

TC.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr.Elif BOZKURT

TRABZON 2023

TC.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr.Elif BOZKURT

Tez Danışmanı Prof. Dr. Murat KARKUCAK

TRABZON 2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir zaman bilgi, tecrübe ve desteklerini eksik etmeyen başta tez danışmanım Prof. Dr. Murat Karkucak olmak üzere, Prof. Dr. Erhan ÇAPKIN, Doç. Dr. Gamze KILIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Dr. Hanife Baykal Şahin ve Dr. Öğr. Üyesi Gonca SAĞLAM AKKAYA hocalarıma, memleketimden kilometrelerce uzaktayken beni yalnız bırakmayan ve hep yardımcı olan hekim arkadaşlarıma ve hemşire, fizyoterapist, personeliyle sevgili KTÜ FTR aileme,

Tüm sıkıntılara benimle ortak olan, mesafelere inat her zaman yanımda olduklarını hissettiren kıymetli aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif BOZKURT

Trabzon-2023

ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Nöropatik Ağrı Sıklığının Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmanın amacı Romatoid Artritli hastalarda nöropatik ağrı sıklığını değerlendirmek ve nöropatik ağrının; hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite, sabah tutukluğu, seropozitiflik, D vitamini düzeyi, biyolojik veya konvansiyonel DMARD kullanımıyla ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 2010 ACR/EULAR RA klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı olan 80 hasta dahil edildi. LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign) ve DN4 (Douleur Neuropathique 4) skalalarına göre nöropatik ağrı varlığı değerlendirildi. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan grup arasında sosyodemografik özellikler, hastalık süresi ve aktivitesi, fonksiyonel kapasite, klinik ve laboratuvar verileri ve kullanılan medikal tedavi açısından kıyaslama yapıldı. Hastaların değerlendirilmesinde ağrı için, Vizüel Analog Skala (VAS); dizabiltede, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI); hastalık aktivitesi için, DAS-28 ESH (Disease Activity Score 28-Joint), DAS 28 CRP, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index); hastalık hasarı için, Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) kullanıldı. Fizik muayene ile hassas ve şiş eklem sayıları tespit edildi. Sabah tutukluğu süresi dakika olarak kaydedildi.

Bulgular: Hastaların LANNS'a göre 36 (%45)'i, DN4'e göre 43 (%53,75)'inde nöropatik ağrı tespit edildi. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan grupta sosyodemografik özellikler benzerdi. Nöropatik ağrısı olan hastaların hastalık süresi daha kısaydı. VAS ağrı, VAS yorgunluk, VAS doktor ve hasta global değerlendirmeleri, hassas, şiş eklem sayısı, HAQ DI ve RAID indeks skorları nöropatik ağrısı olan grupta daha yüksekti. DAS 28 ESH ve CDAI'ye göre aktif hastalığı olanlarda nöropatik ağrı sıklığı daha fazlaydı. Sabah tutukluğu süresi nöropatik ağrısı olanlarda daha uzundu. Steroid

tedavisi alanlarda nöropatik ağrı sıklığı daha fazla iken biyolojik tedavi alanlarda daha azdı. csDMARD kullanımı, seropozitiflik, D vitamini, ESH ve CRP ile nöropatik ağrı arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Romatoid Artrit hastalarında inflamatuvar ağrıya nöropatik komponent eşlik edebilir. Nöropatik ağrı, hastaların yorgunluk, ağrı skorları ve fonksiyonel durumunu etkiler ve yüksek hastalık aktivitesi algısı oluşturabilir. Hastaların optimal tedavi edilmesi için inflamatuvar ağrı ile birlikte nöropatik ağrı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, Nöropatik ağrı



SUMMARY

Evaluation of Neuropathic Pain Frequency in Rheumatoid Arthritis Patients

Purpose: The aim of this study is to evaluate the frequency of neuropathic pain in patients with Rheumatoid Arthritis and to investigate the relationship of neuropathic pain with disease activity, functional capacity, morning stiffness, seropositivity, vitamin D level, biological or conventional DMARD use.

Materials and Methods: Eighty patients with RA diagnosis according to 2010 ACR/EULAR RA classification criteria, who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, were included in this cross-sectional study. The presence of neuropathic pain was evaluated according to the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign) and DN4 (Douleur Neuropathique 4) scales. A comparison was made between the group with and without neuropathic pain in terms of sociodemographic characteristics, disease duration and activity, functional capacity, clinical and laboratory data, and medical treatment used. Pain was evaluated on the Visual Analogue Scale (VAS); for disability, the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI); for disease activity, DAS-28 ESH (Disease Activity Score 28-Joint), DAS 28 CRP, SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index); for disease damage, Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) was used. The number of tender and swollen joints was determined by physical examination. The duration of morning stiffness was recorded in minutes.

Results: Neuropathic pain was detected in 36 (45%) patients according to LANNS and 43 (53.75%) patients according to DN4. Sociodemographic characteristics were similar in the group with and without neuropathic pain. Patients with neuropathic pain had a shorter disease duration. VAS pain, VAS fatigue, VAS physician and patient global assessments, tender, swollen joint count, HAQ DI and

RAID index scores were higher in the neuropathic pain group. According to DAS 28 ESH and CDAI, the frequency of neuropathic pain was higher in patients with active disease. The duration of morning stiffness was longer in those with neuropathic pain. While the frequency of neuropathic pain was higher in those receiving steroid therapy, it was less in those receiving biological therapy. No correlation was found between csDMARD use, seropositivity, vitamin D, ESR and CRP, and neuropathic pain.

