitin saptanmasında klinik muayene tercih edilen metottur. Şüpheli olgularda ultrasonografi, *power* doppler ve MR yardımcı olabilir.
3. Romatoid artrit dışı hastalıkların dışlanması için dikkatli anamnez ve fizik muayene gereklidir. En azından tam kan sayımı, idrar tetkiki, transaminazlar ve ANA testleri bakılmalıdır.
4. Romatologca görülen her erken artrit hastasında persistan ve erozif hastalık prediktörleri (şiş ve hassas eklem sayısı, ESH veya CRP, RF düzeyi, anti CCP ve radyolojik erozyon) ölçülmelidir.

5. Persistan ve/veya erozif hastalık riskindeki hastalara, inflamatuvar romatolojik hastalık tanı kriterlerini tamamlamasa da mümkün olan en erken sürede DMARD tedavisi başlanmalıdır.
6. Hastalık ve tedavi hakkında hastanın bilgilendirilmesi önemlidir. Hastalara ağrı ve iş gücünün idamesi hakkında eğitim programları verilebilir.
7. Semptomatik hastalarda gastrointestinal ve kardiyovasküler değerlendirme sonrası NSAİ ilaçlar verilmelidir.
8. Sistemik glukokortikoidler ağrı ile şişliği azaltır, DMARD tedavisine yardımcı olarak kısa süreli verilebilir. İntraartiküler steroid inflamasyonun lokal semptomlarının baskılanması için düşünülmelidir.
9. DMARD'lar arasında Mtx temel ilaçtır ve persistan hastalık riskindeki hastalarda ilk tercihtir.
10. DMARD'ların ana hedefi remisyonun sağlanmasıdır. Hastalık aktivitesinin ve tedavi yan etkilerin düzenli monitorizasyonu, tedavi stratejisinin (biyolojikler dahil DMARD'lar) seçilmesi ve değiştirilmesinde yol gösterici olmalıdır.
11. Dinamik egzersiz ve hidroterapi gibi non-farmasötik yaklaşımlar erken artritli hastalarda yardımcı tedavi olarak kullanılabilir.
12. Hastalık aktivitesinin monitorizasyonu, şiş ve hassas eklem sayısı, hastanın ve hekimin global değerlendirmesi, ESR ve CRP'yi içermelidir. Remisyon sağlanana kadar artrit aktivitesi 1-3 aylık aralarla değerlendirilmelidir. İlk birkaç yıl yapısal hasar el ve ayak grafileriyle 6-12 ayda bir araştırılmalıdır. Hastalık aktivitesi ve yapısal hasarın monitorizasyonu için fonksiyonel değerlendirmeler (HAQ gibi) kullanılabilir.

2.1.7. ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİ

Romatoid artrit tedavisinde eklem hasarının ve fonksiyon kaybının önlenmesi ile ağrının azaltılması temel hedeflerdir.^[32] Tedavinin romatoloji uzmanı, eğitimli hemşire, psikolog, fizyoterapist ve gerektiğinde ortopedi uzmanının dahil olduğu ekip tarafından planlanması uygun bir yaklaşımdır.^[54] İlk olarak yapılması gerekenler RA tanısının doğrulanması, bazal laboratuvar değerlendirme ve prognoz tahmin

edilmesidir. Ardından hasta hastalığı, eklem hasarı ve fonksiyon kaybı konusunda bilgilendirilmelidir. Her hasta için tedavi planlanırken hastalık ciddiyeti ve prognostik faktörler, komplians, ilacın etkinliği, monitorizasyon ihtiyacı ve uygulanma şekli ile komorbid durumları göz önünde bulundurulur.^[32] Ayrıca hastalara bazı koruyucu aşuların yapılması önerilmektedir (Tablo 2.8).^[53]

Tablo 2.8. RA hastalarına önerilen aşular ve aşılama şeması

Terapötik ajan	Pnömonokok aşısı*	İnfluenza aşısı**	Hepatit B***	Canlı aşılardan kaçınma
Hidroksi klorokin		+		
Leflünomid	+	+	+	
Metotreksat	+	+	+	
Sülfasalazin	+	+		
Biyolojik ilaçlar	+	+	+	+

: ≥65 yaş 5 yılda bir, **: yılda 1, *Hepatit aşısı hepatit risk faktörleri varsa önerilir (sağlık çalışanı, intravenöz ilaç kullanımı)*

Günümüzde RA tedavisinde kullanılan ilaçlar şunlardır;

1. Semptomatik ilaçlar
 - a. Non steroidal anti inflamatuvar(NSAİİ) ilaçlar
 - b. Düşük doz kortikosteroidler
2. Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD)
 - a. Konvansiyonel DMARD'lar
 - b. Biyolojik ilaçlar
 - i. Anti-TNF ajanlar
 - ii. Rituksimab
 - iii. Abatesept

2.1.7. a. Hastalık Modifiye edici ilaç (DMARD)'lar

Glukokortikoidler ve NSAİ ilaçlar semptomları azaltsa da eklem hasarını önleyici rolleri yoktur. DMARD'lar eklem hasarını önleme veya azaltma, eklem bütünlüğü ve fonksiyonlarını koruma potansiyeline sahiptirler.^[32] Bir ilacın DMARD olarak kabul edilebilmesi için;

1. Klinik belirti ve bulgular üzerine etkisinin yavaş başlaması (genelde >6 hafta)
2. ESH ve CRP gibi akut faz yanıtını azaltması
3. Fonksiyonel durumu (HAQ skoru) iyileştirici olması
4. Standardize radyoloji indeksler (Larsen veya modifiye Sharp metodu) ile radyolojik progresyonu azaltması gibi özelliklere sahip olmalıdır.

RA şüphesi varlığında mümkün olan en kısa süre içerisinde tanı konulmalı ve DMARD tedavisi başlanmalıdır. Optimum etkinliğe kadar geçen süre içerisinde semptomatik olarak NSAİ ilaç ve/veya düşük doz (<7.5 mg/gün) prednizolon ile köprü (*bridging*) tedavisi yapılabilir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda etkin doğum kontrol yöntemi önerilmelidir. Gebelik isteminde bulunan hastalarda, hastalık aktivitesi değerlendirilmelidir. Hastalık aktivitesi kontrol altına alınan hastalara gerekli ilaç düzenlemeleri yapıldıktan sonra gebelik için izin verilebilir.

Sık kullanılan konvansiyonel DMARD'lar, etki mekanizmaları, ortalama dozu ve tahmini etki süresi Tablo 2.9.'da, tedavi öncesi ve toksisite monitorizasyonunda gereken bazal laboratuvar testleri Tablo 2.10'da belirtilmiştir.^[32, 53, 61]

Metotreksat (Mtx): RA tedavisinin en temel ilacı olan Mtx folik asitin yapısal bir analogudur. Folat bağımlı enzimlerin en iyi bilineni, dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Buna ilaveten apoptozu indüklediği, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu suprese ettiği, Th1 yolunu kısıtlarken Th2 yolunu arttırdığı, immünglobülin üretimini azalttığı, COX ve lipoksijenaz enzimlerini inhibe ettiği gözlemlenmiştir.^[62] Bir diğer inhibe edilen 5-aminoimidazol 4-karboksamid ribonükleotid transformilaz (AICAR), pürin sentezinde görev alan bir intrasellüler bir enzimdir ve antiinflamatuvar etkide rol oynayabilir.

Haftalık dozu 1 veya ardışık 2 günde alınır. Biyoyararlanımı yüksektir. RA'daki etkisi 4 farklı randomize kontrollü çalışma ve metaanalizlerle gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli romatolojik hastalıkların (seronegatif spondioartropatiler, inflamatuvar miyopatiler, sarkoidoz, vaskülitler) tedavisinde de kullanılmaktadır. Tedavi süresince yan etkilerin dikkatli monitorizasyonu gereklidir (Tablo 2.10). Karaciğer fonksiyon testlerinde minör alanin transaminaz (ALT) veya aspartat transaminaz (AST) yüksekliğinde (<2x normalin üst sınırı) 2-4 hafta sonra test tekrarı, orta dereceli yükseklikte (2-3x arası) yakın takip 2-4 haftada bir, gerekirse doz redüksiyonu

yapılır.^[32] Persistan yüksekliklerde Mtx kesilmeli, buna rağmen yükseklik devam ederse karaciğer biyopsisi gündeme gelebilir.

Mtx teratojendir bir ilaçtır ve kullanan kadınlarda gebelik riskine karşı etkin kontrasepsiyon önerilmelidir. Folik asit suplementasyonunun mukozal ve gastrointestinal yan etkileri %79 oranında azalttığı bir metanalizde gösterilmiştir. Başka bir çalışmada folik asit verilmenin KCFT bozuklukları insidansını azalttığı saptanmıştır. Bu nedenle Mtx alan tüm hastalara folik asit 1 mg/gün veya 5 mg/gün haftada 2 gün olarak önerilmektedir.

Tablo 2.9. Sık kullanılan konvansiyonel DMARD'lar, etki mekanizmaları, ortalama dozu ve tahmini etki süresi

İlacın adı	Etki mekanizması	Genel idame dozu	Tahmini etki süresi
Hidroksiklorokin (HQ)	İmmünmodülatör? Lizozomlarda birikir.	2x200 mg/gün	2-6 ay
Sülfasalazin (SLZ)	Sitokin ekspresyonu/nötrofil migrasyonunu inhibe eder.	2-3x1000 mg/gün	1-3 ay
Metotreksat (Mtx)	Dihidrofolat redüktaz (DHFR) inhibitörüdür. Pürin biosentezi/sitokin ekspresyonunu inhibe eder; monosit apoptozunu indükler.	7.5-20 mg/hf oral veya subkutan	1-2 ay
Leflünomid	İzoksazol türevidir. Pirimidin biosentezini/ sitokin ekspresyonunu/ nötrofil migrasyonunu inhibe eder.	20 mg/gün, tolere etmezse 10 mg/gün	4-12 hafta
Minosiklin	Metaloproteinaz inhibisyonu (Tam mekanizma bilinmiyor)	2x100 mg/gün	1-3 ay
Siklosporin	Kalsinörin inhibisyonu ile T hücre yanıtını inhibe eder.	2.5-4 mg/kg/gün*	2-4 ay
Oral Altın	Bilinmiyor.	2x3 mg/gün	4-6 ay
Azatiopürin	Aktif metaboliti, 6-merkaptopürin, adenin ve guanidin sentezi ile etkileşir.	50-150 mg/gün	2-3 ay

Tablo 2.10. Sık kullanılan konvansiyonel DMARD'ların, erilmesi öncesi ve toksisite monitorizasyonunda gereken bazal laboratuvar testleri

İlacın adı	Bazal değerlendirilmede istenecek testler	Monitorizasyon gerektiren toksisiteler	Sistem değerlendirilmesi	Toksisite için laboratuvar testleri
Hidroksi klorokin	CBC, KCFT, kreat, Oftalmolojik muayene	Maküler hasar	Görme alanı ve fundoskopik muayene	yok
Sülfasalazin	CBC, KCFT, kreat	Miyelosupresyon	Miyelosupresyon (ateş, enfeksiyon semptomları kanama), döküntü fotosensitivite	İlk 3 ay 2-4 haftada bir, 3-6 ay 8-12 haftada bir, ardından 3 ayda bir CBC
Metotreksat	CBC, KCFT, kreat, hepatit markırları	Miyelosupresyon hepatik fibrozis siroz, pulmoner infiltrat ve fibrozis	Miyelosupresyon, bulantı/kusma, nefes darlığı, lenfadenopati, potansiyel teratojen	İlk 3 ay 2-4 haftada bir, 3-6 ay 8-12 haftada bir, ardından 3 ayda bir CBC, KCFT, kreat
Leflünomid	CBC, KCFT, kreat, hepatit markırları	Diare, alopesi, döküntü, başağrısı	Diare, alopesi, başka hastalıkla karışan karaciğer, safra ve böbrek hastalıkları, adette gecikme, teratojen	İlk 3 ay 2-4 haftada bir, 3-6 ay 8-12 haftada bir, ardından 3 ayda bir CBC, KCFT, kreat
Minosiklin	CBC, KCFT, kreat	Hiperpigmentas. dizziness, vajinal fungal enf.	Hiperpigmentasyon, dizziness, vajinal fungal enf.	yok
Siklosporin	CBC, KCFT, kreat, ürik asit, kan basıncı	Böbrek yetmezliği, anemi, hipertansiyon	Parestezi, hipertrikoz, ödem, gingival hiperplazi, stabil doza kadar 2 haftada bir ardından 2 ayda bir kan basıncı	Doz stabil olana kadar 2 haftada bir kreat, ardından ayda bir CBC, KCFT, potasyum
Oral Altın	CBC, idrarda protein	Miyelosupresyon , proteinüri	Miyelosupresyon, ödem, döküntü, diare	4-14 haftada bir CBC, idrarda protein
Azatiopürin	CBC, KCFT, kreat	Miyelosupresyon hepatotoksisite, lenfoproliferatif hastalık	Miyelosupresyon, ödem, döküntü, oral ülser, diare	Doz değişikliği varsa 1-2 haftada bir yoksa 1-3ayda bir

CBC: tam kan sayımı, KCFT: ALT, AST, albumin, hepatit markırları: HBs, Anti HBs, Anti HCV

Leflünomid: İmmünmodülatör ve hastalık modifiye etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılmaktadır. *De novo* pirimidin sentezinde kritik bir mitokondriyal enzim olan dihidroorotat dehidrojenazı inhibe ederek T hücre proliferasyonunu, hücre hücre kontağını, adhezyon ve sekonder *messenger* üretimini bloke eder.^[63] Leflünomid bir izoksazol türevidir, oral alım sonrası A77 1726-aktif metabolitine metabolize olur. Uzun yarı ömrü nedeniyle 100 mg/gün dozunda 3 gün yükleme

dozu ile de başlanabilir, 20 mg/gün dozunda 1 haftada serum etkin düzeyine ulaşır. Toksikite nedeniyle çoğu romatolog yüklemeye yapmayı tercih etmemektedir. A17 1726 sitokrom P450'nin 2C9 izoenzimini (CYP2C9) inhibe eder. Bu nedenle varfarin, tolbutamid, fenitoin, rifampisin ve bazı NSAİ ilaçlar ile etkileşimi olabilir. Monoterapi olarak Mtx'e eşit etkinlikte, semptom ve bulguları SLZ'e eşdeğer düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Mtx'a parsiyel yanıtı olan hastalarda ek fayda sağlayabilir. Leflünomid tedavisinin ve yan etkilerinin dikkatli monitorizasyonu gerekir (Tablo 2.10). MTX ve Leflünomidi birlikte alan hastalarda KCFT'de belirgin artış olabilir. Bu nedenle ayda bir KCFT bakılmalıdır. Toksikite riski olan hastalarda (yaşlılar ve Mtx ile birlikte alanlar) ilk 2 ay 10 mg/gün dozunda başlanıp ardından 20 mg/gün dozuna çıkılabilir. Minör ALT veya AST yüksekliğinde (<2xnormalin üst sınırı) 2-4 hafta sonra test tekrarı, orta dereceli yükseklikte (2-3x arası) yakın takip 2-4 haftada bir, gerekirse doz redüksiyonu yapılır. Persistan yüksekliklerde leflünomid kesilmeli, kolestiramin ile 3x 4-8 g/gün 5 gün süreyle eliminasyon yapılmalı; buna rağmen yüksekse karaciğer biyopsisi gündeme gelebilir. Hafif böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılabilir, ciddi karaciğer yetmezliği kontrendikedir.^[63] Teratojendir ve kullanan hastada ilacın kesilmesinden sonra gebelik için 2 yıl beklenmelidir. Daha erken gebelik planlanıyorsa arındırma-*wash out* yapılabilir ve plazma düzey takibine göre gebeliğe izin verilebilir.

Antimalaryal ilaçlar: Klorokin difosfat ve hidroksiklorokin sülfat (HQ) RA'da ve SLE'de 1950'lerden beri kullanılmaktadır.^[64] RA'da anti-inflamatuvar ve DMARD benzeri etkileri gösterilmiştir. Klinik olarak düzelen hastalarda IL-10 düzeyinin azaldığı görülmüştür. MTX ve sülfasalazin ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etkinliği vardır. İndüksiyon tedavisi sonrası yalnız hidroksiklorokinle devam edilerek klinik yanıt uzatılabilir. Oral alınır, standart dozu hidroksiklorokin 400 mg/gündür (<6.5 mg/kg/gün) bölünmüş 2 dozda alınır (200 mg tablet) ve %75 absorbe edilir. Bir yılın sonunda 200 mg/gün veya gınaşırı doza azaltılabilir. Gastrointestinal yan etkileri sıktır bu nedenle yemekle alınması önerilir. Maküler toksisite nedeniyle ilk başladığında 1 yıl içinde ardından yılda bir oftalmolojik muayene Amerikan Oftalmoloji Derneğince önerilmektedir.^[53] HQ dokuya aşırı bağlanır bu nedenle uzun bir yarı ömrü (>40 gün) vardır. Metotreksatla birlikte alındığında mide boşalma

zamanını uzatarak Mtx'in absorpsiyonunu azaltır. Lizozomal stabilizasyon yaparak Mtx'e bağı KCFT bozukluklarına olumlu etkisi vardır.^[64] Ayrıca HQ kullanımının RA hastalarında diabet riskini azalttığı bildirilmiştir.^[65] HQ, digoksinin plazma düzeyini ve metoprolol biyoyararlanımını artırır.