Conclusion: Inflammatory pain may be accompanied by a neuropathic component in patients with rheumatoid arthritis. Neuropathic pain affects patients' fatigue, pain scores and functional status and may create a perception of high disease activity. Neuropathic pain should be considered along with inflammatory pain for optimal treatment of patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Neuropathic pain

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Romatoid Artrit.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyopatogenez	3
2.1.3. Genetik Risk Faktörleri	3
2.1.4. Genetik Dışı Risk Faktörleri	4
2.1.5. Patogenez	5
2.1.6. Klinik Özellikler.....	6
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	11
2.1.8. Radyolojik Bulgular	13
2.1.9. Tanı.....	13
2.1.10. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	15
2.1.11. Tedavi.....	15
2.2. Nöropatik Ağrı.....	20
2.2.1. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları	22
2.2.2. Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Seçimi	30
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	30

3.3. Dışlama Kriterleri	30
3.4. Yöntem.....	31
3.5. Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler	31
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	34
4. BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7.KAYNAKLAR	60
8.EKLER.....	70

KISALTMALAR DİZİNİ

ACPA	Anti-sitruline peptid antikorları
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
bDMARD	Biyolojik DMARD
CDAI	Clinical Disease Activity Index
COX	Siklooksijenaz
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
CRP	C-reaktif protein
csDMARD	Konvansiyonel sentetik DMARD
DAS28	Disease activity score-28
DIF	Distal interfalangeal eklem
DN4	Douleur Neuropathique 4 questions
DMARD	Hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaç
DRG	Dorsal kök ganglionu
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
EMG	Elektromiyografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ETA	Etanersept
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
GOL	Golimumab

HAQ	Health Assessment Questionnaire
HCQ	Hidroksiklorokin
HLA	Human Leucocyte Antigen
IASP	Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği
IFX	İnfliksımab
JAK	Janus Kinaz
LANNS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
LEF	Leflunomid
MCP	Metacarpofalangeal eklem
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MTX	Metotreksat
NA	Nöropatik Ağrı
NF	Nerve Growth Factor
NO	Nitrik Oksit
NMDA	N-metil-D-aspartat
NSAID	Non-steroidal antiinflatuar ilaç
NPS	Neuropathic Pain Scale
NPQ	Neuropathic Pain Questionnaire
PD-Q	Pain Detect Anketi
PADI4	Peptidil Arjinin Deaminaz Tip 4
PG	Prostoglandin
PIF	Proksimal interfalangeal eklem
PTPN22	Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid faktör

RTX	Rituksimab
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-MPQ	Short Form McGill Pain Questionnaire
SNRI	Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri
SSRI	Serotonin geri alım inhibitorleri
SSZ	Sulfasalazin
TAD	Trisiklik antidepresan
TCZ	Tosilizumab
TOFA	Tofacitinib
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
USG	Ultrasonografi
VAS	Vizüel analog skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların aldığı biyolojik tedavilerin dağılımı	37
Şekil 2: Hastaların aldığı csDMARD tedavilerinin dağılımı	37
Şekil 3: Hastaların aldığı steroid tedavilerinin dağılımı.....	38



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri	14
Tablo 2: 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri.....	14
Tablo 3: Nöropatik Ağrı Bulguları.....	21
Tablo 4: Nöropatik Ağrı Nedenleri	21
Tablo 5: Hastaların demografik bulgularının incelenmesi	35
Tablo 6: Hastalık aktivite bulgularının incelenmesi.....	36
Tablo 7: LANSS ile demografik veriler arasındaki ilişkinin incelenmesi	39
Tablo 8: DN4 ile demografik veriler arasındaki ilişkinin incelenmesi	40
Tablo 9: LANSS ile hastalık aktivitesi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	41
Tablo 10: DN4 ile hastalık aktivitesi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	43
Tablo 11: LANNS ile tedavi grupları arasındaki ilişkinin incelenmesi	44
Tablo 12: LANSS ile tedavi süreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	44
Tablo 13: LANNS ile csDMARD arasındaki ilişkinin incelenmesi	45
Tablo 14: DN4 ile tedavi grupları arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	45
Tablo 15: DN4 ile tedavi süreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	46
Tablo 16: DN4 ile csDMARD arasındaki ilişkinin incelenmesi.....	46

1.GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), eklemlerde ağrı, şişlik, tutukluk ile karakterize olan, toplumun %1'ini etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ağrı, RA'lı hastalarda önde gelen semptom olup hastaların hayat kalitesini ciddi şekilde etkiler. Hastalarda ağrıdan dolayı immobilité gelişebilir ve buna bağılı olarak osteoporoz, kardiyovasküler hastalık gibi komplikasyonların sıklığı artabilir (1). RA'da ağrı kaynağının, periferik eklemlerdeki inflamasyon olduğı düşünülür. Gelişen tedavilerle birlikte RA'lı hastalarda inflamasyon daha iyi kontrol altına alınmış ve hastaların uzun süre remisyonda kalması sağlanmıştır. Fakat, yapılan çalışmalarda uzun süreli remisyonda olan hastaların dahi ağrı semptomu bildirdiğı görülmüştür. Bu nedenle ağrı şiddeti ile beraber ağrı kalitesinin de değeriendirilmesi gerektiğı düşünölmüştür. Hastaların 'yanma, karıncalanma, elektriklenme hissi' şeklinde şikayetler bildirmesi üzerine, RA'da inflamatuvar ağrıya nöropatik komponentin de eşlik ettiğı öne sürölmüştür (2).

Nöropatik ağrı (NA), Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneğı (IASP) tarafından "somatosensoriyal sinir sistemi lezyonu veya hastalığından kaynaklanan ağrı" olarak tanımlanmaktadır. NA; radikülopati, diyabet, HIV, kanser gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Pozitif (yanma ağrısı, elektrik şokları, dizestezi ve allodini) ve negatif belirtilerin (hipoestezi, hipoaljezi) olması NA'yı diğeri kronik ağrı türlerinden ayırır (3,4).

Genel popölasyonda NA prevalansının %6,9-10 olduğı tahmin edilmektedir. NA, nosiseptif ağrıdan farklı olduğından ve farklı bir terapötik yaklaşım gerektirdiğınden, tedavisi karmaşıktır ve sorun olmaya devam etmektedir (5).

Yapılan çalışmalari, romatizmal hastalığı olanlarda, genellikle belirgin bir sinir sistemi lezyonu olmamasına rağmen NA semptomlarının mevcut olabileceğini düşöndürmektedir. RA'da salınan inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle periferik nosiseptörlerin uyarılma eşiğı düşer. Bu sitokinler santral sensitizasyon kaskadını da tetikler. Bu nedenle RA hastalarında zaman içinde NA gelişir. NA, geleneksel antiinflamatuvar RA ilaçlarına yanıt vermez ve hastaların yaşam kalitesini kötüleştirir. RA hastaları remisyonda olsalar dahi NA varlığında yüksek ağrı skorları bildirir. Bu durum tedavi seçiminde karışıklığa yol açabilir. Optimal tedavi uygulanması ve

hastaların hayat kalitesinin artırılması için RA'da NA semptomlarının varlığını araştırmak önemlidir.

Bu çalışmanın amacı; RA hastalarında NA sıklığını değerlendirmek ve bunun demografik veriler, hastalık aktivitesi, laboratuvar bulguları ve tedaviler ile ilişkisini incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

RA; eklemlere ve kalp, böbrek, akciğer, sindirim sistemi, göz, cilt, sinir sistemi gibi eklem dışı organlara zarar verebilen, kronik inflamatuvar seyirli otoimmün bir hastalıktır (6). RA'da, sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kapsülünün iltihabı olan sinovit durumu ve inflame sinoviyal membranın genişleyerek oluşturduğu pannus dokusu mevcuttur. Pannus dokusu, periartiküler kemiğe invaze olarak kemik erozyonuna ve kırıkta degradasyonuna sebep olur. Pannus dokusunun oluşturduğu yıkımla çeşitli deformiteler ve hareket kısıtlılıkları gelişir. Başlangıçta sadece birkaç eklem etkilenirken, sonraki aşamalarda birçok eklem etkilenir ve eklem dışı semptomlar oluşmaya başlar (7,8).

2.1.1. Epidemiyoloji

RA'nın erişkin popülasyondaki prevalansı %0.5-%1 olarak bildirilmiştir. Toplumlar arasında bu oran değişkenlik gösterir. Çin ve Japonya gibi ülkelerde RA prevalansının düşük (%0.3) olduğu görülürken, Kuzey Amerika Kızılderililerinde daha yüksek oranlarda (%5) RA saptanmıştır. Prevalansın değişkenlik göstermesi genetik faktörlerden kaynaklı olabilir (9). Hastalığın yaş ve cinsiyet ile de yakın ilişkisi vardır. RA, 35-50 yaşlar arasında sık olup kadınlarda erkeklerden 3 kat daha fazla görülür. Bazen daha ileri yaşlarda da görülebilir. Geç başlangıçlı RA'da cinsiyet farklılığı azalır.

2.1.2. Etyopatogenezi

RA patogenezi tam anlaşılamamakla birlikte genetik faktörler, immun disregülasyon, infeksiyonlar, sigara, cinsiyet ve çevresel faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir.

2.1.3. Genetik Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda hastalığın dizigotik ikizlerde görülme oranı %5 iken, monozigot ikizlerde %15-35 oranında görüldüğü saptanmıştır. Bu durum, hastalığın genetik bir zemini olduğunu düşündürmüştür (10). 6.kromozomda yer alan Human Leucocyte Antigen (İnsan lökosit antijeni) (HLA), RA gelişiminde risk faktörü olarak tanımlanmış ve HLA-DRB1 geni RA'dan sorumlu tutulan ilk ve en önemli gen bölgesi

olmuştur. HLA-DR1 alleleline sahip olan bireylerde RA'nın daha ağır seyrettiği ve ekstraartiküler tutulumların daha fazla olduğu gözlenmiştir (11). RA oluşumunda genetik yatkınlık %30-50 oranda HLA genleriyle ilişkilidir. Ancak daha sonradan keşfedilen Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22 (PTPN-22) ve Peptidil Arjinin Deaminaz Tip 4 (PADI4) genlerinin de RA ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (12). PTPN-22 geni, lenfoid spesifik bir protein tirozin fosfatazı kodlar ve T ve B lenfosit reseptör sinyalizasyon eşiğini etkilediği ileri sürülmüştür. Böylece birçok otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynadığı gibi anti-sitruline peptid antikörleri (ACPA) + RA'ya yatkınlık oluşturabileceği düşünülmüştür (13). PADI4 geni, ACPA'nın hedefi olan arjinini sitrülize eden enzimleri kodlar. Sinoviyada bulunur ve proteinlerin sitrülizasyonu ile antijenik peptidlerin oluşmasını sağlar. RA sinoviyumunda inflamasyon ile PADI4 seviyelerinin korele olduğu gösterilmiştir.

2.1.4. Genetik Dışı Risk Faktörleri

Çevresel Faktörler

RA patogenezinde genetik etkenlerin %60 oranda katkısı olduğu, geri kalanının ise sigara, alkol, hava kirliliği, hormonal sebepler gibi çevresel faktörlerle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (14).

Sigara

RA ile ilişkili olduğu gösterilen en önemli çevresel risk faktörü sigaradır. Sigara içenlerde sitrülize olmuş proteinlerin artmasıyla ilişkili olarak ACPA+'ı lığı sık görülür. Kullanım süresi ve miktarı ile RA gelişim riskinin ve hastalık şiddetinin korele olduğu gösterilmiştir (15).

Alkol

Alkol tüketiminin RA görülme riskini ve eroziv hastalık gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (16,17). Alkol alan ve almayan bireylerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise alkol alanlarda ACPA+ RA gelişim riski daha yüksek bulunmuştur (18).

Hava Kirliliği

RA gelişimi ile arasındaki ilişki net olmasa da hava kirliliğinin RA için çevresel bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. İnhalasyon yolu ile temas edilen bazı maddelerin RA gelişimine sebep olduğu gösterilmiştir (19).

Cinsiyet ve Hormonal Sebepler

RA'nın, kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bilinmektedir. Östrojenler T süpresör hücreleri inhibe ederken, T helper hücreleri aktive ederek proinflamatuvar bir etkinlik oluşturur. Androjenlerin ise antiinflamatuvar etkinliği olduğu düşünülür (20). Öte yandan nulliparitenin RA için risk faktörü olduğu ancak gebelik ve emzirmenin korucu olduğu gösterilmiştir(21). Erkeklerde hastalık daha geç başlangıçlı seyretmekte olup daha yüksek Romatoid Faktör (RF) ve ACPA pozitifliği görülmektedir.

Obezite

Obezitenin etkisi netleştirilmese de genç adolesan obezlerde RA riskinin arttığı ve seronegatif RA riskinin daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22,23).

İnfeksiyonlar

İnfeksiyonların moleküler benzerlik yoluyla tolerans kaybı geliştirerek otoimmunité gelişimine sebep olduğu ve böylece RA'ya zemin hazırlayabileceği ileri sürülmüştür. Ebstein-Barr virüs, Sitomegalovirüs, hepatit virüsleri, E.coli, Proteus gibi organizmalar RA ile ilişkilendirilmiştir (24). Son yıllarda RA ile peridontal hastalık arasında bir ilişki saptanmıştır. Porphyromonas Gingivalis'in PADI salgılayarak genetik olarak yatkın kişilerde RA oluşumu için tetikleyici bir faktör olduğu ispatlanmıştır (25).