Sülfasalazin: Sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA) kombinasyonudur.^[66] Etkinliği ve kabul edilebilir toksisitesi nedeniyle sık kullanılmaktadır. Oral alım sonrası kolonik bakterilerce sülfapiridin ve 5-ASA'ya ayrışır. Sülfapiridin ve barsağa temas eden sülfasalazinin %30'u emilir, 5-ASA emilmez. Sülfasalazinin etkisinin sülfapiridin ve emilen intakt sülfasazinden kaynaklanmakta olduğu düşünülmektedir. Sülfasalazin;

- Nötrofil fonksiyonlarını etkileyerek hem inflamasyon bölgesine gelmesini önler, hem de bu bölgedeki nötrofillerin etkisini bloke eder,
- IL-2 ile indüklenen T hücre proliferasyonunu inhibe eder,
- RF titresini azaltır,
- muhtemelen B hücre fonksiyonlarını da etkiler,
- Fibroblast proliferasyonunu inhibe eder, sitokin ve MMP sentezini azaltır.

RA'da tek ajan olarak kullanılabilse de kombinasyonlarda daha olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve juvenil artritlerde de kullanılmaktadır. Toksik reaksiyonlar nadiren ciddi olabilir (Tablo 2.10), çoğunluğu tedavinin başlangıcında görülür ve ilacın kesilmesiyle tamamen düzelir. Bu nedenle yakın monitorizasyon ilk 6 ayda gerekir ardından daha seyrek bakılabilir. Uzun süreli kullanımda güvenlidir. Enterik kaplı preparat tolerabiliteyi artırır. Genelde düşük doz başlanarak haftada bir 0.5 mg artırılması gastrointestinal toksisiteyi minimize eder (Tablo 2.10). Sperm sayısını reversibl olarak azaltabilir. Teratojen değildir. Kadınlarda güvenle kullanılabilir. Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde kullanılmamalıdır

2.1.7.b. BİYOLOJİK TEDAVİLER

Anti-TNF α ilaçlar

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) aktive makrofaj ve fibroblastlardan salınır; RA'daki inflamatuvar kaskatta santral bir sitokindir. Etkilerini immün, inflamatuvar ve endotel hücrelerdeki 2 adet reseptörüne bağlanarak gösterir; tip 1 TNF reseptörü (p55) ve tip 2 TNF reseptörü (p75). Romatoid eklemlerde TNF α 'nın yüksek konsantrasyonlarda bulunması, in vitro deneylerde sinovyal sitokin ağında TNF α 'nın diğer inflamatuvar sitokinleri indüklemesi ve deneysel modellerde TNF inhibisyonu ile artrit supresyonu RA tedavisinde TNF α 'nın hedef alınmasının rasyonelini oluşturmaktadır.^[17] Halen kullanımda olan 3 adet anti-TNF α ilaç vardır. Bunlar;

İnfliksımab, bir kimerik (insan-murine) IgG₁ anti TNF α antikoru ve intravenöz kullanılır (0., 2. ve 6. haftalarda ve ardından 6-8 haftada bir 3-5 mg/kg/gün dozunda). Solubl ve membrana bağlı TNF α 'ya yüksek afinite ile bağlanır ve TNF α reseptör etkileşimlerini bloke ederek fonksiyonlarını inhibe eder.^[17] Diğer ajanlardan farklı olarak TNF eksprese eden hücrelere sitotoksiktir.

Etanercept, solubl rekombinant p75 TNF reseptör füzyon proteini ve (25 mg/gün haftada 2 kez) subkutan uygulanır.^[17] TNF α 'ya bağlanarak TNF α 'nın reseptörüyle etkileşimini önler. Etanercept diğer ajanlardan farklı olarak TNF β 'ya (lenfotoksin) da bağlanır.

Adalimumab, rekombinant humanize monoklonal antiTNF α antikoru ve subkutan uygulanır(40 mg/gün 2 haftada bir).^[17] İnsan TNF α 'ya yüksek affinite bağlanır ve sitokin reseptörlerine bağlanmasını durdurur.

Halen Faz III çalışmaları devam eden 2 anti-TNF α ajan vardır: **Certolizumab pegol** (TNF α 'ye karşı hümanize monoklonal antikoru *pegile* Fab' fragmanı) ve **golimumab**(insan monoklonal antikoru).^[16]

Klinik çalışmalarda TNF α inhibitörleri dirençli hastalara genel olarak Mtx ile birlikte verilmiş ve Mtx monoterapisi ile karşılaştırılmıştır. ACR 70 yanıtları ise sırasıyla erken RA'da % 33-40 vs. %19-21, doğrulanmış RA'da(*establish*) %10-27 - <%5'tir.^[17] TNF α inhibitörleri radyografide ve MR'da değerlendirilen erozif hasarları azaltmakta, HAQ skoru gibi fonksiyonel durum ve SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-item Short-Form General Health Survey*) gibi yaşam kalitesi testlerinde de olumlu sonuçlar göstermektedir.^[17]

RA'da TNF α inhibitörleri, bir veya daha fazla konvansiyonel DMARD'a yanıtız aktif hastalarda DMARD ile kombine olarak önerilmektedir. Daha çok klinisyen görüşüne bağılı olmakla birlikte DAS 28 skorunun ≥ 5.1 olması veya (≥ 6 duyarlı ve ≥ 3 şiş eklemlerle birlikte ESH >45 /sa ve sabah tutukluğu süresi >45 dakika) gibi tanımlamalar da yapılmaktadır.^[17] Tedavinin başlanmasından sonra 12 hafta içinde semptom ve bulgularda düzelme görülür.^[67] Bir Anti-TNF α ilaca yanıtız olması diğereine de yanıtız olacağı anlamına gelmemektedir. Bu durumda başka bir Anti-TNF α ilaca değıştirilebilir. Fakat bu konuda kontrollü çalışma yoktur.

Ritüksimab

Matür B ve pre-B hücrelerde eksprese edilen CD20 antijenine karşı geliştirilen bir kimerik insan/fare monoklonal antikordur. CD20 B hücrelerini birkaç mekanizma ile azaltmaktadır.^[16] Anti-CD20 antikorı, non-hodgkin lenfomada uzun süredir kullanılmaktadır. ABD ve Avrupa'da anti-TNF ilaçlara dirençli RA hastalarının tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. RA'da B hücreleri antijen prezente edici, otoantikor ve sitokin üretici özelliklerinden dolayı patogeneizde önemli rol oynamaktadır. Ritüksimab RF konsantrasyonunda belirgin azalma oluşturmaktadır. Faz III çalışmada Anti-TNF α 'ya dirençli hastalarda 8.haftadan itibaren olumlu etkiler görülmeye başlanmış, ACR 20,50,70 yanıtları plasebodan üstün bulunmuştur.^[68] DAS 28 ve HAQ skorları en düşük düzeye inmiştir.

Tedavi uygulamasında infüzyondan 4-8 hafta önce anti-TNF α ilaca ara verilmelidir. 1000 mg/gün 2 hafta ara ile 2 kez intravenöz infüzyonla kontrollü şekilde verilir. İnfüzyon reaksiyonu açısından dikkat edilmelidir. Tüm çalışmalarda B hücrelerde depleasyonu hızlıca gerçekleşmiş (CD19 ile test araştırılmış) ve etkinlik 6 aydan uzun sürmüştür. B hücre repopülasyonu geri döndüğünde hastalık aktif hale gelir. Uzun dönem B hücre depleasyonu için tedavinin tekrarı gereklidir.

Abatesept

RA patogenezinde T hücre aktivasyonu için APC tarafından antijenin sunulması ve CD80 veya CD86 aracılığıyla kostimülasyon gereklidir. Bu iki molekül T hücresi üzerindeki CD28'e bağlanır. CTLA4, T hücresi üzerinde aktivasyon sonrasında eksprese edilen ve T hücresi downregülasyonuna aracılık eden moleküldür.^[16] Abatesept, insan CTLA4'ün ekstrasellüler domaini ve insan IgG₁'in Fc domainin bir

parçasından oluşan bir rekombinant füzyon proteindir. CTLA4 immünglobülininin, CD28'e bağlanma afinitesi yüksektir ve CD 80 ve 86'a bağlanmak için CD28 ile yarışarak T hücre aktivitesini kesintiye uğratar. Bu ilacın etkinliği murine hayvan modellerinde gösterilmiştir. Anti-TNF α ajanlara yetersiz yanıt gösteren RA hastalarını içeren Faz III çalışmada, abatecept 10 mg/kg (1., 15. ve 30.günde ardından ayda bir IV infüzyon) ile ACR 20,50 ve 70 yanıtları plaseboya göre üstün bulunmuştur ve bu etki 2.haftadan itibaren belirginleşmeye başlamıştır.^[69]

Vurgulanması gereken bir nokta, hem abatecept hem de ritüksimabdaki plaseboya göre ACR sonuçları anti-TNF ilaçlarla görülen sonuçlardan düşüktür.^[16] Ayrıca TNF blokeri ile simultane başka bir biyolojik ajanın kullanılması etkinliği arttırmamaktadır.

BİYOLOJİK TEDAVİLERİN YAN ETKİLERİ

Anti-TNF α ilaçların yan etkileri

Enfeksiyonlar

TNF α bloke edici ilaçlar karakteristik olarak latent tüberküloz (TB) reaktivasyonu veya TB'e yatkınlığı arttırmalar. DMARD kullanımı ile de artan risk, TNF α blokörleri ile daha fazla artmaktadır. Bu hastalardaki aktif TB kliniği diğer immün suprese hastalarda olduğu gibi atipik olabilir (örneğin milier veya ektrapulmoner prezentasyon). Total sayıya göre infliksimab ve adalimumab kullanımında etanercepte göre daha fazla latent TB enfeksiyonu bildirilmiştir. Bu durum kısmen etki mekanizması farklılığı ve ilaç kinetiğine, farklı toplumların kayıt sistemlerine ve istemli rapor edilmesine, toplumların çeşitli AntiTNF α ilaçları kullanımına bağlı olabilir. Bu konuda yapılmış birebir eşlenmiş çalışma bulunmamaktadır.

Anti-TNF α ilaç tedavisi sonrası yüksek oranda latent tüberküloz (TB) reaktivasyonu bildirilmesi nedeniyle ilaç başlanacak hastalarda latent TB enfeksiyonu ve antitüberküloz profilaksi açısından taraması gereklidir.^[53] Latent TB enfeksiyonu, aktif TB enfeksiyonu olmaksızın pozitif deri testi olması durumudur. Standart tüberkülin deri testi (TDT)'inde ≥ 5 mm endurasyon pozitif olarak kabul edilmelidir. Ayrıca RA hastalarının immünsupresyondan dolayı yalancı negatif deri testi olabileceğinden deri testi negatifliğinin latent TB enfeksiyonunu ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır.

Genel olarak latent TB enfeksiyonu olan hastalara anti-TNF α tedavi öncesi koruyucu tedavi başlanmalıdır. Hastalık kontrol merkezi (CDC) 9 ay süreli günlük izoniazid (INH) tedavi rejimini önermektedir.^[53] Gözlemsel çalışmalar İNH tedavisinden 1 ay sonra anti-TNF tedavinin güvenle başlanabileceğini vurgulamaktadır. Ancak INH profilaksisinin tüm anti-TNF ilişkili TB olgularını elemine edemeyeceği bilinmeli, klinisyenlerin konstitüsyonel semptomlar veya kronik respiratuvar semptomlar açısından dikkatli olması gereklidir.

Anti-TNF α ilaç sonrası makrofaj/granüloamatöz bağımlı fırsatçı enfeksiyonlar (listeriozis, koksidomikozis, histoplazmozis, latent histoplazmozis reaktivasyonu) görülse de insidansı oldukça düşüktür. Çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar TNF α blokörü alan hastalarda gözlenmiştir. Enfeksiyon hızı DMARD kullananlarda 0.01-0.06/hasta yılı iken TNF alanlarda 0.07-0.09/hasta yılıdır. Yüksek dozlarda ciddi enfeksiyonların riski artmaktadır. Ciddi enfeksiyonlar cilt, yumuşak doku ve eklemlerde daha sıktır. Kortikosteroidlerin enfeksiyon riskine arttıran olası katkısı her zaman akılda tutulmalıdır.

Enjeksiyon yeri/infüzyon reaksiyonları

Plasebo kontrollü çalışmalarda enjeksiyon yeri reaksiyonlarının çoğu hafif-orta derecelidir ve plaseboya göre subkutan kullanılan TNF α blokörlerinde daha sıktır.^[67] Bir çalışmada infliksimaba karşı gelişen human antikimerik antikorları (HACA) yanıtı azaltmakta ve infüzyon reaksiyonlarını arttırmaktadır. İnfliksimab ve adalimumab ile infüzyon reaksiyonları çok nadirdir ancak ciddi olabilir. İnfüzyon reaksiyonları kortikosteroid ve antihistaminikleri kullanımı veya infüzyon hızının yavaşlatılması ile azaltılabilir.

Malignansiler

RA gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda lenfoma insidansı artmaktadır.^[67] Bu artış hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Anti-TNF α tedavi ile ilgili bir metaanalizde infliksimab ve adalimumab ile cilt kanserleri dahil solid kanserler artmış bulunmuştur. Başka bir çalışmada melanom ve non-melanom cilt kanserlerinde hafif artış bulunmuştur. Etanercept ve siklofosfamid kombinasyonu solid malignanside artış, infliksimab ve azatiopürin kombinasyonu nadir hepatosplenik lenfoma oluşumu ile ilişkili bulunmuştur.^[67]

Kardiyovasküler bozukluklar: Konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan RA hastalarında New York kalp yetmezliği sınıflamasına göre Klas 3-4 ise anti-TNF'ler kontrendikedir. Klas 1 KKY hastalarında mortaliteyi arttırdığına ait kanıt bulunmamaktadır.^[67] İyi düzenlenmiş kontrollü RA çalışmalarında KKY dahil komplike hastalıkların dışlanma kriteri olduğu hatırlanmalıdır. Her hasta riskler açısından bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Hepatit: Kronik viral hepatitlerde TNF blokörlerinin uzun dönem güvenliği bilinmemektedir. Hepatit C'de gözlemsel çalışmalarda ve bir kontrollü araştırmada etanerceptin viral yük üzerine etkisi ile yan etki insidansında artış görülmemiştir.^[67] İlaveten semptomlarda ve karaciğer fonksiyonlarında iyileşmeye dair veriler vardır. Hepatit B içinse her 3 ajanla semptomlarda ve virüs yükünde artış görülmüştür. Bu nedenle hepatit B'li hastalarda TNF α blokörü kullanılacaksa profilaktik antiviral tedavi ile birlikte verilmelidir. Konkromitan kullanılan medikasyonlar ve karaciğer fonksiyonlarının takibi zorunludur.

Konsepsiyon ve gebelik: Gebelik sırasında TNF α blokörlerinin güvenli devamı konusunda yeterli bilgi yoktur. Bazı kadınlar TNF α blokörleriyle tedavi altında iken gebe kalmışlardır. Küçük bir farmakovijilans çalışmasında TNF blokörü kullanırken gelişen 200 kadar gebelikte normal canlı doğum, abortus ve terapötik terminasyon oranları ile sağlıklı populasyon oranları arasında farklılık izlenmemiştir.^[67] TNF blokörü kullananlarda ve planlananlarda gebelik öncesi planlama önerilmektedir. Erkek hastalarda ise veri bulunmamaktadır. Emzirme ile ilgili tek çalışmada etanercept'in %0.0001'i süte bulunmuştur.

Otoimmün benzeri sendromlar: İlaça bağlı lupus ve vaskülitte karşılık gelmektedir. İlaça bağlı lupus olduğu kanıtlanırsa ilaç kesilmelidir.^[67] Semptomlar TNF α blokörünün kesilmesiyle büyük oranda geriler. İnfliksımab sonrası birçok otoantikorun (ANA, anti-dsDNA gibi) insidansı artmıştır ve bu durum muhtemelen sınıf etkisi değildir. Ancak RA hastalarında pozitif ANA, antikardiyolipin ve/veya dsDNA olması veya gelişmesinin ilaca bağlı lupus gelişimi riskini anlamlı şekilde arttığına kanıtı yoktur.