2.1.5. Patogenez

RA patogenezinde genetik, epigenetik ve çevresel faktörler bir araya gelerek otoimmunitéyi başlatır. Mikrovasküler invazyon, biyomekanik ve dokuya spesifik bazı yollarla inflamasyonun başladığı ve sistemik RA kliniğinin oluştuğu düşünülür (26). Patogenezde rol oynayan hücreler; makrofaj, sinoviyal fibroblast, T ve B lenfositlerdir. B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek bu hastalık için önemli iki

antikor olan RF ve ACPA oluşumuna sebep olur. Ayrıca T lenfositlere antijen sunumu yaparlar(27). Th1 hücreleri inflamatuvar sitokinleri salgılar. Sinoviyumda bulunan diğer hücrelerden makrofajlar, antijen sunumu ve sitokin salınımında görev alırken; nötrofiller, serbest oksijen radikali salgılar. Sinoviyal fibroblastlar T ve B lenfositlerin farklılaşmasında ve apoptozunda görev alır. Aktive olmuş makrofaj, T ve B lenfositlerin yaptığı sitokinler ve RANKL ile osteoklastlar uyarılır ve kemikte rezorpsiyonlar başlar(28). İnflamatuvar sitokinler ve oluşan immun kompleksler anjiogenezik etki oluşturular ve böylece inflamatuvar hücreler eklemden birikmeye başlar. Bunun sonucunda sinoviyal hiperplazi oluşur ve katabolik bir granülasyon dokusu olan pannus meydana gelir. Pannus dokusu, kıkırdak ve subkondral kemiğe doğru ilerlemeye başlayarak eklemlerde kalıcı hasarlar oluşturur.

2.1.6. Klinik Özellikler

RA çoğunlukla haftalar ile aylar arasında süren sinsi bir başlangıç göstermekle birlikte klinik değişken şekillerde olabilir. Akut dönemde yorgunluk, halsizlik, ateş gibi sistemik semptomlar görülebilir. Eklem tutulumu özellikle küçük eklemleri tutan simetrik poliartrit şeklinde olsa da nadiren kalça, diz gibi büyük eklemlerden başlayabilir ve ilerleyen dönemlerinde asimetrik seyir gösterebilir (29). Eklem semptomları olarak inflamasyonun tipik bulguları olan ağrı, hassasiyet, şişlik görülür. Kızarıklık RA artrit için tipik değildir.

En az bir saat süren sabah tutukluğu hastalığın önemli bir özelliğidir. Ağrıdan önce çıkan bir bulgu olabilir ve hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. RA en sık metakarpofalangeal (MCP), proksimal interfalangeal (PIF) eklemler ve bilek eklemlerini etkiler. Krikoaritenoid eklem dahil herhangi bir eklem etkilenebilse de, distal interfalangeal (DIF), sakroiliak ve lomber omurga eklemleri nadiren tutulur, çünkü bunlar seronegatif spondiloartropatilerin tipik hedef bölgeleridir (30).

Eklem Tutulumları

El Eklem Tutulumları

RA'da en tipik tutulum el bilek, MCP ve PIF eklemlerdir. DIF eklemler korunmuştur. DIF tutulumu varsa gut, psöriatik artrit ya da osteoartrit akla gelmelidir. El bilek, MCP ve PIF eklemlerde şişlik ve hareket kısıtlılığı oluşurken, fleksör tendonların tutulmasına bağlı tetik parmak görülebilir (31). MCP ve PIF eklemler

erken ve tipik erozyon bölgeleridir (30). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde; PİF eklem fleksiyonu ve DİF eklem hiperekstansiyonu sonucu ortaya çıkan ‘Düğme iliği deformitesi’, MKF eklem fleksiyonu, PİF eklemlerde hiperekstansiyon ve DİF eklemlerde fleksiyon ile oluşan ‘Kuğu boynu deformitesi ‘ meydana gelebilir. El bileklerde radial deviasyon ve MCP eklemlerde ulnar deviasyon görülebilir (32).

Dirsek Tutulumu

Ekstansiyon kaybı, dirsek tutulumunun ilk belirtilerinden biridir, supinasyon kaybı ise radyal baş hasarını gösterir(30). Olecranon bursiti görülebilir ve romatoid nodulların sık görüldüğü yerlerden biri dirsek eklemidir(32).

Omuz Tutulumu

İleri yaş RA hastalarında omuz eklemi tutulumu daha sıktır. Glenohumeral eklemden efüzyon ve tuberkulum majusta erozyonlar oluşabilir. Ayrıca subakromiyal bursit, rotator cuff yırtıkları, akromiyoklaviküler ve sternoklaviküler eklemden artrit görülebilir(30,33).

Temporomandibular ve Krikoaritenoid Eklem Tutulumları

Temporomandibüler eklem tutulumunda ağız hareketleri ağrılı ve kısıtlıdır. Krepitasyon alınabilir. Krikoaritenoid eklem tutulumu olduğunda stridor, nefes almada zorluk ve aspirasyon riski oluşabilir (29–31,33).

Kalça Tutulumu

Kalça eklemi, RA’lı hastaların %15 ila %28’inde etkilenebilir. Bilateral görülme ihtimali sıktır. İlk bulgu kasıkta ağrı ve yürümenin bozulmasıdır. Kalça tutulumuna ait olarak radyografide periartiküler osteopeni, kistik değişiklikler ve değişken miktarda ilerleyici protrusio asetabuli görülebilir (34).

Diz Tutulumu

Diz, RA için yaygın bir bölgedir ve hastaların %70-80’inde etkilenir. Hastalığın erken bir hedefi olmasa da, diz daha sonraki aşamalarda belirgin bir şekilde tutulabilir. Agresif sinovitin geç bulguları olarak kas atrofisi, fleksiyon kontraktürleri, büyük Baker kistleri, valgus instabilitesi ve yürümeye zorluk görülebilir. Bazen Baker kistleri rüptüre olarak tromboflebit benzeri semptomlara neden olabilir (30).