Nörolojik hastalıklar: Demiyelinizan benzeri sendromlar, optik nörit, transvers miyelit, multipl skleroz ve Parkinson hastalığı insidansı genel populasyondan fazla değildir.^[67] Bu konuda bildirilen çoğu vaka raporu etanerceptle ilgilidir, ilacın

kesilmesiyle düzelme saptanmıştır. TNF α blokörleri muhtemelen latent hastalığı ortaya çıkarabilir. Bu hastalıklar geliştiğinde ilaç kesilmelidir. Tanımlı demiyelinizan hastalık veya optik nöriti olan hastalara TNF α blokörü başlanmamalıdır.

Ritüksimab'ın Yan Etkileri

En sık yan etkileri infüzyon reaksiyonudur ve çoğu ilk infüzyon sırasında (%35) gelişir ve 2.infüzyonda azalır (%10).^[67] Premedikasyon olarak intravenöz kortikosteroid kullanımı, etkinliği değiştirmeden infüzyon reaksiyonları insidansını ve ciddiyetini %30 azaltmaktadır.

Ritüksimab kullanan iki SLE hastasında progresif multifokal lökoensefalopati bildirilmiştir. RA hastalarında böyle bildiri henüz yayınlanmamıştır.

Bakteriyel enfeksiyonlar dahil ciddi enfeksiyonlar Rtx ile gözlenmiştir. Anti-TNF α ilaçlara benzer şekilde ciddi enfeksiyonlar sıklığında hafif bir artış Rtx kullanan hastalarda da bildirilmiştir.^[67] Ciddi veya fısatçı enfeksiyonu olanlar Rtx verilmemelidir. Rtx ile tedavi edilmiş lenfoma hastalarında TB frekans artışı kanıtı yoktur. Uzman görüşü olarak RA hastalarında Rtx tedavi başlanmadan önce TB taraması ihtiyacının endikasyon kanıtı yoktur.

Rtx tedavisi ile Ig G, A ve M düzeylerinde azalma gözlenmesi nedeniyle bazal Ig düzeylerinin bakılması kullanışlı olabilir.^[67] Klinik çalışmalarda çok az hastada IgM düşüklüğü görülmesine rağmen ciddi enfeksiyonlarda artış rapor edilmemiştir. Klinik çalışmalarda B hücre düzeyinin rutin bakılmaktadır. Tekrar tedavi ihtiyacının CD20 B hücre düzeyinden daha çok hastalık aktivitesine göre belirlenmesi daha uygundur.^[67] Rtx B hücre depleasyonu yapması nedeniyle pnömoni ve influenza koruyucu aşılarda tedavi öncesi yapılmalıdır. İnfluenza aşısı suboptimal başarılı olsa da endike ise yapılabilir. Yeni veriler çıkana kadar canlı atenüe aşılarda Rtx tedavisi öncesi yapılmalıdır. Onkoloji pratiğinde hepatit B reaktivasyonu bildirilmesi nedeniyle tedavi öncesi HBV, HCV taraması gereklidir. RA'da solid tümörleri arttırdığına dair kanıt bulunmamaktadır. Gebelikte kullanılmamalıdır.

2.1.7.c. ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE KISA ETKİLİ İLAÇLAR (NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUVAR [NSAİ] İLAÇLAR VE KORTİKOSTEROİDLER)

Romatoid artrit hastalık modifiye edici ilaç (DMARD)'ların etkisinin geç başlaması nedeniyle, tedavi başlangıcında DMARD'lar mutlaka NSAİ ilaçlar ve/veya kortikosteroidlerle birlikte verilmelidirler.^[70] NSAİ ilaçlar, COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek prostoglandin oluşumunu bloke eder ve böylece terapötik etkilerini oluşturur.^[71]

NSAİ ilaçlar analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklerine karşın, bu ilaçların hastalık seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir. COX-2 selektif NSAİ ilaçların kullanımının özellikle yüksek dozlarda non-fatal miyokard infarktüsü ve non fatal stroke dahil trombotik kardiyovasküler olay riskini arttırdığı gösterilmiştir.^[72] Artmış kardiyovasküler olaylar nedeniyle bu iki ilaç (rofekoksib ve selekoksib) ülkemizde satılmamaktadır. Bu ilaçların kardiyovasküler riski düşük olan hastalarda kısa süreli, düşük dozda kullanılabilmesine dair görüşler de mevcuttur. NSAİ ilaçlara bağlı gastroduodenal ülser gelişiminde risk faktörleri şunlardır; ileri yaş (>75 yaş), önceki ülser öyküsü, komkomitan anti-koagülan veya kortikosteroid kullanımı, yüksek dozlarda veya NSAİ ilaçlar, altta yatan ciddi hastalık.^[73] Bu yan etkileri minimize etmek için ciddi hastalığı olanlarda NSAİ ilaç yerine düşük doz steroid kullanılması, selektif COX inhibitörü kullanımı veya NSAİ ilacın gastroprotektif ilaçlarla (histamin (H2) bloker, proton pompa inhibitörü, oral prostoglandin analogları) birlikte kullanılması önerilebilir. Konjestif kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, siroz gibi intravasküler volüm azlığı veya ödem durumunda ve serum kreatininin ≥ 2.5 mg/dL ise NSAİD kullanımından kaçınılmalıdır. Artrit nedeniyle NSAİ ilaç kullanımına bağlı karaciğer toksisitesi açısından bakıldığında diklofenak ve rofekoksib, plasebo ve diğer NSAİ ilaçlara göre transaminazları daha fazla yükseltmektedir.^[70]

RA'de düşük-doz prednizolon (<10 mg/gün), DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla 'köprü tedavisi' olarak kullanılmaktadır.^[74] KS'ler GK-reseptör kompleksi oluşturarak spesifik DNA bölgesine veya nukleustaki supresör bölgeye bağlanır ve anti inflamatuvar proteinlerin transkripsiyonunun inhibe eder. Lipokortin üretimi arttırır. Lipokortin ise fosfolipaz A2'yi inhibe eder ve

birçok proinflatuvar sitokin (IL-1, IL-2, IL-3, IFN- γ , TNF α) üretimini inhibe eder. Makrofajlardaki kollajenaz, elastaz ve plazminojen aktivatörün sentezini azaltır, T hücre sayısında ve fonksiyonunda azalma oluşturur.

Düşük dozlarda radyolojik olarak kemik hasarını durdurduğu tartışmalıdır. Bu nedenle uzun süreli günlük 7.5 mg steroid dozu yüksek bir doz sayılabilir. Ayrıca steroidlerin kesilmesi ile uzun etkili tedavi alan hastalarda bile sıklıkla semptomlarda nöks görülmektedir. Bununla birlikte ünitemizdeki klinik uygulamamızda aktif eklem yakınmaları olan hastalarda üçlü kombine DMARD tedavisine eklenen 2-4 mg/gün metilprednizolon ile önemli semptomatik yarar elde edilebilmektedir. Hastalara uzun dönem düşük-doz steroid tedavisi planlarken yararları ve yan etkileri birlikte değerlendirilmelidir.

Yüksek doz KS tedavisi, düşük doz steroide yanıt vermeyen hastalarda, vaskülit, cilt ülserleri, mononöritis multipleks, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstra artiküler tutulumu olan hastalarda 1 mg/kg/gün prednizolon kullanılır.^[75] Çok şiddetli sistemik bulguları olanlarda puls steroid (1 gr/gün) infüzyonu uygulanır. Bu tedavi ile hastalarda dramatik düzelme görülür.

Eklem ve eklem çevresi yapılarına steroid enjeksiyonları, özellikle sistemik tedaviye karşın az sayıda eklemde belirtileri devam eden veya alevlenme görünen hastalarda yararlı olabilir.^[70] Bu girişim, semptomatik yararlar yanında, rehabilitasyon programlarının başarısını da artırır. Ancak, RA'da her eklem alevlenmesi primer hastalığa bağlı olmayabilir. Enjeksiyonlar öncesinde, özellikle septik ve kristal artropati olasılığı dışlanmalı ve 3 aydan daha sık enjeksiyon yapılmamalıdır. Tekrarlayan eklem enjeksiyonlarına gereksinim olması, genel tedavi planının gözden geçirilmesi gerekliliğini gösterir.

Kortikosteroidler hamilelikte kullanılabilir.^[70] Bu durumda prednizolon tercih edilmelidir. Laktasyon sırasında süte geçen kortikosteroid miktarı çok az olduğundan, 20 mg'dan düşük dozlarda rahatlıkla bebek emzirilebilir.

Kortikosteroid tedavisinin yan etkileri; osteoporoz, osteonekroz, steroid miyopatisi, oftalmolojik (katarakt, glokom), gastrointestinal (peptik ülser, divertikülit), kardiyovasküler (dislipidemi, ateroskleroz, hipertansiyon), sıvı ve elektrolit inbalansı, ödem, diyabetes mellitus, enfeksiyon (olağan ve/veya fırsatçı enfeksiyonlar Ör. Pnömosistis Carinii pnömonisi), hipotalamopitüiter aks

supresyonu, adrenal kriz ile psikolojik ve davranışsal bozukluklardır (psikoz, minör duygudurum değışiklikleri).^[70]

RA'lı hastalarda osteoporoz riski, steroid kullanımından bağımsız olarak artmıştır. Steroid kullanımı ile bu risk ikiye katlanmaktadır.^[76] Bununla birlikte 5 mg/gün dozunda steroid kullanımı bile osteoporoz riskini artırır. RA tedavisi sırasında düzenli olarak kemik mineral dansitesi ölçülmelidir. Amerikan Romatoloji Cemiyeti steroid alan hastaların, günde 1500 mg elementer kalsiyum ve 400-800 IU D vitamini almalarını önermektedir. Hastaların takibi sırasında kalsiyum ve D vitamini tedavisi yetersiz ise (T skoru -1 ve altında ise) anti-resorptif ajanlar (bifosfonatlar, kalsitonin) kullanılmalıdır.^[77]

2.1.7.D. TEDAVİ STRATEJİLERİ

RA'da DMARD tedavisinde 4 strateji vardır^[61]:

1. Ardışık monoterapi
2. Step-up terapi
3. İndüksiyon tedavisi
4. Bireysel hedefli sıkı kontrol

Son 3 stratejide ilaçlar kombine şekilde kullanılmaktadır. Her 4 stratejide erken veya geç tüm hastalarda kullanılabilir.

Ardışık tedavi: Etkisiz DMARD'ın kesilip alternatif DMARD başlanması şeklindedir. *Step-up* ve indüksiyon rejimlerinin daha etkin olduğunun gösterilmesinden sonra **bu yöntem kullanılmamaktadır**.

Step-up terapi: Klinik çalışmalarda ve günlük pratikte en sık kullanılan yöntemlerdendir. Bu yöntemde ilk DMARD'a (Örnek. Mtx) yanıt yetersizse ikinci bir DMARD tedaviye eklenmektedir. Çoğu *step-up* stratejilerde Mtx ilk DMARD'dır. Bu yöntemde hastalara yanıt durumuna göre ilaç eklenmekte ve aşırı DMARD maruziyetinden korunmakta olduğu belirtilmektedir.^[61] Etkin tedaviye ulaşana kadar kaç aşamaya ihtiyaç olduğunun bilinmemesi ve bu arada hastalığın destrüksiyonun devam etmesi bu stratejinin dezavantajıdır. Bu dönem içerisinde geri dönüşsüz sakatlıklar gelişebilir. Bu yöntemde yetersiz yanıtta sık değerlendirme ve hızlı doz eskalasyonu gereklidir.^[32]

İndüksiyon tedavisi: Hastalık aktivitesinin bir an önce kontrol altına alınabilmesi için DMARD'lar kombine şekilde başlanıp maksimal veya kabul edilebilir sinovit kontrolü sağlandığında *stepped down* ile ilaç doz ve sayısı hastaya göre değişen şekillerde azaltılmaktadır. Teorik olumlu etkileri sinovitin daha hızlı kontrolünün sağlanması ve böylece daha az eklem hasarı beklenirken, belki tek ilaçla kontrol edilebilecek hastalıkta potansiyel aşırı tedavi edilmesi ve yan etki olduğunda hangi ilaca bağlı olduğunun belirlenmesinde güçlük olumsuz yanlarıdır.

Bireysel hedefli sıkı kontrol: *Step up* yaklaşımının bir varyantıdır. Tedavi hedefi olarak 'düşük bir hastalık aktivite skoru ve /veya bazal hastalık aktivitesi yüzdesinde % iyileşme' alınması ve ona ulaşılmaya çalışılmasıdır. Tedavi algoritmasında belirlenen hedefe ulaşana kadar, belirli intervallerde DMARD sayı veya dozunda arttırma yapılması zorunludur. Bu çalışmanın prototipi TICORA çalışmasıdır (Tight Control for Rheumatoid Arthritis Trial).^[78]

Sonuç olarak bugünkü kanıtlar kombine DMARD'larla erken dönemde agresif tedavi, konservatif yöntemlere göre (ardışık monoterapi) düşük hastalık aktivitesine ulaşmakta daha etkilidir. Kombine DMARD tedavisinin tekli ajanla tedaviden daha etkili ve daha az toksik olduğu hem erken hem tanımlanmış RA'da gösterilmiştir.^[54] DMARD kombinasyon tercihleri hastaya göre belirlenmeli ve etkinlik/toksisite oranına bakılmalıdır. Mtx tüm kombinasyonlarda ilk tercih edilecek ilaçtır. Mtx'in hem SLZ ve/veya OH-klorokin hem de anti-TNF ilaçlarla kombinasyonlarının iyi etkinlik/toksisite oranları olduğu bildirilmiştir.^[54] DMARD kombinasyon tedavisi radyografik eklem hasarını daha güçlü yavaşlatır, ilaç direncini muhtemelen azaltır. Erken RA'da intensif DMARD kombinasyon stratejileri, hastalığın mümkün olan en kısa sürede tamamen supresyonu için kullanılmaktadır ve *stepdown* rejimi en sık kullanılanıdır. Kombine tedavi ile başlanır ve hastalık kontrol altına alındıktan sonra ilaç kesilirken en toksik olandan başlanır.

Hastalara önerilen tedavi yanıtının değerlendirilmesinde çeşitli hastalık aktivite indeksleri içinde klinik pratikte sıklıkla DAS skoru kullanılmaktadır. Buna göre EULAR iyi yanıt (DAS <2.4 veya bazalden 1.2 azalması) ve remisyon (DAS <1.6) değerlendirmeleri, tedavi kararının yön göstermesinde faydalı olabilir.

2.2. KARPAL TÜNEL SENDROMU

Karpal tünel sendromu (KTS), median sinirin el bileğinde karpal tünel içerisinde tuzaklanması sonucu oluşur ve en sık periferik nöropatilerden biridir.^[79] Karpal tünelin distalinde medyan sinir inervasyon alanında duyu kaybı, uyuşma, gece ağrıları, tenar kas atrofisi ve ilgili kas gücünde kayıpla karakterizedir. Paget ilk kez 1854'te el bileği kırığı sonucu gelişen medyan sinir kompresyonunu, Putnam ise ilk kez kronik KTS'yi tanımlamıştır.^[80]

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık yaklaşık bir milyon kişinin KTS nedeniyle medikal tedaviye ihtiyacı olmaktadır.^[81] Bazen önemsiz bir durum gibi değerlendirilse de en fazla morbidite ve iş gücü kaybı nedenlerinden biri olmasından dolayı önemli bir sağlık problemidir.^[79]

2.2.1. KARPAL TÜNELİN ANATOMİSİ

Karpal tünel avuç içinin tabanında, distal el bileği kıvrımının hemen alt kısmında yer alır. Bu kıvrım karpal tünelin proksimalini işaret eder.