Ayak Eklem Tutulumları

Tibiotalar, subtalar, talonaviküler ve metatarsofalangeal eklemlerde tutulumlar olur. Tibialis posterior tenosinoviti ve erozyonlar oluşabilir. Bunların sonucunda ayak biyomekaniği bozulur. Pes planus, metatars başlarının subluksasyonu sonucu çekiç parmak ve baskıya maruz kalan alanlarda kallus oluşumları görülebilir (29–32).

Servikal Omurga Tutulumları

RA'lı hastaların %80 kadarında değişen derecelerde servikal tutulum olabilir. Servikal omurgadaki kronik inflamatuvar sinovit; kemik erozyonu, ligaman laksitesisi ve ilerleyen spinal instabiliteye neden olur. Transvers ligaman laksitesisine bağlı olarak gelişen atlantoaksiyel subluksasyon, en yaygın görülen tutulumdur (35). 3mm üzerinde olması subluksasyon anlamındadır ve 5mm üstü operasyon gerektirebilir. RA'da servikal instabilitenin ikinci yaygın şekli olan subaksiyal subluksasyon, bir vertebranın diğer vertebra gövdesi üzerinde kaymasıdır. Çok seviyeli tutulum içinde bulunabilir, bu da “merdiven” deformitesine neden olur. İleri derecede atlantoaksiyel eklem tahribatı olan hastalarda odontoid, kraniyale migrate olabilir ve bunun sonucunda dens ve/veya beyin sapı kompresyonuna neden olabilir (32,35). RA hastalarında baş-boyun ağrısı, pareteziler, güçsüzlük, ani mesane ya da barsak sfinkter kusuru gelişmesi durumunda servikal tutulum akla gelmeli ve görüntüleme yapılmalıdır (32,36).

Ekstraartiküler Tutulumlar

RA hastalarında %40 oranında ekstraartiküler tutulum görülebilir. Yeni başlayan konstitusyonel semptomların olması, ekstraartiküler tutulumun bir bulgusu olabilir (37). Yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, seropozitiflik, HLADR4 pozitif olması ekstraartiküler tutulum için risk faktörleridir (38).

Hematolojik Tutulumlar

RA'da anemi, trombositoz ve lökositoz yaygın görülür. Aneminin en sık nedeni kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisidir. Daha az sıklıkla B12, folat eksikliği ve kullanılan ilaçlara bağlı makrositer anemi olabilir (39). Nadir olarak lökopeni ve splenomegali ile seyreden Felty sendromu görülebilir ve bu hastalarda lenfoproliferatif hastalık riski artmıştır (40). Lökositoz, aktif enfeksiyon geçirilen

dönemlerde ya da steroid kullanıma bağlı olarak görülebilir. RA'lı hastalarda eozinofili varlığı romatoid nodül, vaskülit, perikardit, plörit, intertisiyel akciğer hastalığı gibi ekstraartiküler tutulumlarla ilişkili olabilir (41). Trombositoz yine aktif hastalıkta görülebilirken, trombositopeni kullanılan ilaçlara veya Felty sendromuna bağlı olabilir (37).

Pulmoner Tutulum

RA'nın sıklıkla görülen pulmoner tutulumları; intertisiyel akciğer hastalığı, romatoid nodüller ve plevral efüzyonlardır. Sigara içimi (25 paket/yıl ve fazlası), yüksek eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), düşük hematokrit ve öksürük varlığı, RA hastalarında akciğer hastalığı gelişimi için güçlü prediktörlerdir (42). Klinik çoğu zaman asemptomatik olsa da eklem tutulumundan önce ortaya çıkabildiği ve mortalitenin %10-20'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (43). RA'da yaygın görülen intertisiyel akciğer hastalıkları; usual intertisiyel pnömoni, non-spesifik intertisiyel pnömoni, lenfositik intertisiyel pnömoni, organize pnömoni ve diffüz alveolar hasardır. RA ile ilişkili intertisiyel akciğer hastalığı sinsi başlangıçlı olup genelde 50-60 yaşlarında ve erkeklerde daha fazla görülür. İlerleyici efor dispnesi ve kuru öksürük önemli bulgudur. Romatoid nodüller sıklıkla subplevral alana yerleşir ve genellikle asemptomatiktir (37).

Göz Tutulumu

RA'da en sık görülen göz bulguları keratokonjunktivitis sikka, sklerit ve episklerittir. Keratokonjunktivitis sikka, sekonder sjögren sendromuna bağlı olabilir. Semptomların şiddeti, hastanın yaşı ve RA'nın süresi ile ilişkilidir, ancak periferik artrit şiddeti ile ilişkili değildir (44). Episklerit bir veya iki gözde akut başlangıçlı kırmızı göz olarak ortaya çıkan, ağrı ve fotofobiye neden olan skleranın yüzeyel tabakasının iltihabıdır. Sklerit, sıklıkla uzun süreli RA ile ilişkilidir ve diğer eklem dışı belirtileri olan hastalarda daha sık görülür. Skleritte ağrı belirgindir ve puslu görmeye neden olan oküler acil bir durumdur (31). Bazen RA hastalarında sklerada inceltme ve skleromalazi görülebilir. Sklerada mavimsi renk değişikliği olur. RA'da riskli göz tutulumlarından diğerleri ülseratif keratit ve korneal erimedir. Ancak nadiren görülürler(37).

Cilt Tutulumu

RA'ya bağı en sık görülen cilt tutulumu romatoid nodüldür. Sigara kullanımı, erkek cinsiyet ve RF pozitifliği nodul gelişimi için risk faktörü olup nodüller en sık olecranon, aşıl tendon, sakral bölge gibi ekstansör yüzlerde oluşur. Ayrıca RA'da deri ülserleri, atrofiler, romatoid vaskülit gelişimine ait bulgular, kutanöz amiloidoz ve ilaç reaksiyonlarına bağı döküntüler görülebilir (14,37). Romatoid vaskülit, uzun süreli RA'lı hastaların %1 ila %5'inden azında görülür. Yüksek titreli RF, romatoid nodül, erkek cinsiyet, eklem erozyonlarının varlığı ve daha önce hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaç (DMARD) veya biyolojik ajanlarla tedavi görmüş hastalarda romatoid vaskülit gelişme riski artmıştır.