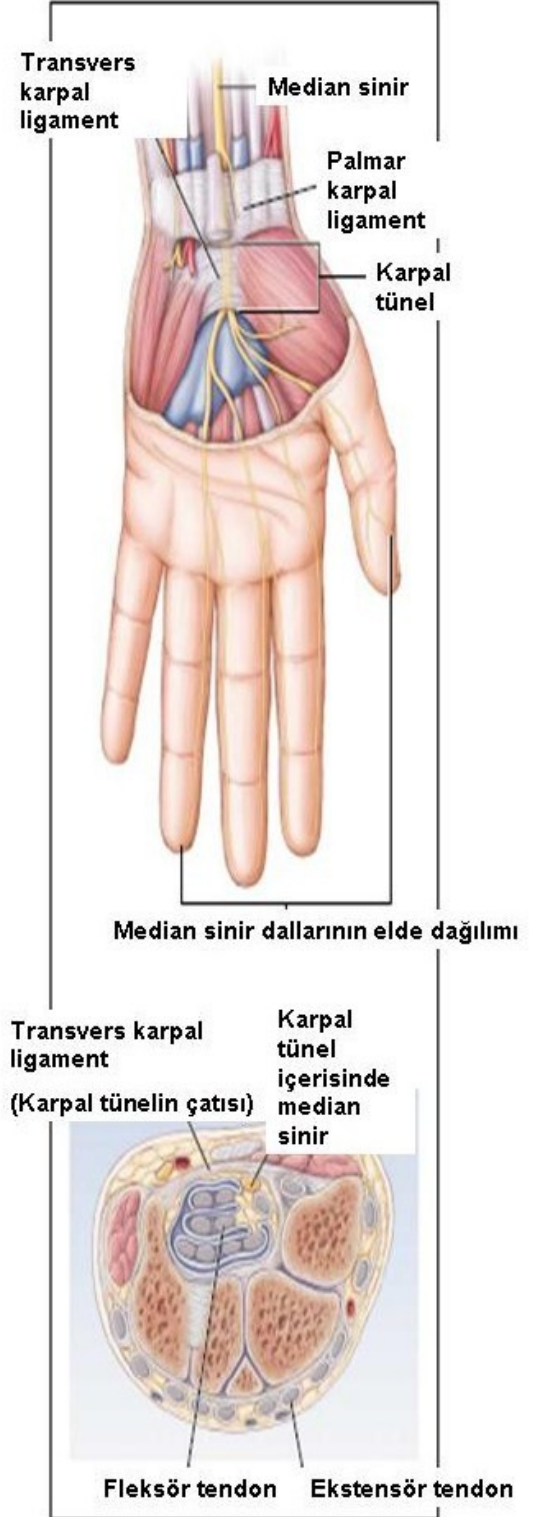
Karpal tünelin üç yanını karpal kemikler ark şeklinde sınırlarken palmar yüzde fibröz fleksör retinakulum veya transvers karpal ligament bulunur.^[82]

Tünel içerisinde medyan sinir 9 adet fleksör tendonla (her parmağa iki, baş parmağa 1 adet) birlikte ilerler (Şekil 2.2.1).^[83]

Ayrıca medyan sinirin motor ve duyu dallarına ayrılması da tünel içinde gerçekleşir.

Motor dalı tenar kasları (opponens, abdükör ve fleksör brevis) inerve ederken, distal duyu dalı baş parmak, işaret parmağı ve orta parmak ile yüzük parmağın ½ radyal kısmının duyusunu alır.

Avuç içinin duyusunu alan lifler sıklıkla karpal tünelden geçmediği için avuç içinin duyusu KTS'nin klasik bulgusu olarak korunur.^[83]



Şekil 2.2.1. Karpal Tünelin Normal Anatomisi ^[82, 83]

2.2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ

Karpal tünel sendromu, en sık fokal periferik nöropatidir.^[84] Tanıda kullanılan kriterlere göre değişkenlik gösteren insidans, %0.125- %1 arasında iken prevalans ise % 5-16 arasındadır.^[81] Elektrofizyolojik olarak doğrulanmış KTS tanısı kadınlarda yaklaşık %3, erkeklerde %2 bulunmuştur.^[85] En yüksek prevalans 55 yaşından büyük kadınlardadır. Ülkemizde KTS prevalansını ile ilgili çalışma literatürde bulunmamaktadır.

KTS etyolojisinde intrakarpal kanal basınç artışı önemli rol oynamaktadır.^[79] Basınç artışı sonucu, medyan sinir dolaşımı etkilenmektedir. Bu sırada oluşan intermitan basınç değişikliklerinin sinir hasarına yol açtığı düşünülmektedir.^[79] Ancak idiopatik KTS'deki intrakarpal basınç artışının nedeni belli değildir. Mekanik anlamda basınç artışı, karpal tünel içeriğinde artış veya karpal tünel boyutunda azalma sonucu gelişebilir. Az sayıda hastada ise kanal içerisinde yer kaplayıcı lezyonlar basınç artışına neden olmaktadır.

KTS'nin akut ve kronik olarak iki ayrı formu vardır.^[81] Akut form oldukça nadirdir ve sıklıkla kırıklar, yanık, koagülopati, lokal enfeksiyon ve enjeksiyon sonucu karpal tünel içinde basıncın hızla artmasıyla gelişir.

Kronik form daha sıktır. Semptomlar aylar ile yıllar arasında süreklilik gösterir.^[81] Sadece %50 hastada neden tanımlanabilir; nedenler lokal, bölgesel ve sistemik olarak 3'e ayrılabilir (Tablo 2.2.1.)^[81] Olguların yaklaşık üçte birinde neden sistemiktir.^[82] Gebelikte özellikle 3.trimesterde ve bilateral olarak görülebilen KTS, konservatif önlemlerle veya doğum sonrası spontan olarak geriler.^[81] El ve el bileğinin tekrarlayıcı hareketleri ile özellikle zorlu ve tekrarlayıcı aktiviteler KTS ile ilişkilidir.^[82] Meslek ile ilişkili KTS, kümülatif travma veya tekrarlayıcı gerilme hasarı (*repetitive strain injury*) sonucu gelişebilir.^[86] İnşaat, yiyecek sektörü, bahçe işleri, fabrika işçileri, madencilik, temizlikçiler, müzisyenler gibi birçok meslekte görülebilir.^[86]

Tablo 2.2.1 Karpal tünel sendromu nedenleri

<p><u>A. Lokal Nedenler</u></p> <ul style="list-style-type: none">• İnflamatuvar<ul style="list-style-type: none">– Tenosinovit– Hipertrofik Sinovyum• Travma<ul style="list-style-type: none">– Colles Kırığı– Karpal Kemik Dislokasyonu• Tmrler<ul style="list-style-type: none">– Hemanjiom– Kist– Ganglion– Lipom– Nroma• Anatomik Anormallikler<ul style="list-style-type: none">– Kalınlaşmış Transver Karpal Ligament– Kemik Anormallikleri– Aksesuar Kas– Persistan Medyan Arter	<p><u>C. Sistemik Nedenler</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Diyabet• Obezite• Hipotiroidi• Gebelik• Menopoz• Böbrek Yetmezliği• Uzun Dönem Hemodiyaliz• Alkolizm• Sistemik Lupus Eritematozus• Skleroderma• Dermatomiyozit• Akromegali• Multipl Miyelom• Sarkoidoz• Lösemi• Hemofili
<p><u>B. Bölgesel Nedenler</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Osteoartrit• Romatoid Artrit• Amiloidoz• Gut	

2.2.3. PATOFİZYOLOJİ

Karpal tünel sendromunda semptomların ve sinir iletim çalışmalarındaki bozuklukların açıklanmasında çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bunlardan en popüler olanları mekanik kompresyon, mikrovasküler yetersizlik ve vibrasyon teorileridir.^[81]

Mekanik kompresyon teorisine göre KTS semptomları medyan sinirin karpal tünel içerisinde kompresyonuna bağlı gelişmektedir.^[81] Akut kompresyon nöropatilerinde basınca ani artışa bağlı lokal iskemi gelişir. Vaza nervorum kapillerlerindeki kollaps sonucu sinir oksijensiz kalır ve ileti bloğu şeklinde fizyolojik yanıt oluşur. Basınç azaldığında ise sinir iletimi hızlıca geriye dönebilir. Hayvan çalışmalarında kompresyon bölgesindeki mekanik hasarın miyelin kılıfta invajinasyon yaptığı gösterilmiş ve sonuçta nodlar arası mesafede kısalma ve iletim hızında yavaşlama saptanmıştır.^[87] Bu çalışmalarda ekstremitte çevresinde turnike yardımı ile basınç oluşturulur. Sonuç olarak sinirde görülen patofizyolojik değişikliklerin derecesi,

sinirdeki baskı şiddeti ve süresiyle ilişkilidir. Ancak sinir hasarında görülen değişiklikler KTS'deki patofizyolojik değişiklikleri açıklamakta yetersizdir. Daha yavaş ve sinsi gidiş gösteren kronik seyir, KTS'deki değişikliklere daha fazla benzerlik göstermektedir.

Periferik sinir fibrillerindeki hasar, ileti bloğu ve iletimde yavaşlamaya, efferent fibriller (fasikülasyon, miyokimi) ile afferent fibrillerde (parestezi ve ağrı) ektopik impulslara yol açabilir. Bu teori kompresyon sonucu gelişmeleri açıklayabilmekle birlikte mekanik kompresyona neden olan etyolojiyi açıklayamamaktadır.

Mikrovasküler yetersizlik teorisine göre sinire besin ve oksijen sağlanmasında yetersizliğe yol açan kan akımında azalma, sinirin impulsları iletme yeteneğini etkiler. Takiben sinir dokusunda skar ve fibröz doku gelişir. Hasarın ciddiyetine göre sinir ve kaslarda kalıcı değişiklik olabilir. KTS'nin karakteristik semptomlarının özellikle uyuşma, hissizlik ve akut ağrı ile birlikte akut ve reversibl sinir ileti kaybının, etkilenen sinir segmentindeki sekonder iskemiye bağlı olduğu düşünülmektedir.

Vibrasyon teorisine göre KTS semptomları, karpal tünel içerisindeki median sinir üzerinde uzun süre titreşimli aletlerin kullanımına bağlanmaktadır.^[81] Birkaç gün süre ile titreşimli alet kullanımı sonrası median sinirde epinöral ödem rapor edilmiştir. Dahası bazı yazarlar mekanik, iskemik ve kimyasal travma sonrası da benzer değişiklikler saptadıklarını vurgulamışlardır.

Cerrahi sırasındaki gözlemler ise sinirin tuzaklanma bölgesinde inceldiği ve tuzaklanmanın proksimalinde genişlediğini ortaya çıkarmıştır.^[87] Bu durum kronik inflamatuvar değişiklikleri takiben gelişen aksoplazma akümüasyonu, sinirde şişme (ödem) veya fibrozisle ilişkili olabilir.

Karpal tünel içerisindeki basıncın zaman içerisinde nasıl arttığının ve el bileği postürüne yanıtının kesin patofizyolojisi net değildir. Bu noktada iki basınç söz konusudur: karpal tünel içerisindeki interstitiyel basınç, çevre dokulardan medyan sinire temas eden basınç. Buradaki basınçlarda değişiklikler yapabilen sistemik hastalıklar (Ör. Sıvı dengesinde değişiklik yapan hastalıklar, Kollajen doku hastalıkları) KTS gelişiminde kolaylaştırıcı rol oynayabilir.

2.2.4. KLİNİK BULGULAR

Semptomlar hastalığın ciddiyetine göre değişir. Erken dönemde median sinirin duyuşal dallarının tutulumuna göre semptomlar hakimken, motor semptomlar ancak ileri dönemlerde görülür. En sık semptom, el bileğinin distalinde median sinir trasesine uyan bölgelerde yanma ağrısı ile birlikte uyuşma ve hissizliktir. Klasik olarak ilk 3 parmak ile 4. parmağın ½ radyal kısmı tutulur. Hastalar sıklıkla gece yarısı uyandıran ağrıdan şikayet eder ve ellerini yatağın dışına çıkarmakla veya sallamakla şikayetlerin azaldığını belirtir. Noktürnal parestezi semptomlarının KTS tanısındaki duyarlılığı %51-96 özgüllüğü ise %27-68 arasında rapor edilmiştir.^[81] Hastalar nadiren omuz ve kola yayılan ağrı da ifade edebilir. Ciddi durumlarda, azalmış sıkma gücü ve tenar atrofi görülebilir.^[84] Tek elde semptomlar daha fazla olabilsede sıklıkla her iki el tutulur.

2.2.5. TANI, TANIDA KULLANILAN ÖZEL TESTLER VE ELEKTROMİYOGRAFİ

KTS tanısında birçok test tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Bunların hiçbirisi tanısaldır. Semptomlar, bulgular ve tanısaldı testler KTS tanısında kombine olarak kullanılmalıdır. Bu testlerin başlıcaları:

Tinel testi: Medyan sinir üzerine distal el bileğine vurulmasıyla medyan sinir trasesinde parestezi olması. Duyarlılığı % 23-67, özgüllüğü % 55-100 arasında bulunmuştur.^[81]

Phalen testi: Hastanın her iki el bileğini 60 saniye boyunca 90° fleksiyona getirmesi ile medyan sinir trasesinde parestezi olması. Duyarlılığı % 10-91, özgüllüğü % 33-100 arasında bulunmuştur.^[81]

Hipoaljezi: İşaret parmağının 5. parmağa göre palmar yüz boyunca ağrıya azalmış duyarlılık olması

Azalmış başparmak abdüksiyonu: Abdüktör brevis kası sadece median sinirce inerve edilmektedir. Median sinir kompresyonunda dirence karşı abdüksiyonda azalma görülür.

Flick testi: Hastalara ‘Semptomların en ağır olması durumunda ne yaparsınız?’ sorusuna hastaların termometreyi sallamaya benzer şekilde el ve el bileğini sallaması

Katz el diagramı: Hastaların kendisinin doldurduğu bir form olup her iki el ve el bileğinin dorsal ve palmar yüzünü işaret eder (Şekil 2.2.2). Hastalara semptomların

lokalizasyonunu ve türünü (ağrı, hissizlik, uyuşma vb.) işaretlemesi söylenir. Sonuca göre klasik, muhtemel, şüpheli ve KTS değil şeklinde değerlendirilir. Klasik veya muhtemel grupta sensitivite %80, spesifite %90 bulunmuştur.^[81]

Levine Boston karpal tunnel sendromu anketi (BCTSQ): KTS için özgün bir sonuç (*outcome*) değerlendirme anketidir.^[88] Fonksiyonel durumun yanı sıra hastalığın ciddiyetini de sorgulayan toplam 18 sorudan oluşan bir ankettir. Her soruya 1-5 arasında skorlar verilir ve ortalaması alınır. Sıklıkla tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Yüksek ortalamalar semptom şiddeti ve fonksiyon durumun KTS'yi desteklediği belirtir. Ayrıca Türk toplumu için validasyonu yapılmış olan bir ankettir.^[89] Ekte örnek anket formu yer almaktadır.

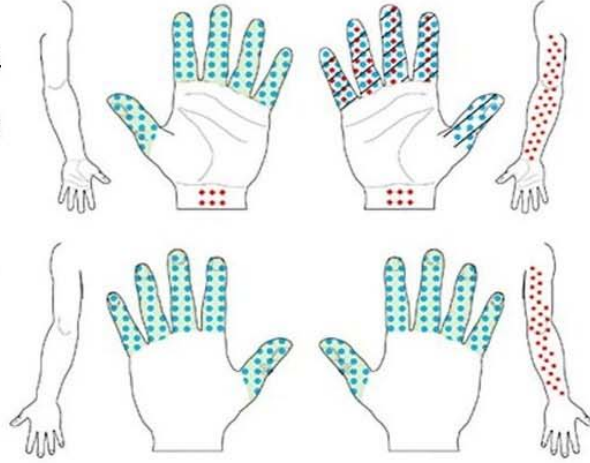
Phalen KTS'yi ilk kez kendisi tanımlarken 3 bulgudan [1-Elde median sinir trasesine uyan bölgede duyuşal değişiklikler 2- Phalen testi 3- Tinel testi] 1 veya daha fazlasının pozitifliğini gerekli olarak belirtmiştir.^[83] Bu tanıma girmese de klinisyenler sinir ileti çalışmalarını sıklıkla tanıyı doğrulamak için kullanmaktadır. Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Elektrofizyoloji birliği de halen KTS tanısında standart diagnostik test olarak sinir ileti çalışmalarını kabul etmektedir.^[90]

Sistematik bir derlemede çeşitli öykü ve fizik muayene bulgularının pozitif elektrodiagnostik çalışmaları predikte edebilmesi araştırılmış;

- semptom lokasyonu (Ör. El semptom diagramlarında klasik veya olası patern)
- hipoaljezi (işaret parmağının 5. parmağa göre palmar yüz boyunca ağrıya azalmış duyarlılığı)
- ve azalmış başparmak abdüksiyonu en yüksek prediktif bulgular olarak bulunmuştur.^[83]

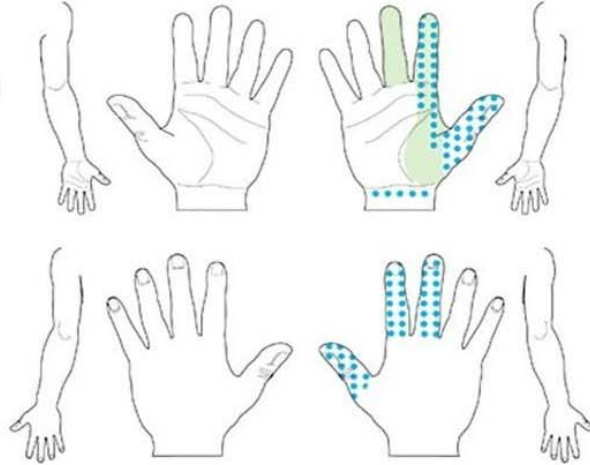
A- Klasik patern

Semptomlar 1., 2. ve 3. parmağın en az 2'sini etkiler. Klasik paternde 4. ve 5. parmakta, bilekte ve el bileğinin proksimaline ağrı yayılabilir. Ancak avuç içi veya el sırtında görülmez.