Hastaların %90'ında sistemik tutulumla karşılaştırıldığında genellikle iyi huylu olan kutanöz lezyonlar bulunur. Lateral malleol veya pretibial bölgedeki bacak ülserleri, peteşi, purpura, spesifik olmayan makülopapüler veya nodüler lezyonlar, hemorajik ve atrofik lezyonlar görülebilir (45,46). Purpurik döküntü ve buna eşlik eden kronik ishal ve proteinüri olması amiloidozu düşündürebilir (37).

Kas ve Kemik Tutulumu

RA' da sarkopeni yaygındır ve kortikosteroid kullanımına bağı ya da ağrı ve nöropatinin neden olduğu kondisyon bozukluğundan kaynaklanır. İlerlemiş RA'da el intrinsik kaslarında atrofi görülebilir. Eklem bölgelerinde erozyonlar görülmesinin yanında, kronik inflamatuvar sitokinlerin salınımı, kortikosteroid kullanımı ve immobilizasyonun sonucu olarak osteoporoz ortaya çıkar (30,31).

Gastrointestinal ve Hepatik Tutulum

RA, gastrointestinal sistemi doğrudan etkilemez. Kronik non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAID) ve kortikosteroid kullanımı özofajit, gastrit ve peptik ülser hastalığı ile ilişkilidir. DMARD tedavisi ile hepatik toksisite görülebilir (31,47). Hastalığın aktif dönemlerinde transaminazlarda yükseklik olabilir. Felty sendromuna bağı olarak hepatomegali ve transaminaz yüksekliği meydana gelebilir (37).

Nörolojik Tutulum

RA hastalarındaki nörolojik semptomlar çoğunlukla servikal omurgayı veya periferik nörolojik yapıları etkileyen kemik kompresyonundan kaynaklanır. RA'da nadir olan santral sinir sistemi tutulumu, santral sinir sistemi vaskülit, romatoid nodül

ve menenjitten oluşur. Meningeal infiltrasyon kliniği, fokal nörolojik defisitler, nöbet, kraniyal sinir disfonksiyonu, bilinç bulanıklığı ile prezente olabilir(48). Hem kompresif hem de non-kompresif nöropatileri içeren periferik nöropatiler, RA'nın en yaygın nörolojik belirtileridir. Karpal tünel, tarsal tünel sendromu gibi tuzak nöropatlere ek olarak, non-kompresif nöropatiler duyuşsal ve motor sinir disfonksiyonuna neden olabilir. Sensorimotor nöropati akut başlangıçlı, ağrı ve duyu kaybı ile beraber, düşük el, düşük ayak gibi motor bulguların olduğu polinöropati veya mononöritis mütipleks şeklinde görülebilir (37,49).

Kardiyovasküler Tutulum

RA'lı hastalarda koroner arter hastalığı önemli bir mortalite-morbidite sebebidir ve görülme sıklığı normal popölasyona göre iki kat artmıştır (50). Perikardit, en sık görülen kalp tutulumu olup NSAID'lerle ve buna yanıtsız hastalarda glukokortikoidlerle tedavi edilir (51). Kardiyak romatoid nodüllere bağıli ileti bozuklukları ve amiloid birikimine bağıli kardiyomiyopati görülebilir (52).

Renal Tutulum

RA böbrek tutulumu nadirdir. Kullanılan NSAID ve DMARD'lara bağıli olarak tubulointertisiyel nefrit görülebilir (31). RA'da membranöz nefropati ve romatoid vaskülitte bağıli böbrek tutulumu da görülebilir (37).

Amiloidoz

Kronik hastalıklarda görülen AA tipi amiloidoz RA'da da görülebilir. Amiloidoz böbrek, barsak, kalp, deriyi tutarak organ yetmezliklerine sebep olabilir (53).

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

RA'yı doğrulayan tek bir test yoktur. Laboratuvar testleri, düşünölen diğeri ön tanıları dışlamak ya da doğrulamak için yapılmalıdır. Başlangıçta RF, ACPA, ESH, C-reaktif protein (CRP) ve tam kan sayımı istenmelidir. Monoartiküler tutulumlarda, enfeksiyöz veya kristal kaynaklı artriti ekarte etmek için eklem aspirasyonu da gerekebilir. İlaç seçimlerini yönlendirmek için temel böbrek ve karaciğeri fonksiyon testleri önerilir (54).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESH, inflamatuvar veya akut yanıtın değerlendirilmesi için kullanılan basit ve ucuz bir laboratuvar testi olup antikoagüle edilmiş standart bir tüp içerisindeki eritrositlerin milimetre üzerinden dibe doğru çökme hızı olarak tanımlanmaktadır (55). İnflamatuvar olmayan patolojik durumlarda da ESH değişebilir. Örneğin; düşük hematokrit, makrositoz ve malignite gibi durumlarda artarken; hipofibrinojenemi, hipogamaglobulinemi, polisitemi, mikrositoz ve hemoglobinopati durumlarında azalabilir. ESH düzeyi, RA'ya akut faz yanıtı sırasında artış gösterebilir. Bu testin duyarlılığı yüksektir; ancak özgüllüğü çok düşüktür. RA hastalarının %10'unda ESH seviyeleri normal sınırlar içerisinde (55,56).

C-Reaktif Protein

Karaciğerden sentezlenir. Hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkilere sahiptir. RA'da CRP, hastalık aktivitesindeki değişimi göstermek açısından ESH'ye göre daha duyarlı olmakla birlikte, tedavi yanıtı ve radyolojik progresyon ile de daha iyi koreledir. Hastalığın erken döneminde yüksek CRP düzeyleri, prognozun kötü olabileceğini göstermektedir (55,57).

Romatoid Faktör

RF, immünglobulin (Ig) G antikorlarının Fc kısmına karşı gelişen antikorlardır ve en sık Ig M şeklinde görülür. RA hastalarının %75-80'inde bulunurlar. RF'nin RA tanısı için spesifitesi %60-85, sensitivitesi %68-81 oranında değişmektedir (58). Yüksek titrede RF pozitifliği eroziv hastalık, daha yüksek hastalık aktivitesi ve romatoid nodül, vaskülit gibi ekstraartiküler bulgularla ilişkili bulunmuştur (59). RA dışında, bağ dokusu hastalıkları, viral enfeksiyonlar, subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz, karaciğer hastalığı, sarkoidoz ve mikst esansiyel krioglobulinemide de RF pozitifliği görülebilir (58).

Anti-Sitrüline Protein Antikorları

ACPA antikorları poliklonaldır ve IgG yapısındadır(60). RF ile benzer duyarlılık düzeyi gösterirken, daha yüksek özgüllüğe sahiptir. ACPA antikorları, klinik semptomların gelişiminden yıllar önce ortaya çıkabilir. ACPA pozitif grupta hastalık daha ağır ve eroziv seyreder (61).

Tam Kan Sayımı

RA'da hastalık aktivitesine ve kullanılan ilaçlara bağı olarak tam kan sayımında anemi, trombositoz, trombofili, eozinofili, nötropeni gibi bozukluklar görülebilir. Bu tabloların tespiti ve takibi açısından tam kan sayımı belli aralıklarla kontrol edilmeli ve gerekli hâllerde periferik yayma ve diğer anemi parametreleri istenmelidir (55).

Karaciğer ve Böbrek Fonksiyon Testleri

Tedavide kullanılan ilaçlara bağı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluklar olabilir, bunların belli aralıklarla kontrol edilmesi gerekir.

Sinoviyal Sıvı Analizi

RA tanısında sinoviyal sıvı analizi rutin gerekli olmamakla birlikte özellikle monoartrit varlığında kristal artropati ve septik artrit gibi patolojileri ayırt etmek için yapılır. RA'da sinoviyal sıvı açık sarı, hafif bulanık görünümde ve viskozitesi azalmıştır. Lökosit sayısı 5.000-50.000/mm³ arasında ve büyük bölümü nötrofillerden oluşur. Genellikle glikoz seviyesi seruma göre daha azdır. Müsin pıhtı testi bozulmuştur (30,55).

2.1.8. Radyolojik Bulgular

Konvansiyonel radyografi RA tanısı ve izleminde ilk başvurulacak radyolojik yöntemdir. Periartiküler osteopeni, erozyon, subluksasyon, ankiloz oluşumları görülebilir. Ancak erken dönem RA tanısında duyarlılığı düşüktür. Erken dönem RA'da ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), eklemlerdeki yumuşak doku, sinoviyal inflamasyon ve kemik değişikliklerinin saptanmasında duyarlılığı daha yüksek yöntemlerdir (62). USG ile sinovit, tenosinovit, efüzyon gibi yumuşak doku değişikliklerinin saptanmasının yanında kanlama ve erozyon varlığı da değerlendirilebilir (63). MRG, yumuşak doku değişikliklerinin saptanmasında duyarlılığı en yüksek yöntem olup kemik iliği ödemi gösterebilen tek yöntemdir (62). Bilgisayarlı Tomografi (BT), erozyonların saptanmasında ve servikal tutulumda faydalı olabilir. Fakat radyasyon maruziyeti ve yumuşak doku değişikliklerini iyi göstermediğinden sık kullanılmaz (64).

2.1.9. Tanı

RA tanısı anamnez, fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar bulguları ile konulur. Klinik araştırmalarda kullanılmak üzere 1987 yılında American College of Rheumatology (ACR) tarafından RA sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterlere göre yedi maddeden en az dördü olmalı ve ilk dört madde en az altı haftadır mevcut olmalıdır(65). Bu kriterlerin yerleşmiş RA tanısını koymada başarılı olduğu gösterilse de kollagen doku hastalıkları, kristal artropatiler, psöriatik artrit gibi hastalıklar da bu kriterleri karşılayabilir ve ayırıcı tanıda karışıklıklar yaşanabilir. Bu yüzden klinik kullanımdaki yeri sınırlıdır. Ayrıca ACPA antikorlarının; erken RA'yi tespit etmede RF' den daha spesifik olduğu ve eroziv hastalık gelişimini daha iyi predikte ettiği gösterilmiştir (66). Bu anlamda hastalığın erken dönemde saptanabilmesi düşüncesiyle 2010 yılında Avrupa Romatizma Birliği [European League Against Rheumatism (EULAR)] ve ACR ortak sınıflama kriterleri oluşturmuştur. ACPA antikorları, ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları da bu kriterlere eklenmiştir. Böylece andiferansiye artrit olan hastalarda RA gelişiminin daha iyi saptanabileceği düşünülmüştür (32).

Tablo 1: 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri

1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri
a. Sabah tutukluğu >1 saat b. ≥ 3 eklemden artrit c. El eklemlerinde artrit d. Simetrik artrit e. Romatoid nodüller f. Serum romatoid faktör g. Radyografik değişiklikler

Tablo 2: 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri

	Parametre	Skor
A-Eklemler Tutulumu	1 Büyük Eklem	0
	2-10 Büyük Eklem	1
	1-3 Küçük Eklem	2
	4-10 Küçük Eklem	3
	>10 Eklem (2 küçük)	5
B-Seroloji	RF/ACPA Negatif	0

	Düşük Titrede Pozitif RF/ACPA	2
	Yüksek Titrede Pozitif RF/ACPA	3
C-Akut Faz Reaktanları	Normal CRP/ESH	0
	Yüksek CRP/ESH	1
D- Semptom Süresi	<6 hafta	0
	>6 hafta	1

2.1.10. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

RA hastalık aktivitesinde; klinik, laboratuvar ve radyoloji birlikte değerlendirilmektedir. Amaç remisyon veya düşük hastalık aktivitesi sağlamaktır. Laboratuvar parametrelerinden ESH ve CRP hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hasta ve doktorun global değerlendirmesi, vizüel analog skala (VAS), Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire) (HAQ), gibi hastanın kendisinin değerlendirdiği dizabilite ölçekleri ise klinik değerlendirme ölçekleridir. Bu laboratuvar ve klinik parametrelerin birleştirilmesiyle oluşan komposit ölçekler tedavi yanıtının izlenmesinde daha objektif fikir sağlayabilir. DAS28 (Disease activity score-28), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index) en sık kullanılan komposit ölçeklerdendir. Radyolojik olarak eklem hasarı değerlendirmesinde ise Larsen metodu ve Sharp Van Der Heijde yöntemi kullanılabilir.

2.1.11. Tedavi

RA tedavisinde amaç, artritin kontrol edilmesi ve yapısal eklem hasarının önlenmesidir. Remisyon ve düşük hastalık aktivitesine ulaşmak için hedefe yönelik tedavi ve sıkı kontrol sağlanması önemlidir. Optimal tedavi seçimi için hastalık aktivitesi, yapısal hasar ve komorbid durumlar göz önünde bulundurulmalı, hasta ve hekim ortak karar vermelidir.