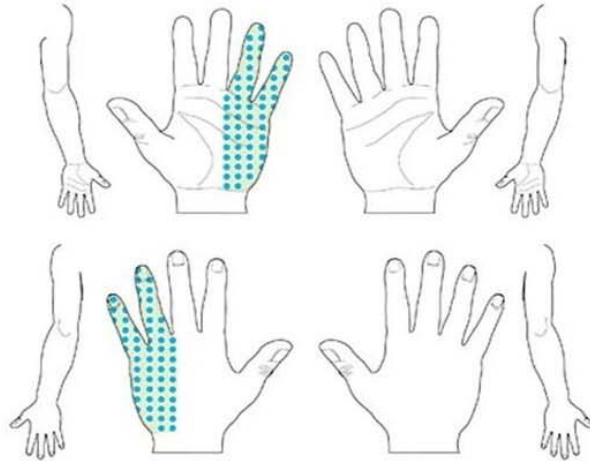
B- Muhtemel patern

Klasik paterne benzer ancak semptomlar ulnar bölge dışında görülür. Semptomlar 1., 2. ve 3. parmağın sadece 1'ini etkiler.



C- Benzemeyen patern

1., 2. veya 3. parmakta semptom yoktur.



■ Hissizlik ■ Ağrı ■ Uyuşma ■ Duyuda azalma

Şekil 2.2.2.Katz El diagramı [83]

KTS'li hastalarda semptomların değerlendirilmesi sıklıkla güçtür. Hastalar semptomlarını tanımlamada, hekimler ise bu semptomları anlamada güçlük çekebilirler. Hastaların kendilerinin doldurduğu Katz diagramları gibi testler hata ve *bias*ları azaltmada yardımcı olabilir.^[81] Semptomların tipi ve yayılımının elektrodiagnostik çalışmaların (sinir ileti çalışmaları ve elektromiyografi) kombinasyonu KTS tanısı konulmasında en geçerli yoldur.^[82]

Sinir ileti Çalışmaları

Sinir ileti çalışmaları el bileği seviyesinde median sinirin duyu ve motor sinir ileti hızlarını ölçmektedir.^[81] Duyusal komponentler motor komponentlerden çok daha önce etkilenir ve KTS'nin erken dönemlerinde duyu sinir ileti hızında gecikme vardır. Duyusal sinir ileti gecikmesi 4.parmak tabanı düzeyine elektrod yerleştirilmesi, ardından kayıt elektrodunun 13 cm proksimalinden medyan sinirin stimüle edilmesiyle ölçülür. Antidromik duyu sinir potansiyeller ölçülür ve kaydedilir. Motor sinir ileti hızı ise dirsekten el bileğine yüzey elektrodları aracılığıyla ölçülür. Median sinir ileti çalışmaları KTS'de altın standart tanısal testlerdir. Sensitivitesi % 49-84 arasında, spesifitesi %93-99 arasında değişmektedir.^[81] Elektrodiagnostik testler şüpheli hastaların tanısının doğrulanmasının yanı sıra nöropati, servikal radikülopati, polinöropati ve diğer sinir tuzaklanmasının ekarte edilmesinde yardımcı olur.

KTS semptomlarına benzer semptomlar popülasyonda %15'lere varan oranlarda görülebilir. Ayrıca elektrodiagnostik testlerin de yalancı pozitif ve negatif olabildiği rapor edilmiştir. Bu nedenle semptomlar ve elektrodiagnostik testler dikkatle değerlendirilmelidir.

2.2.6. Karpal tünel sendromu tanısında görüntüleme yöntemleri

KTS tanısı klinik şikayetler ve fizik muayene bulgularına dayanılarak konulabilse de elektrofizyolojik çalışmalar gibi ilave tanı yöntemleri ile tanı doğrulanır. Ancak maliyetin yüksek olması ve zaman alıcı olması EMG'nin dezavantajıdır.^[91] EMG ile sıklıkla lezyonun seviyesi gösterilebilmesine rağmen KTS'nin etyolojisi ile medyan sinir çevresindeki yapılar hakkında sınırlı bilgi vermektedir. Dahası %13-27 hastada EMG normal bulunmaktadır ve bu hastaların ilave görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi gereklidir.^[81] Görüntüleme yöntemlerinde son yıllarda kaydedilen gelişmeler sonucunda MR ve US karpal tünel sendromu tanısında yeri olduğu

gösterilmiştir.^[92] Ayrıca MR ve US ile fleksör tenosinovit, medyan sinir anormallikleri, aksesuar kas gibi KTS'nin olası nedenleri hakkında ek bilgiler elde edilebilir.^[93]

MR görüntüleme karpal tünelin normal anatomisini, median ve ulnar sinirler ve intranöral fasiküler yapıların değerlendirilmesini sağlar.^[94] Patolojik sinir kompresyonlarını ve kompresyon yapan kitle lezyonlarını (ganglion kisti gibi) tanımlayabilir. Halen MR, belirsiz, müphem elektrodiagnostik çalışması ve semptomları olan hastalarda kullanılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı MR ile periferik sinirlerin görüntülenmesi erken sinir disfonksiyonunun saptanmasında en duyarlı yöntem olabilir. MR'ın dezavantajları yüksek maliyet, zaman alıcı olması, hareketle artefakt oluşması ve klostrofobi gibi durumlardır.

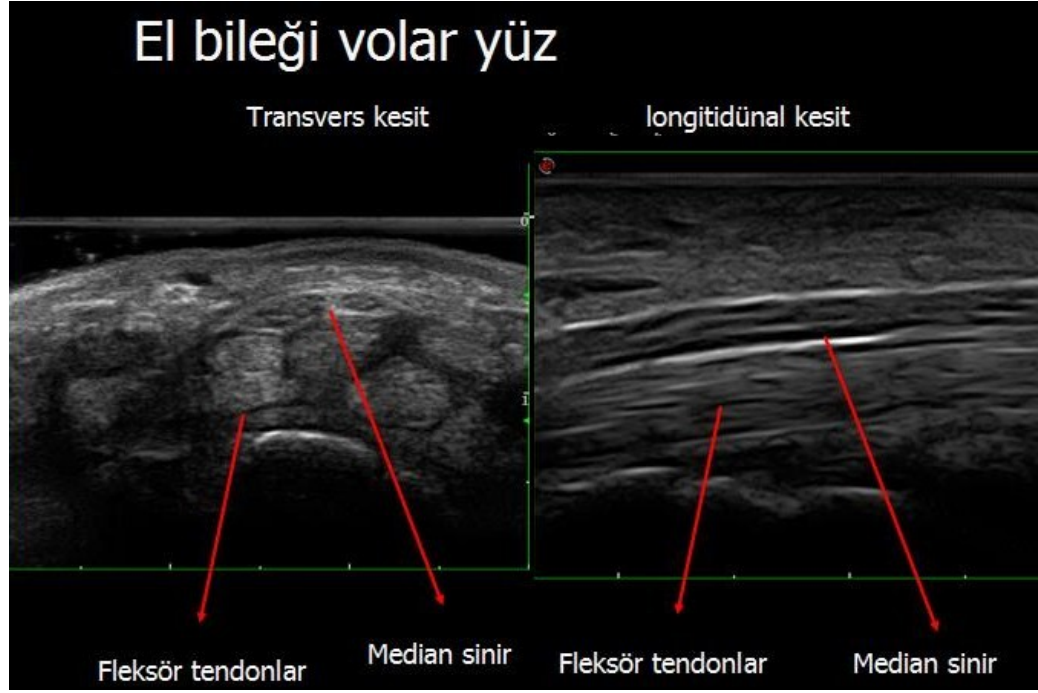
Ultrasonografi, median sinir ve karpal tünelin değerlendirilmesinde son yıllarda sıklıkla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir (Şekil 2.2.3). Yüksek frekanslı lineer probalar (7-15 MHz) sayesinde karpal tünel ve içerisindeki tendon, damar ve daha yüzeysel olan median sinir oldukça iyi şekilde görüntülenebilmektedir.^[95] Bu nedenle KTS tanısında, US'nin MR ile karşılaştırıldığında düşük maliyet, daha kısa değerlendirme süresi ve daha konforlu şekilde kullanılabileceği belirtilmektedir.

Median sinir kompresyonunun US'daki klasik triadı

- i) distal karpal tünelde sinirde yassılaşıma
- ii) tünelin proksimalinde sinirde şişme
- iii) fleksör retinakulumun palmar eğilmesi şeklindedir.^[95]

Wong ve arkadaşları sonografik olarak median sinirin kesitsel alanını 8 farklı düzeyde ölçmüş ve 3 bölge (karpal tünel girişinin proksimali, tünel girişi ve çıkışı) KTS için en prediktif bulunmuştur.^[96] El bileğinde psiform kemik düzeyi tünel girişi olarak kabul edilmektedir ve bu düzeydeki median sinir alanı normalin üst sınırı 10 mm² olarak belirlenmiştir.^[93] Bu ölçümün KTS tanısı için hem sensitif (%89) hem spesifik (%83) olduğunu gösterilmiştir.^[96] Ayrıca ölçüm sonuçları ile hastalığın ciddiyeti arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.^[92] Önerilen algoritmaya göre sağlıklı kontrollerde bu alan 7.0-10.0 mm², idiopatik KTS'de 10.0-13.0 mm² arası hafif, 13.0-15.0 mm² arası orta ve >15.0 mm² ise ciddi KTS olarak değerlendirilmiştir.

Bir diğer ilginç çalışmada romatolog tarafından karpal tünel sonografisi ile nörolog tarafından yapılan sinir iletim çalışması karşılaştırılmasında sonografi daha az sensitif ancak daha spesifik bulunmuş.[97] Ayrıca KTS'de sonografi kılavuzluğunda girişim olanağı nedeniyle US ek avantajlara sahiptir.[93] En önemli dezavantajı ise yapana ve tecrübesine bağımlı olmasıdır.



şekil. 2.2.3. Yüksek frekanslı US ile el bileğinin volar yüzünün görüntüsü (transvers ve longitudinal)

2.2.7. TEDAVİ

Karpal tünel sendromu tedavisinde çeşitli alternatifler ve bunların kombinasyonları önerilmektedir.[82, 98] Bunlar;

1. Asosiy hastalıkların tedavisi ve genel nlemler
2. Cerrahi olmayan tedaviler
 - Splint
 - İlaç Tedavileri (oral kortikosteroid, diüretik, piridoksin, NSAİ ilaçlar)
 - Lokal kortikosteroid enjeksiyonu
 - Alternatif tedaviler
3. Cerrahi
 - Açık cerrahi

- Laparoskopik
- Mini açık cerrahi şeklinde sıralanabilir.

Genel olarak değerlendirildiğinde kısa süreli semptomlar, genç yaş, tek taraflı semptomlar ve negatif Phallen testi iyi prognozla ilişkili bulunmuştur.^[99] Kötü prognoz kriterleri ise

- İleri hastalık bulguları (sinir ileti çalışmasında 5/6 derece, objektif nörolojik bulgular, günlük yaşam skorlarında zayıf aktivite, sürekli semptomlar)
- Atipik klinik bulgular (normal sinir iletim çalışması, atipik el diagramı, 5.parmakta semptom)
- Eşlik eden hastalıklar (diyabet, periferik nöropati, çeşitli artritler)
- Uzun süreli semptomlar
- İleri yaş
- Alkol ve sigara kullanımı
- Ellerini aşırı kullanma

1. Asosiy hastalıkların tedavisi

Karpal tünel sendromu, romatoid artrit veya diğer inflamatuvar artritlerden kaynaklanıyorsa altta yatan hastalığın tedavisi karpal tünel semptomlarını azaltır.^[82] Hipotiroidizm ve diabet gibi diğer komorbid durumların tedavisi de veri olmamasına rağmen uygun yaklaşımdır.

Hastaların tekrarlayıcı ve semptomları arttırıcı el ve el bileği hareketlerinden kaçınması önerilir. Mümkünse titreşimli aletlerin kullanılmaması önemlidir. Ergonomik düzenlemeler (Ör. Bilgisayar kullananlarda el bileğini rahatlatabilecek destekler) tavsiye edilebilir ancak faydası tartışmalıdır.^[84]

2. Cerrahi olmayan tedavi yöntemleri

Splintler: Nötral pozisyondaki splintler 20°ekstansiyon pozisyonuna göre daha üstündür.^[98] Kullanan hastaların >%80'i günler içinde semptomlarda azalma olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca splint ile duyuşal latansta azalma görölmektedir bu durum KTS seyrinde altta yatan hastalığı da olumlu şekilde etkileyebilir. Uzun süreli kullanıla ilgili veri yoktur ve hasta uyumu zayıftır. Tüm gün kullanım ile istatistiksel anlamlı şekilde sinir iletim çalışmalarında düzelme görölmüş ancak semptomlarda farklılık izlenmemiştir.^[98]

İlaçlar: NSAİ ilaçlar, piridoksin, diüretik ve kısa süreli oral steroidin 4 kollu 4 haftalık randomize kontrollü bir çalışmasında sadece oral steroidle (20 mg/gün 2 hafta ardından 10 mg/gün 2 hafta) semptomlarda kısmi iyileşme saptanmış diğer kollarda plaseboya göre üstünlük belirlenememiştir.^[100] Oral steroidin kısa dönemde toksik etkisi görülmezken kilo alımı, hipertansiyon ve hiperglisemi bazı hastalarda gözlenmiştir.^[82] Bu çalışma dışında NSAİ ilaçları içeren kısa süreli çalışma bulunmamaktadır. En sık kullanılan NSAİ ilaçlardan birisi İbuprofen 2-3x800 mg/gün 1 hafta-10 gün sürelidir.^[101] Gabapentinin kullanıldığı bir çalışma halen devam etmektedir.^[99]

Lokal kortikosteroid tedavisi: Aktivite modifikasyonu ve splinte rağmen semptomları devam eden hastalarda gündeme gelebilir.^[82] 25-gauge iğne ile el bileğinde distal çizginin proksimalinde palmaris longus tendonunun ulnar kenarının yanından 30°açı ile girilir. Önce bir miktar lidokain (toplam 1 mL % 1'lik lidokain) verilir, parestezi yoksa kalan lidokain ve ardından depo kortikosteroid enjekte edilir.^[82] Kortikosteroid + lidokain enjeksiyonu yalnız başına lidokainden daha etkilidir. Yüzde 75 hastada semptomları azaltır ve median sinir iletiminde düzelme görülür ancak 1 yıl içinde semptomlar tekrarlayabilir. Enfeksiyon, tendon ruptürü ve median sinir hasarı komplikasyonları oluşturmaktadır ve enjeksiyon tekrarını kısıtlamaktadır.

Alternatif tedavi yöntemleri: Lazer akupunktur, ultrasound, yoga, sinir ve tendon kayma egzersizleri muhtemelen etkili ancak hangi düzeyde olduğu ek çalışmalarla desteklenmesi gereken alternatif yöntemlerdir.^[98] Şiropraktik tedavi ve magnet tedavisi etkinliği muhtemelen olmayan diğer tedavi yöntemlerindedir.^[98]

3. Cerrahi Yöntemler

Genel olarak yapılan karpal tüneli gevşetme cerrahisidir. Sürekli uyuşma, bir yıldan uzun süreli semptomlar, sensibilitate kaybı, tenar atrofi veya güçsüzlük alarm semptom ve bulgularını oluşturmaktadır. Bu bulgular aksonal kaybı düşündürür, erken dönemde cerrahi planlanmalıdır.^[82] Açık cerrahide 5-6 cm'lik bir insizyon açılırken, endoskopik cerrahide 1 veya 2 portaldan işlem yapılmaktadır. Ancak endoskopik cerrahi ile daha fazla median sinir hasarı görülmektedir. Mini açık cerrahide ise 2-2.5 cm insizyon yapılmaktadır. Ancak her 3 yöntemi etkinlik ve yan etki açısından karşılaştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Cerrahi sonrası >%70 hastada

tamamen veya oldukça olumlu sonuçlar alınmaktadır. Literatürdeki cerrahi yapılan vakalar toplandığında 32.936 operasyonda %75 başarı oranı bulunmuştur.^[99] Yüzde 70-90 hastada noktürnal ağrı tamamen kesilmektedir. Cerrahi sonrası semptomlar erken dönemde azalırken el gücünün preoperatif döneme erişmesi bazen ayları bulmaktadır. Açık cerrahi sonrası skarın duyarlılığı 1 yıl sürebilir. Başarısız cerrahilerin bazılarında polinöropati, radikülopati, siringomiyeli gibi tanılar konulmuştur.^[99] Cerrahi öncesi ve sonrası yanıtın değerlendirilmesinde Boston KTS anketleri kullanılabilir.

Amerikan Ortopedi Akademisinin El bileği ağrısına yönelik önerileri

KTS şüphesi olan hastalara 2-6 hafta süreli aktivite modifikasyonu + splint + NSAİ ilaç önerilmeli;

bu tedaviler etkisizse

veya tenar kas atrofisi veya güçsüzlüğü varsa

enjeksiyon veya cerrahi için uzmanına yönlendirilmesi şeklindedir.^[82]

Amerikan Nöroloji Akademisi KTS tedavi kılavuzunda ilk tedavi konservatif non-cerrahi yöntemleridir.^[102]

Seçilmiş olmayan KTS hastalarına uygulanan çeşitli tedaviler ve bunlara ait prognozlar Tablo 2.2.2’de gösterilmektedir.^[99]

Tablo 2.2.2 Seçilmiş olmayan KTS hastalarına uygulanan çeşitli tedavilere ait prognozlar

Tedavi	Tamamen kür veya sadece çok hafif semptomlar	Hafif düzelme veya değişiklik yok	Daha kötü
Cerrahi	%75	%17	%8
Lokal steroid enjeksiyonu	%70 ancak 1 yıl içinde %50 relaps	%30	<%0.1
Splint	%30	%70	%0
Hiçbir müdahale yok	%20	%40	%40

2.3. ROMATOİD ARTRİT VE KARPAL TÜNEL SENDROMU

Romatoid artrit en sık KTS nedenlerinden biridir. Üç bin kişilik bir KTS prevalans çalışmasında, genel populasyonda KTS prevalansı %2.7 bulunmuş ve KTS'si doğrulanan hastaların %4.5'inde RA (+) saptanmıştır. Bu oran normal populasyon RA prevalansının 6 katına denk gelmektedir.^[85]

Öte yandan KTS, RA'nın en sık görülen ekstraartiküler bulgularındandır. Ünitimizden yapılan RA hastalarında eksRA bulguları araştıran çalışmada EMG ile KTS tanısı alan hastaların oranı %2.7 bulunmuştur.^[103] Türkiye'den 33 RA hastasıyla yapılan çalışmada 2 hastada (%6) KTS bulunmuştur.^[104] İspanyadan yapılan eksRA bulguların prevalans çalışmasında KTS tanısı için

- semptomlara (median sinir trasesinde parestezi, ağrı ve güçsüzlük) ek olarak bir pozitif bulgu (Phallen veya Tinel testi)
- veya EMG tanısı
- veya önceki KTS ted veya cerrahi öyküsü alınmış ve oran %10.7 (7.8-13.6) olarak bulunmuştur.^[105]

Yeni yayınlanan RA hastalarında nöropatinin araştırıldığı elektrofizyolojik çalışmada hastalardaki KTS oranı %10.1 olarak bulunmuştur.^[106] Bu çalışmada nöropatilerle hastalık aktivitesi, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar ve HAQ skoru arasında ilişki bulunamamıştır.

Karpal tünel sendromu tanısında ultrasonografi son yıllarda sık olarak kullanılmaktadır. Ayrıca artriti olan hastalarda US ile median sinir kesitsel alanının arttığı gösterilmiştir.^[107] Aynı grup tarafından karpal tünel sendromu semptom ve bulguları olmayan RA hastalarının median sinir alanının normal populasyona benzer olduğu da saptanmıştır.^[108] Ancak % 10 hastanın kesit alanının hafif KTS kesit alanı sınırları içinde olması nedeniyle RA'da KTS semptom ve bulguları olan hastalarda kesit alanı $>13 \text{ mm}^2$ ise KTS ile uyumlu olacağı; $10-13 \text{ mm}^2$ arasında ise sinir iletim çalışması yapılması önerilmiştir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı. Mayıs 2008- Kasım 2008 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Ünitesinde takip edilen veya ilk defa görülen 1987 Romatoid artrit tanı kriterlerini (Tablo 2.1.8) karşılayan hastalara çalışmanın niteliği anlatıldı ve imzalı onam veren ardışık 100 hasta (78 kadın,22 erkek) çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak İç Hastalıkları ABD personeli olmayan 45 hastane personeli ve yakını (Kadın/Erkek: 34/11) değerlendirildi.

3.2. KULLANILAN GEREÇ VE YÖNTEM

Romatoid artrit hastalarının değerlendirilmesinde hastaların hastalık süresi, sigara kullanımı, aldığı tedaviler ile değerlendirilmesi sırasında takip eden hekimlerce istenen tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), RF, Anti CCP antikoru, açlık kan şekeri, serum kreatinin düzeyi ayrıntılı olarak kaydedildi. Genel değerlendirmede temel demografik bilgilerin yanı sıra her iki hasta ve kontrol grubu sekonder karpal tünel sendromu nedenleri (Diyabetes Mellitus (DM), önceki tiroid hastalığı veya almakta olduğu tiroid replasman tedavisi) ve olası eşlik eden hastalıklar ve aldıkları özel tedavi, sigara ve paket-yıl olarak maruziyet ve boy-kilo indeksi açısından sorgulandı.

Hasta ve kontrol grubunda kişiler, Romatoloji polikliniğinde değerlendirilme sırasında medyan sinir trasesinde parestezi, ağrı veya güçsüzlük, el bileğinde kırık, enjeksiyon veya geçirilmiş cerrahi açısından değerlendirildi. Her iki gruba aşağıdaki testler ve anketler (deneyimli hemşire yardımıyla) uygulandı:

1. Phalen testi
2. Tinel testi
3. KTS semptomları için global değerlendirme, vizüel analog skala VAS (0-100 mm)
4. Katz el diyagramı
5. Boston karpal tünel sendromu anketi
6. RA hastalarına sağlık değerlendirme anketi (HAQ-DI)

7. RA hastalarına RA hasta global değerlendirmesi VAS (VAS 0-100 mm)
8. Yüksek frekanslı Ultrasonografi (US)
9. Elektromiyografi (KTS semptomu olan ve median sinir kesit alanının 10-13 mm² arasındaki hastalara)

Her birey sağ ve sol el-el bileğiyle ilgili olarak 2 anket doldurdu ve her bireyin her iki el bileğinin ultrasonografisi yapıldı.

Karpal tünel sendromu tanısı için

- **Semptomatoloji + US ile median sinir kesit alanı ≥ 13 mm²**
- **veya daha önceki EMG'sinde KTS (+) liği**
- **veya KTS nedeniyle cerrahi geğirme**

kriter olarak alındı.

ULTRASONOGRAFİK DEğERLENDİRME

Tüm US ölçümleri hastaların klinik tanısı açısından kör romatolog (ÖK) tarafından yapıldı. Değişken problu (6-18 Mhz Esaote Mylab 70, Italya) ultrasonografi cihazı kullanıldı, *intra observer* varyabilitenin değerlendirilmesi için her 10. hasta aynı romatolog tarafından ertesi gün yeniden değerlendirildi. Hastalar yüzleri doktora bakacak şekilde sandalyede rahat biçimde oturtuldu, kolları yatağın üzerinde parmaklar yarı fleksiyon durumunda ultrasonografi yapıldı. El bileğinin ultrasonografisinin ardından medyan sinir ve komşu tendonlar ile karpal tüneldeki yapılar longitudünel ve transvers ekseninde değerlendirildi. Sonra pisiform kemik düzeyinde medyan sinirin alanı, sinirin hemen sınırında bulunan hiperekojenitenin belirlenmesiyle (ultrasonografi cihazındaki program aracılığıyla) hesaplandı. Her değerlendirme için 3 ölçüm alındı ve bu değerlerin ortalaması ileri analiz için kullanıldı. Ardından KTS şiddeti belirlendi (<10.0 mm²: normal, 10.0-13.0 mm² hafif, 13.0-15.0 mm²: orta, ≥ 15 mm²: şiddetli).^[92]

ELEKTROMİYOGRAFİ

Median ve ulnar sinire yönelik duyuşal ve motor sinir ileti çalışması, standart teknikler kullanılarak uygulandı (Nihon Kohden 4 ME 8 elektrot girişli 4 kayıt kanallı cihaz ile).^[102] Kayıtlar için yüzey elektrotlar kullanıldı. İncelemeler oda

ısısında yapıldı. Median sinir duysal yanıtı, amplitüdü, latansı, ileti hızı avuç içi ve 2. parmaktan ortodromik yolla kayıtlama yapılarak elde edildi. Median sinir motor yanıt, amplitüdü, latansı, ileti hızı Abdüktör pollicis brevis kasına yerleştirilen yüzeyel elektrod aracılı olarak bilekten ve ulnar oluktan uyarım yolu ile elde edildi.

Sinir iletim çalışmalarında 2. parmak ve avuç içi-bilek segmentlerinde median duysal iletim hızının patolojik yavaşlama göstermesi, 2.parmak duysal yanıt amplitüdünün 10 μ V'un, avuç içi duysal amplitüdün 35 μ V'un altında olması, median sinir motor iletim hızının önkol segmentinde normal olduğu halde, bilek ile tenar kaslar arasındaki distal motor iletim zamanının patolojik uzama göstermesi KTS değerlendirilmesinde esas alındı.

Median sinir duyu iletiminde 2.parmak ve avuç içi bilek segmentlerinde ileti hızında yavaşlama ve/veya duysal amplitüde düşme hafif; duysal ileti hızında yavaşlama ve motor iletimde distal latensta uzama orta; duysal iletimde amplitüd elde edilememesi ve motor iletimde distal latensta uzama ağır; duysal ve motor iletimde yanıt elde edilememesi çok ağır derecede KTS olarak nitelendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Veriler 'SPSS 11.0 for Windows' SPSS 11.0 ile analiz edildi. Romatoid artrit hastalarındaki KTS sıklığı, kontrol grubundaki KTS sıklığı ile karşılaştırıldı. Ayrıca KTS'nin etyolojisindeki olası el bileği patolojilerinin sıklığı belirlendi. Medyan sinir çapı ile hastanın yaşı, RA hastalık süresi, KTS semptomların süresi arasında korelasyon araştırıldı. KTS'si olan ve olmayan RA hastaları arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullanılan tedavi açısından farklılıklar incelendi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki nümerik verilerin karşılaştırmaları bağımsız örneklerde t-testi ve Mann-Whitney U-testi ile, nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ve Sperman korelasyon testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p \leq 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Romatoid artrit hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Mayıs-Kasım 2008 tarihleri arasında Hacettepe ÜTF Romatoloji polikliniğinde görülen ve ACR kriterlerine göre RA tanısı ile takip edilen veya yeni tanı almış 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 78'i kadın (%78), 22'si (%22) erkek, ortalama yaşı 50.9 ± 12.6 (24-76 yaş arası) ve ortalama hastalık süresi 96.6 ± 80.3 aydı (Tablo 4.1.1). Demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1.1'de yer almaktadır. Hastaların %10'unun ikinci bir romatolojik hastalığı, %11'inin romatoid nodülü, %10'unun akciğer patolojisi vardı.

Tablo 4.1.1. RA hastalarının demografik ve klinik özellikleri, (n=100)

Yaş, yıl (ortalama\pmSD)	50.9 \pm 12.6
Hastalık süresi, ay	96.6 \pm 80.3
0-2 yıl, %	18
2-10 yıl, %	48
>10 yıl, %	34
Cinsiyet, (Kadın/erkek)	78/22
Diabet mellitus varlığı, %	11
Tedavi altında hipotiroidi, %	16
Tedavi altında hipertiroidi, %	1
Romatoid nodül,%	11
Eşlik eden romatolojik hastalıklar	
Sjögren sendromu, %	5
Kuru göz,%	2
SLE,%	2
AS, %	1
FMF, %	1
Behçet hastalığı, %	1
Kahve kullanımı, %	9
Akciğer patolojisi	10
Bronşektazi,%	2
Küçük hava yolu hastalığı, %	2
İnterstisyel Akciğer hastalığı,%	6
Sigara kullanımı, %	31
Halen kullanan,%	20
Bırakmış, %	11
Böbrek patolojisi, %	2
Proteinuri, %	1
Böbrek yetmezliği, %	1

Yüzde 61 hasta RF, % 69 hasta anti CCP (+) idi, %15 hastada her ikisi negatifti. Hastalık aktivitesi değerlendirildiğinde %62 hasta, DAS 28 skoruna göre orta dereceli veya aktif hastalık aktivitesine sahipti (Tablo 4.1.2). El bileklerinin %32'sinde muayenede artrit, %65'inde US'de gri skalada eklem aralığında genişleme ve %27.5'inde Doppler sinyal artışı, %17.5'inde fleksör tenosinovit, %21'sinde ekstensör tenosinovit saptandı. Ortalama HAQ-DI skoru 1.25 ± 0.84 olarak bulundu.

Tablo 4.1.2. RA hastalarının hastalık aktivitesi ve hasarıyla ilişkili bulgular (n=100)

Özellikler	
Duyarlı eklem sayısı	2 (0-11)
Şiş eklem sayısı	1 (0-8)
RA hasta global*	39.2 ± 19.5
ESH, mm/sa	17 (2-86)
CRP, mg/dL	0.7 (0.1-17.6)
Romatoid faktör (RF) pozitifliği,** %	%57'sinde (+)
Anti-CCP antikör pozitifliği,**%	%62.7
DAS 28 skoru,	3.56 ± 1.15
Remisyon (<2.6), %	23
Hafif aktif (2.6-3.2), %	15
Orta Aktif (3.2-5.1), %	52
Aktif (≥5.1), %	10
Tam kan sayımı	
Lökosit,/mm³	7400 ± 2700
Hemoglobin, g/dL	12.9 ± 1.5
Hematokrit,%	37.7 ± 4.0
Trombosit, 1000/mm³	284 ± 79
HAQ-DI skoru	1.25 ± 0.84
Muayenede el bileğinde artrit, n(%)	64 (%32)
US ile el bileği eklem aralığında genişleme	
0(normal)	70 (%35)
1 (hafif)	85 (%42.5)
2 (orta)	31 (%15.5)
3 (ileri)	14 (%7)
El bileğinde Doppler sinyal artışı	
0 (Doppler sinyali yok)	145 (%72.5)
1 (hafif)	41 (%21.5)
2 (orta)	11 (%5.5)
3 (ileri) (0-3)	3 (%1.5)
Fleksör tenosinovit	35/200 (%17.5)
Ekstensör tenosinovit	42/200 (%21)

*Değerler ortalama±SD veya median (minimum maksimum) şeklinde verilmiştir, *:çalışılan hastalardaki sonuçlar, *: Vizüel analog skala (0-100 mm), ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, CCP: Siklik sitrüline peptid, DAS 28: Hastalık aktivite skoru, HAQ-DI: Sağlık değerlendirme anketi*

Hastaların tümü kombine DMARD tedavisi kullanmaktaydı. Yüzde 15 hasta anti TNF α ajan + DMARD tedavisine devam ediyordu. Hastaların kullanmakta olduğu ortalama metil prednizolon dozu 1.43 ± 1.36 mg, idi. Yüzde 63 hasta bifosfonat veya stronsiyum, %59 hasta kalsiyum ve D vitamini almaktaydı. (Tablo 4.1.3).

Tablo 4.1.3. RA hastalarının tedavi protokolleri, halen almakta olduğu ilaçlar, kullanmakta olan hasta sayısı ve ortalama dozları

İlacın adı	Kullanmakta olan hasta sayısı (n=98)	Doz
Tedavi protokolü		
Monoterapi	0	
İkili kombine	15	
Üçlü kombine	57	
Dörtlü kombine	11	
Anti-TNF +DMARD komb.	15	
Metotreksat, mg/hafta	75	12.1 ± 3.44
Sülfasalazin, mg/gün	56	1990 ± 670
Hidroksiklorokin, mg/gün	84	292 ± 102
Leflünomid, mg/gün	49	23.0 ± 6.8
Azatiopürin, mg/gün	5	$90.0 \pm$
Günlük steroid dozu,*	79	1.43 ± 1.36
Anti TNF ilaç, %	15	
İnfliksımab, %	5	
Etanersept, %	3	
Adalimumab, %	7	
Bifosfonat, %	60	
Alendronat, %	26	
Risedronat, %	33	
Etidronat, %	1	
Stronsiyum ranelat, %	3	
Kalsiyum + D vitamini, %	59	

*Metilprednizolon eşdeğeri, Kombine tedaviler (hidroksiklorokin, metotreksat, sülfasalazin, leflünomid, azatiopürin)'den oluşmaktadır.

4.2. Romatoid artrit hastalarında karpal tünel sendromu

Toplam 100 RA hastasının 200 el bileği değerlendirildi. Hastaların %17'sinde KTS saptandı. El bileklerinin 170'inde (%85) KTS yokken 30'unda (%15) KTS (+) vardı [12'sinde hafif (%6), 10'unda orta (%5), 8'inde ağır (%4) KTS]. On iki hastanın bilateral KTS'si vardı. Dokuz hastanın (%9) 14 el bileğinde (%7) çalışma öncesi KTS pozitifken; toplam 9 el bileğinde önceden girişim (4 enjeksiyon, 5 cerrahi)

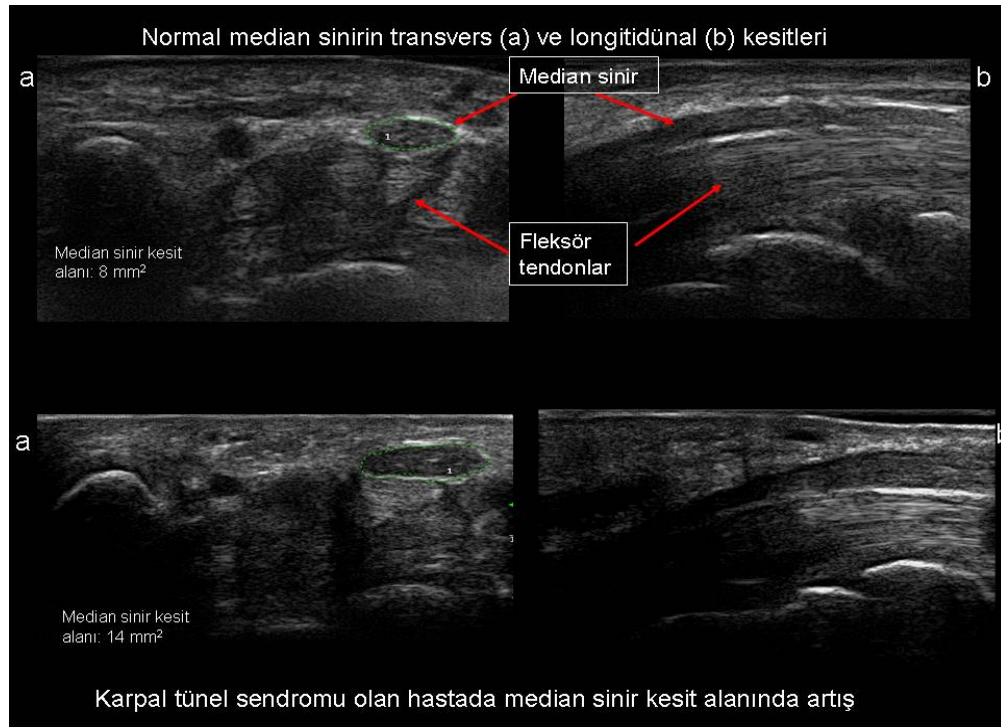
yapılmıştı. El bileği ve median sinirin ultrasonografisinde 19 median sinirde (%9.5) anormallik bulundu. Bunların 15(%7.5)'inde bifid median sinir, 4 (%2)'sinde ise persistan median arter vardı.

KTS'si olan RA hastalarında **yaş, DM sıklığı, hastalık süresi, HAQ-DI skoru, KTS global değerlendirme, median sinir kesit alanı, Boston semptom şiddeti ve fonksiyon skoru** KTS'si olmayanlara göre belirgin şekilde yüksek bulundu (Tablo 4.2.1) Diyabeti olan 11 hastanın 6'sında (%54.5), guatrı olan 16 hastanın 3'ünde, DM ve/veya guatrı olan 20 hastanın 7'sinde KTS bulundu. Guatr, sigara kullanımı, romatoid nodül, interstisyel akciğer hastalığı, akut faz yanıtı, DAS 28 skoru ve boy kilo indeksi açısından gruplar arası fark görülmedi.

KTS saptanan el bileklerinde saptanmayan el bileklerine göre US ile el bileği eklem aralığında genişleme, Doppler skoru, fleksör ve ekstensör tenosinovit pozitiflikleri açısından artış saptanmadı ($p>0.05$).

Karpal tüneldeki kompresyona ikincil olarak median sinir kesit alanının KTS tanısında kullanılması nedeniyle median sinir kesit alanının demografik veriler ve hastalık aktivite belirteçleriyle korelasyon analizinde yaşla ($r^2=0.233$, $p=0.02$) ve boy-kilo indeksi ($r^2=0.220$, $p=0.028$) ile korelasyon gösterdiği saptandı.

Şekil. 4.2.1. KTS saptanmayan ve saptanan el bileklerine ait US görüntüleri



Tablo 4.2.1. KTS saptanan ve saptanmayan RA hastalarının demografik ve hastalık aktivite özelliklerinin karşılaştırılması

	KTS (+) hastalar (n=17)	KTS (-) hastalar (n=83)	
Yaş, yıl	57 (36-73)	50 (24-76)	0.041
Cinsiyet, (Kadın/erkek)	13/4	65/18	AD
Diabet mellitus (+), n(%)	6 (%35.3)	5 (%6.0)	<0.001
Guatr varlığı, n(%)	3 (%17.6)	13 (%15.7)	AD
Hastalık süresi, ay	108 (12-396)	72 (6-360)	0.036
Boy kilo indeksi, kg/m²	28.6 (20.4-42.9)	26.2 (16.2-40.8)	AD
Duyarlı eklem sayısı	2 (0-11)	2 (0-10)	AD
Şiş eklem sayısı	1 (0-8)	1 (0-8)	AD
RA global	40 (20-80)	40 (0-90)	AD
DAS 28 skoru	3,61 (2.03- 5.20)	3.41 (0.63-6.26)	AD
HAQ-DI skoru	1.93 (0.75-2.87)	1.125 (0-2.75)	0.013
ESH, mm/sa	16.5 (6-42)	19 (2-86)	AD
CRP, mg/dL	0.65 (0.11-1.50)	0.76 (0.1-17.6)	AD
Tam kan sayımı			AD
Lökosit, /mm³	7000 (4600-11600)	7000 (2800—21500)	
Hemoglobin, g/dL	13.2 (9.2-15.8)	12.5 (8.7-16.4)	
Hematokrit, %	39.1 (29.3-46.5)	37.2 (25.3-46.4)	
Trombosit, 10³/mm³	268 (183-513)	274 (109-515)	
KTS global	52 (1-97)	25 (0-91)	0.001
KTS semptom süresi, ay	42 (0-120)	40 (0-180)	AD
Median sinir alanı, mm²	13.0 (9.0-15.3)	9 (6.0-12.0)	<0.001
El bileği aralığı*	1 (0-3)	1 (0-3)	AD
El bileği Doppler skoru*	0 (0-2)	0 (0-3)	AD
Fleksör tenosinovit	8/30 (%26.7)	27/170 (%15.8)	AD
Ekstensör tenosinovit	8/30 (%26.7)	34/170 (%20)	AD
Boston semptom skoru	2.81 (1.18-4.17)	2.0 (1.0-4.01)	0.01
Boston fonksiyon skoru	3.37 (1.37-5.0)	2.25 (1.0-5.0)	0.008

*Değerler median (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir, AD:Anlamli değil, Global değerlendirme:0-100 mm vizüel analog skala, HAQ-DI: Hastalık değerlendirme anketi, *: 0:normal, 1: hafif, 2:orta, 3:ileri derecede genişleme/veya sinyal artışı, Boston skorları 1-5*

4.3. Romatoid artrit hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Romatoid artrit hastalarının sonuçları 45 (Kadın/Erkek: 34/11) kişiden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldı. RA hastaları ile kontroller arasında **yaş, cinsiyet, DM (+)'liği ve guatr açısından fark olmamasına rağmen KTS sıklığı, kontrol grubundan belirgin şekilde yüksek bulundu (p=0.038)**. Median sinir kesit alanı

ortalamaları benzerdi. **Boston semptom şiddeti ve fonksiyon skorları RA grubunda anlamlı şekilde artmış** bulundu.

Tablo 4.3.1. Romatoid artrit hastaları ve kontrollerin KTS risk faktörleri ve bulgularının karşılaştırılması

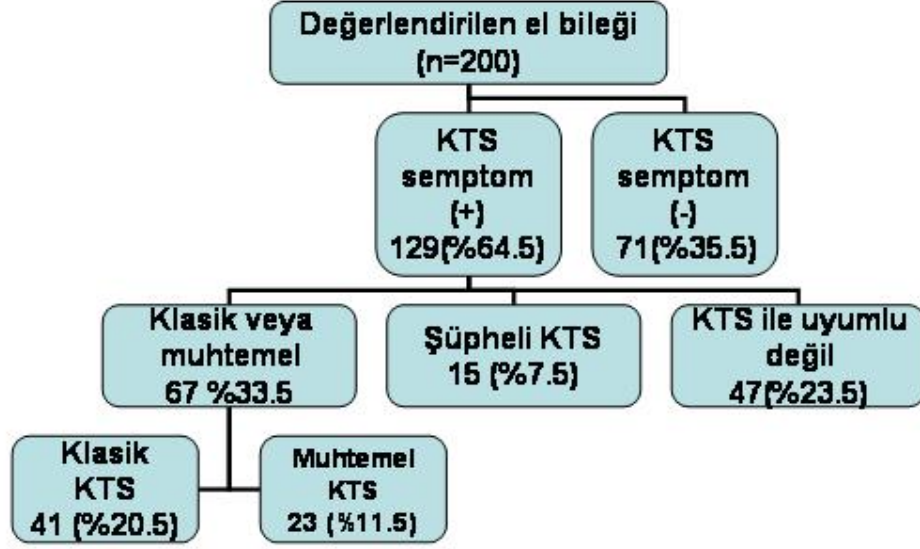
	RA hastaları (n=100)	Kontrol grubu (n=45)	p
Yaş, yıl	50.9 ± 12.6	46.7 ± 12.6	AD
Cinsiyet, (Kadın/erkek)	78/22	34/11	AD
Diabet mellitus (+), n(%)	11 (%11)	5 (%11.1)	AD
Guatr, n(%)	16 (%16)	4 (%8.8)	AD
KTS (+), n (%)	17 (%17)	2 (%4.4)	0.038
Hafif KTS,	12 el bileği	0 el bileği	
Orta KTS,	10 el bileği	2 el bileği	
Ağır KTS,	8 el bileği	0 el bileği	
Boy-kilo indeksi, kg/m²	26,65±5,25	27,41±4,66	AD
KTS global	31,64 ±27,4	23.48 ±28.67	AD
KTS semptom süresi,ay	55.53±43.50	37.57±52.60	AD
Median sinir alanı, mm²	9.72± 2.18	9.51±1.6	AD
Boston semptom skoru	2.19±0.92	1.51±0.72	<0.001
Boston fonksiyon skoru	2.55±1.23	1.48±0.84	<0.001

Değerler ortalama±SD şeklinde verilmiştir, AD:Anlamlı değil, Global değerlendirme:0-100 mm vizüel analog skala

4.4. Romatoid artrit hastalarında karpal tünel sendromunun değerlendirilmesinde kullanılan testler ve tanısal özellikleri

Hastalara önce KTS semptomları soruldu, ardından Katz el diagramını doldurması istendi. Daha sonra Boston anketi uygulandı. Buna göre değerlendirilen toplam 200 el bileğinin 129'unda (%64.5) KTS semptomu vardı (Şekil 4.4.1). El bileklerinin % 33.5'inde Katz el diagramına göre klasik veya muhtemel KTS ile uyumlu idi. Katz el diagramına göre klasik veya muhtemel olarak değerlendirmenin sensitivitesi %100 spesifitesi %77.6 olarak bulunmuştur (Tablo 4.4.1). Buna karşın KTS tanısında kullanılan Tinel ve Phallen testinin sensitivitesi ve spesifitesi Katz el diagramından düşük saptanmıştır. Ultrasonografi ile median sinir kesit alanı ölçümünün intraobserver varyabilitesi kappa skoru=0.94 idi.

Şekil 4.4.1. RA hastaları el bileklerinin Katz el diagramına göre dağılımı



Tablo 4.4.1. KTS tanısında kullanılan testlerin sensitivite ve spesifite

	Sensitivite	Spesifite
Katz el diagramı (klasik veya muhtemel)	%100	%77.6
Tinel testi	%60.0	%67.4
Phallen testi	%66.7	%71.2

4.5. Median sinir kesit alanına göre EMG önerilen RA hastalarının değerlendirilmesi

Median sinir kesit alanı 10-13 mm² arasında olan 20 hastanın 31 el bileğine EMG yapıldı. Sekiz hastanın 12 (%38.7) el bileğinde KTS saptandı. KTS saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yaş, RA hastalık süresi, DAS 28 skoru, akut faz yanıtı, HAQ-DI skoru, boy kilo indeksi, KTS semptom süresi, median sinir kesit alanı açısından farklılık bulunmazken, **Boston semptom şiddeti ve fonksiyon skoru** KTS'si olan grupta belirgin şekilde yüksek bulundu [sırasıyla 3.05 (1.90-4.27) vs. 1.55 (1.0-2.90), p=0.002; 3.25 (1.73-3.82) vs. 1.12 (1.0-2.10), p=0.008].

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda RA hastalarında KTS sıklığı %17 olarak saptandı. Bu hastaların %12'sinde KTS bilateraldi ve %9 hasta çalışma öncesi KTS tanısı almıştı. Bu sonuçlar RA'da önceki çalışmalarda saptanan KTS sıklığından yüksek bulunmuştur. Carmona ve arkadaşlarının RA hastalarındaki prevalans çalışmasında KTS tanısı için objektif bir test kullanılmamış; KTS semptomatolojisine Phallen ve/veya Tinel testi pozitifliği ile önceden EMG ile tanı konulmuş veya girişim yapılmış olması alınmış ve sıklık %10.7 saptanmıştır.^[105] RA hastalarında EMG ile nöropatinin araştırıldığı çalışmalarda ise KTS sıklığı %10.1 ve %12.5 olarak bulunmuştur.^[106, 109] Ancak maliyet, erişilebilme ve kısmen invazif olması EMG'nin kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca KTS'nin tanısında EMG en geçerli yöntem olmasına rağmen EMG negatif KTS'lerde US'nin kullanılabilirliği gösterilmiştir.^[110] Bu nedenle çalışmamızda daha fazla KTS sıklığı saptanmış olabilir.

Yüksek frekanslı US son yıllarda günlük romatoloji pratiğinde kullanılmaya başlanmıştır. Cihazın bulunduğu merkezlerde kolay erişilebilir, ucuz, tekrarlanabilir ve non invazif olması kullanılabilirliğini arttırmaktadır.^[40] US ile hem karpal tüneldeki yapılar hem de median sinir değerlendirilebilmektedir.^[93] Ek olarak karpal tüneldeki kompresyona ikincil olarak median sinirin proksimalinde genişlemesi ve median sinir kesit alanı ölçümlerinin standardize edilmesinin ardından US'nin KTS tanısında %89 sensitif ve %83 spesifik olduğu gösterilmiştir.^[96] Karpal tünelin girişindeki median sinir kesit alanına göre KTS şiddetinin belirlenmesine yönelik algoritma önerilmiştir.^[92] Ultrasonografi ile EMG'nin birlikte kullanıldığı ve semptom şiddeti ve fonksiyon durumunu en iyi şekilde gösteren testin sinir ileti çalışmaları olduğu; diğer taraftan US'in idiopatik KTS tanısında yardımcı olabileceği vurgulanmıştır.^[111]

Artriti ve KTS'si olan hastalarda da median sinir kesit alanının arttığı gösterilmiştir.^[108] Ardından KTS semptomu olmayan RA hastalarının median sinir kesit alanının sağlıklı kontrollerle benzer olduğu ancak %10 hastada hafif KTS değerleri ile çakışabileceği bulunmuş ve bu nedenle ölçümü 10.0-13.0 mm² arasındaki hastaların EMG ile değerlendirilmesi önerilmiştir.^[107] Çalışmamız RA hastalarında KTS'nin tanısında US'nin kullanıldığı ilk çalışmadır.

Yüksek frekanslı US'nin romatolojide en önemli kullanım alanlarından biri romatoid artritir. Eklem aralığında sinovyal sıvı ve hipertrofiye bağlı genişleme, Doppler US ile bu bölgedeki kan akımı artışı ile erozyonların erken saptanması RA'da önemli kullanım alanı oluşturmuştur.^[93] Ayrıca yeni tedavilerin geliştirilmesinde tedavi yanıtının monitorizasyonunda da kullanılmaktadır. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin KTS gelişimindeki etkisini belirleyebilmek için hastaların el bilekleri eklem aralığında genişleme ve bu bölgedeki kan akımı artış power Doppler ile araştırıldı. Karpal tüneldeki patolojilerin de KTS gelişiminde rolü olabileceği için US ile olası fleksör tenosinovit, aksesuar kas ve persistan median arter açısından da değerlendirildi. Ancak KTS'si olan ve olmayan hastalar arasında gerek el bileği artrit bulguları gerekse de karpal tünel patolojileri açısından farklılık saptanmadı.

Romatoid artrit hastaları şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, hasta global hastalık aktivitesi, DAS 28 skoru ve akut faz yanıtı gibi hastalık aktivite belirteçleri ile hastalık hasarı (HAQ skoru) açısından değerlendirildi. KTS'si olan ve olmayan hastalar arasında hastalık aktivite parametrelerinde farklılık izlenmezken KTS'si olan grupta HAQ skoru ve hastalık süresi belirgin şekilde yüksek bulundu ($p=0.013$). Agarwal ve arkadaşlarının RA hastalarında EMG ile nöropatiyi araştırdıkları çalışmada hastalık aktivitesi ve süresine ek olarak HAQ skoru arasında da ilişki bulunamamıştır.^[106] Bu farklılığın bizim çalışmamızdaki hastaların daha uzun hastalık süresine sahip olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Romatoid artrit akut faz yanıtı ve hastalık aktivite bulgularının belirli bir zamandaki hastalık durumunu yansıtmaktadır. KTS varlığı ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmaması ve KTS'si olan grubun daha uzun hastalık süresi ve daha kötü fonksiyonel kapasitesi olması, KTS'nin kronik sürecin sonucu geliştiğini düşündürmektedir.

Romatoid artrit hastaları hastane personeli yakınlarından oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş, boy kilo indeksi, diabetes mellitus, tedavi altındaki hipotiroidizm gibi KTS risk faktörleri açısından gruplar arasında fark olmamasına rağmen RA grubunda KTS sıklığı belirgin şekilde yüksek bulundu (%17 vs. %4.5, $p=0.036$). Alt grup analizinde 11 DM (+) olan RA hastasının 6'sında (%54.5) KTS saptandı. Her ne kadar kontrol grubundaki kişi sayısı sınırlı da olsa bu sonuçlar Romatoid artrit hastalarında KTS sıklığının normal popülasyondan belirgin şekilde yüksek olduğunu gösterebilir. RA hastalarında ileri yaş, boy kilo indeksi artış ve DM

(+)'liği gibi ek KTS risk faktörleri varlığı durumunda bu hastalar KTS açısından daha yakından izlenmeli ve gereken hastalarda kilo verilmesi ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

Karpal tünel sendromu araştırılmasında ve değerlendirilmesinde EMG ve US dışında çeşitli testler (Tinel ve Phallen testi) ve hasta tarafından doldurulan Katz el diagramı ve Boston karpal tünel sendromu anketi gibi metotlar kullanılmaktadır.^[83, 112] İdiopatik KTS'de bu metotların kullanıldığına dair literatürde yayınlar varken RA gibi inflamatuvar artritteki kullanımına dair bir çalışma bulamadık. Bizim çalışmamızda Katz el diagramına göre klasik veya muhtemel KTS olarak değerlendirmenin sensitivitesi, spesifitesi klasik testler olan Phallen ve Tinel testlerinden belirgin şekilde yüksek bulundu. Boston KTS anketi literatürde sıklıkla tedaviye yanıtın değerlendirildiği çalışmalarda kullanılmıştır. Çalışmamızda Boston anketinin hem semptom şiddeti, hem de fonksiyon skorunun KTS grubunda yüksek bulunmuştur. Maliyetinin olmaması, kolay uygulanabilirliği, hastanın semptomlarının daha iyi tanımlanmasına yardımcı olması, yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeniyle Katz el diagramı RA hastalarında KTS'nin araştırılmasında ilk aşama test olarak kullanılabilir. Boston KTS anketinin hasta tarafından doldurulması nedeniyle sosyokültürel durumun sonuçları etkileyebileceği ve gereken hastalara tecrübeli hemşire, sekreter veya sağlık memurunun yardımcı olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızın bir amacı da US'de median sinir kesit alanı 10-13 mm² olan hastalardaki yaklaşım konusunun araştırılması idi. Literatürün EMG önerdiği bu hasta grubunda EMG ile KTS saptanan hastaların Boston semptom şiddeti ve fonksiyon skorlarının yüksek bulundu. Bu alt grupta Boston KTS anketinin uygulanması sonucu yüksek skorların bulunması hastalarda KTS varlığı hakkında fikir verebilir.

Karpal tünel sendromunun tedavisinde konservatif yaklaşımlar, girişimsel tedavi (enjeksiyon) ve cerrahi ile kompresyonun azaltılması gibi çeşitli tedavi modaliteleri bulunmaktadır.^[99] El bileğine özellikle fleksör tenosinovit gibi durumlarda kortikosteroid enjeksiyonu uygulanmakta olan bir yöntemdir. Çalışmamızda KTS saptanan ve saptanmayan hastalarda el bileği ve karpal tünel US bulguları arasında farklılık olmaması nedeniyle, bu bölgeye enjeksiyon yapılmasından ziyade önce

RA'nın uygun şekilde tedavi edilmesine ilaveten el bilek splinti gibi konservatif önerilerde bulunulması, yeterli süre ve uygun şekilde tedavi sonrası yanıt durumunun Boston KTS anketi ile değerlendirilmesinden sonra gerekli hastalarda cerrahi ile dekompresyon önerilmesi uygun bir yaklaşım olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- RA hastalarında KTS sıklığı normal popülasyona göre anlamlı şekilde artmıştır. Bu durum özellikle KTS'nin ek risk faktörleri varlığında belirgindir. Bu hastalar KTS açısından daha yakından izlenmelidir.
- RA hastalarının KTS açısından değerlendirilmesinde ilk aşamada Katz el diagramı uygulanması; klasik veya muhtemel KTS olarak değerlendirilen hastaların US ile değerlendirilmesi kullanışlı olabilir.
- RA'da KTS varlığı ile hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunmaması ve KTS'si olan grubun daha uzun hastalık süresi ve daha kötü fonksiyonel kapasitesi olması, KTS'nin kronik sürecin sonucu geliştiğini düşündürmektedir.
- Ultrasonografide median sinir kesit alanı $10-13 \text{ mm}^2$ olan hastalarda Boston KTS anketinin uygulanması sonucu yüksek skorların bulunması hastalarda KTS varlığı hakkında fikir verebilir.

REFERANSLAR

1. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2001; 27(2):269-81.
2. Alamanos Y, Voulgari PV ve Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 2006; 36(3):182-8.
3. Lee DM ve Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001;358(9285):903-11.
4. Akar S ve ark. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*, 2004;22(4):416-20.
5. Doran MF ve ark. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum*, 2002; 46(3):625-31.
6. MacGregor AJ ve ark. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*, 2000;43(1):30-7.
7. MacGregor AJ ve Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Classification and epidemiology. *Rheumatology*, Editorler Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, 2008, Cilt:1, sayfa:755-63.
8. Klareskog L ve ark. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006;2(8):425-33.
9. Silman A, Kay A ve Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1992;35(2):152-5.
10. Oliver JE ve Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2006;35(3):169-74.
11. Harle P ve ark. Predictive and potentially predictive factors in early arthritis: a multidisciplinary approach. *Rheumatology (Oxford)*, 2005;44(4):426-33.
12. Padyukov L ve ark. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2004;50(10):3085-92.
13. Klareskog L ve ark. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*, 2006;54(1):38-46.
14. Balandraud N, Roudier J ve Roudier C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 2004;3(5):362-7.
15. Gorman CL ve Cope AP. Immune-mediated pathways in chronic inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008;22(2):221-38.
16. Smolen JS ve ark. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007;370(9602):1861-74.
17. Scott DL ve Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2006;355(7):704-12.
18. Szekanecz Z ve Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2007;19(3):289-95.
19. Cope AP, Schulze-Koops H, ve Aringer M. The central role of T cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007;25(5 Suppl 46):S4-11.

20. Bugatti S ve ark. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 2007;7(2):137-42.
21. Muller-Ladner U ve ark. Mechanisms of disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2005;1(2):102-10.
22. Veale DJ ve Fearon U. Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006;20(5):941-7.
23. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2002;4 (Suppl 3):S81-90.
24. van den Berg WB ve ark. Amplifying elements of arthritis and joint destruction. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66(Suppl 3):iii45-8.
25. van der Woude D ve Huizinga TW. Translating basic research into clinical rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008;22(2):299-310.
26. Brasinger R. Clinical features of rheumatoid arthritis, *Rheumatology*. Editorler Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, 2008, Cilt:1, sayfa:763-771.
27. Brooks PM. Rheumatoid Arthritis: Aetiology and Clinical Features. *Medicine*, 2002;30(9):44-47.
28. Grassi W ve ark. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*, 1998; 27(Suppl 1):S18-24.
29. Arnett FC ve ark. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988;31(3):315-24.
30. Paget SA. The no man's land of undifferentiated inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol*, 2004;31(9):1673-5.
31. Nishimura K ve ark. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2007;146(11):797-808.
32. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, 2002;46(2):328-46.
33. Rindfleisch JA ve Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*, 2005;72(6):1037-47.
34. Gonzalez-Lopez L ve ark. Prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism. *J Rheumatol*, 1999;26(3):540-5.
35. Hazes JM. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Management of extra-articular disease and complications. *Rheumatology*, Editorler Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, 2008, Cilt:1, sayfa:897-914.
36. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ*, 2006; 332(7534):152-5.
37. Learch TJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Imaging in Rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, Editorler Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. Mosby, 2008, Cilt:1, sayfa:793-800.
38. Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003;62(7):597-604.

39. Sommer OJ ve ark. Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. *Radiographics*, 2005; 25(2):381-98.
40. McQueen FM ve Ostergaard M. Established rheumatoid arthritis - new imaging modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007;21(5):841-56.
41. Conaghan P ve ark. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the metacarpophalangeal joints. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 (Suppl 1):i11-21.
42. Ejbjerg B ve ark. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas: the wrist joint. *Ann Rheum Dis*, 2005;64 (Suppl 1): i23-47.
43. Filippucci E ve ark. Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007;25(1): 5-10.
44. Naredo E ve ark. Power doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008;58(8):2248-56.
45. Dougados M, Aletaha D ve van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007;25(5 Suppl 46): S22-9.
46. Scott DL ve Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007;21(5): 943-67.
47. Kucukdeveci AA ve ark. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*, 2004;51(1):14-9.
48. Combe B ve ark. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003;30(11):2344-9.
49. Puolakka K ve ark. Predictors of productivity loss in early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up study. *Ann Rheum Dis*, 2005;64(1):130-3.
50. Lindqvist E ve ark. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003; 62(7): 611-6.
51. Lindqvist E ve ark. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2005;64(2): 196-201.
52. Cohen SB ve ark. Unresolved issues in Identifying and Overcoming Inadequate Response in Rheumatoid Arthritis: Weighing the Evidence. *J Rheumatol*, 2008;(35 Suppl 81): 4-30.
53. Saag KG ve ark. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008;59(6): 762-84.
54. Blom M ve van Riel PL. Management of established rheumatoid arthritis with an emphasis on pharmacotherapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007;21(1): 43-57.
55. Turesson C ve Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2004;16(3): 206-11.
56. Young A ve Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007;21(5): 907-27.

57. Khurana R ve Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*, 2005;12(3): 153-65.
58. Turesson C, Matteson EL. Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa:773-783.
59. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2007; 21(1): 27-42.
60. Combe B ve ark. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2007;66(1): 34-45.
61. Giles JT, Bathon JM. Management of synovitis. *Rheumatology*. Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 887-895.
62. Battistone MJ, Williams HJ. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. *Rheumatology*. Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 449-457.
63. Keystone E, Haraoui B. Disease modifying antirheumatic drugs 4:leflunomide, *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 461-469.
64. Sturrock RD. Disease-modifying anti rheumatic drugs 1: antimalarials and gold. *Rheumatology*. Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 433-436.
65. Wasko MC ve ark. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*, 2007;298(2): 187-93.
66. Capell HA, Madhok R. Disease modifying antirheumatic drugs 2: sulfasalazine. *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 437-447.
67. Furst DE ve ark. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis*, 2007; (66 Suppl 3): iii2-22.
68. Cohen SB ve ark. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*, 2006; 54(9):2793-806.
69. Genovese MC ve ark. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*, 2005; 353(11): 1114-23.
70. Karadağ Ö, Kiraz S. Romatoid Artrit Tedavisi: Kısa Etkili İlaçlar (Nonsteroidal Antiinflamatuvar [NSAİ] İlaçlar ve Steroidler). *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006; 2(25): 46-51.
71. Katz WA ve Rothenberg R. Section 4: treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol*, 2005; 11(2 Suppl): S16-27.
72. Solomon DH ve ark. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*, 2004; 109(17): 2068-73.
73. Wolfe MM, Lichtenstein DR ve Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1999; 340(24): 1888-99.

74. Townsend HB ve Saag KG. Glucocorticoid use in rheumatoid arthritis: benefits, mechanisms, and risks. *Clin Exp Rheumatol*, 2004; 22(5 Suppl 35): S77-82.
75. Kirwan J. Systemic glucocorticoids in rheumatology. *Rheumatology*. Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 385-392.
76. Da Silva JA ve ark. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65(3): 285-93.
77. Conn DL ve Lim SS. New role for an old friend: prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 2003; 15(3): 193-6.
78. Grigor C ve ark. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004; 364(9430): 263-9.
79. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *Curr Opin Neurol*, 2005; 18(5): 581-5.
80. Sternbach G. The carpal tunnel syndrome. *J Emerg Med*, 1999;17(3): 519-23.
81. Aroori S ve Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J*, 2008;77(1): 6-17.
82. Katz JN ve Simmons BP. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med*, 2002; 346(23): 1807-12.
83. D'Arcy CA ve McGee S. The rational clinical examination. Does this patient have carpal tunnel syndrome? *JAMA*, 2000; 283(23): 3110-7.
84. Viera AJ. Management of carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician*, 2003;68(2): 265-72.
85. Atroshi I ve ark. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA*, 1999; 282(2): 153-8.
86. Herbert R, Gerr F ve Dropkin J. Clinical evaluation and management of work-related carpal tunnel syndrome. *Am J Ind Med*, 2000; 37(1): 62-74.
87. Werner RA ve Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol*, 2002;113(9): 1373-81.
88. Levine DW ve ark. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*, 1993; 75(11): 1585-92.
89. Sezgin M ve ark. Assessment of symptom severity and functional status in patients with carpal tunnel syndrome: reliability and functionality of the Turkish version of the Boston Questionnaire. *Disabil Rehabil*, 2006;28(20): 1281-5.
90. Jablecki CK ve ark. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2002;58(11): 1589-92.
91. Ziswiler HR ve ark. Diagnostic value of sonography in patients with suspected carpal tunnel syndrome: a prospective study. *Arthritis Rheum*, 2005; 52(1): 304-11.
92. El Miedany YM, Aty SA ve Ashour S. Ultrasonography versus nerve conduction study in patients with carpal tunnel syndrome: substantive or complementary tests? *Rheumatology (Oxford)*, 2004; 43(7): 887-95.

93. Filippucci E ve ark. Ultrasound imaging for the rheumatologist II. Ultrasonography of the hand and wrist. *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24(2): 118-22.
94. Jarvik JG, Yuen E ve Kliot M. Diagnosis of carpal tunnel syndrome: electrodiagnostic and MR imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am*, 2004; 14(1): 93-102.
95. Jayaraman S ve Naidich TP. The carpal tunnel: ultrasound display of normal imaging anatomy and pathology. *Neuroimaging Clin N Am*, 2004;14(1): 103-13.
96. Wong SM ve ark. Discriminatory sonographic criteria for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum*, 2002; 46(7): 1914-21.
97. Swen WA ve ark. Carpal tunnel sonography by the rheumatologist versus nerve conduction study by the neurologist. *J Rheumatol*, 2001;28(1): 62-9.
98. Goodyear-Smith F ve Arroll B. What can family physicians offer patients with carpal tunnel syndrome other than surgery? A systematic review of nonsurgical management. *Ann Fam Med*, 2004; 2(3): 267-73.
99. Bland JD. Treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*, 2007; 36(2): 167-71.
100. Chang MH ve ark. Oral drug of choice in carpal tunnel syndrome. *Neurology*, 1998; 51(2): 390-3.
101. Wilson JK ve Sevier TL. A review of treatment for carpal tunnel syndrome. *Disabil Rehabil*, 2003; 25(3): 113-9.
102. Practice parameter for carpal tunnel syndrome (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1993; 43(11): 2406-9.
103. Calguneri M ve ark. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: results of a university hospital of 526 patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24(3): 305-8.
104. Sivri A ve Guler-Uysal F. The electroneurophysiological findings in rheumatoid arthritis patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 1999; 39(7): 387-91.
105. Carmona L ve ark. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis*, 2003;62(9): 897-900.
106. Agarwal V ve ark. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2008; 27(7): 841-4.
107. Hammer HB ve ark. Ultrasonography shows increased cross-sectional area of the median nerve in patients with arthritis and carpal tunnel syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2006; 45(5): 584-8.
108. Hammer HB, Haavardsholm EA ve Kvien TK. Ultrasonographic measurement of the median nerve in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or signs of carpal tunnel syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66(6): 825-7.
109. Lanzillo B ve ark. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1998; 41(7): 1196-202.
110. Koyuncuoglu HR ve ark. The value of ultrasonographic measurement in carpal tunnel syndrome in patients with negative electrodiagnostic tests. *Eur J Radiol*, 2005; 56(3): 365-9.

111. Kaymak B ve ark. A comparison of the benefits of sonography and electrophysiologic measurements as predictors of symptom severity and functional status in patients with carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008; 89(4): 743-8.
112. Padua L ve ark. Carpal tunnel syndrome: ultrasound, neurophysiology, clinical and patient-oriented assessment. *Clin Neurophysiol*, 2008. 119(9): p. 2064-9.