RA tanısı konulan tüm hastalara DMARD tedavilerinin hemen başlanması önerilir (67). Hastalığın tüm aşamalarında ilaç tedavilerine ek olarak non-farmakolojik önlemlere uyulması önemlidir. Non-farmakolojik tedavide birinci basamak, hasta eğitimidir. Hastaya hastalığın seyri, tedavi seçenekleri, kullanılan ilaçların yan etkileri hakkında bilgi verilmeli ve tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir. Hastaların sigara kullanımı, egzersiz ve beslenme alışkanlıklarına dikkat edilmeli ve bu konuda hastalara uygun önerilerde bulunulmalıdır. Hastaların günlük yaşam aktivitelerinde el fonksiyonlarını en iyi şekilde kullanmaları için fizik tedavi, iş-uğraşı terapisi ve gerektiğinde splintlerden destek alınmalıdır. Tüm hastalara osteoporoz, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaya yönelik gerekli tedbirler alınmalı ve enfeksiyöz durumlardan kaçınılması için aşılama önerilmelidir (68).

Farmakolojik Tedavi

RA tanısı konulan tüm hastalara en kısa sürede DMARD tedavisi başlanması önerilir. Biyolojik veya csDMARD (konvansiyonel sentetik DMARD) ile tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ESH, CRP, albümin, akciğer filmleri istenmeli ve hastalar HIV, hepatit B, hepatit C virüsü ve latent tüberküloz açısından mutlaka taranmalıdır (69).

Non Steroidal Antiİnflamatuar İlaçlar

En iyi bilinen etki mekanizması, siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonudur. Bu yolla araziidonik asidin prostanoid ve tromboksan gibi proinflatuar ajanlara dönüşmesini engeller. RA'da ağrı ve tutukluk gibi semptomların giderilmesinde aralıklı olarak ya da sürekli kullanılabilir. Hastalığı modifiye edici özelliği olmadığından eklem hasarını önlemez(70). NSAID kullanıma bağlı olarak gastrointestinal kanama, ödem, hipertansiyon, kalp yetmezliğinde kötüleşme, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, trombosit fonksiyonlarında bozulma, baş ağrısı, fotosensitivite, ürtiker, toksik epidermal nekroliz, flushing gibi yan etkiler görülebilir. Bu etkiler göz önüne alınarak hastalara mümkün olduğunda kısa süreli olarak NSAID kullanımı önerilir.

Glukokortikoidler

Proinflatuar yolakları güçlü şekilde inhibe ederler. Hızlı etkilidirler. DMARD tedavisinin etkinliği ortaya çıkana kadar semptomların kontrol altına alınmasında köprü tedavi olarak kullanılır (70). Osteoporoz, miyopati, osteonekroz, su ve tuz retansiyonu, hipertansiyon, ciltte incelme, stria ve ekimozlar, kilo artışı, akne, hirsutizm, gastrit, gastrointestinal ülser ve kanama, enfeksiyon riskinde artış, hiperglisemi, diyabet, depresyon, katarakt gibi birçok yan etkisi bulunduğundan mümkün olan en düşük etkili dozda kullanılması önerilir. Sürekli ya da monoterapi şeklinde kullanımı önerilmemekle birlikte, intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonlarının sinoviti iyi şekilde baskıladığı gösterilmiş ve gerekli hallerde uygun hastada eklem içi de uygulanabilir (71).

Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

Metotreksat

Folik asit analoğu olup pürin ve primidin sentezini engelleyerek ve ekstrasellüler adenozin salınımını artırarak etki gösterir. Etkinlik, güvenilirlik ve sürdürülebilirlik açısından RA tedavisinde halen ilk basamak olarak önerilir. Optimal terapötik doz 0,3mg/kg/hafta'dır. Metoreksat (MTX) 10-15mg/hafta dozunda başlanıp, her dört-altı haftada bir 5mg/hafta artırılarak 20- 25mg/hafta dozlarına çıkılabilir (67). Oral kullanımı tolere edemeyen hastalarda ya da yüksek doz MTX kullanımında subkutan formun biyoyararlanımın daha iyi olduğu ve daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (72). Hepatik transaminazlarda artış, stomatit, bulantı, sitopeni, saç dökülmesi gibi yan etkileri mevcut olup bu yan etkileri azaltmak ve hastanın tolerasyonunu artırmak için MTX kullanımından 24-48 saat sonra folik asit 5mg/hafta takviyesi verilir. Gebelerde kullanılmaz, reproduktif çağdaki kadınlara konsepsiyondan en az 3 ay öncesinde ilaç kesilmesi gerektiği ile ilgili bilgi verilmelidir (70).

Leflunomid

Primidin sentezini engelleyerek antiinflatuar ve antiproliferatif etkinlik gösterir. MTX ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilk yılda radyografik progresyonu engelleme açısından benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir (73). MTX tolere edemeyen ya da kontrendike olan hastalarda Leflunomid(LEF) kullanılabilir (67). Etkin doz günde 20 mg olup tedavi sürecinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri,

tam kan sayımı izlenmelidir. Toksisite durumunda 10mg'a düşülebilir. Diyare, sitopeni, gastrointestinal yan etkiler, sersemlik, kilo kaybı, alopesi, transaminazlarda yükselme, aksonal sensörimotor periferik nöropati, interstisyel pnömoni, allerjik reaksiyonlar, hipertansiyon, enfeksiyon sıklığında artış gibi yan etkileri olabilir. Enterohepatik sirkülasyona uğradığı için uzun süre vücuttan atılmaz. Gebelik için ilaç kesiminden sonra en az 2 yıl beklenilmesi veya aktif kömür ya da kolestiramin ile arındırma protokolü yapılması önerilir (70).

Sulfasalazin

Sulfasalazin (SSZ) , antiinflamatuvar ve immünsüpresyon etkileri olan iki metabolitli bir ön ilaçtır (71). Başlangıç dozu 500 mg/gün olup, haftada bir 500 mg artırılarak hemogram kontrolü ile 2.000 mg/gün doza çıkılması önerilir. En sık yan etkiler; gastrointestinal semptomlar, kaşıntı, cilt yan etkileri ve baş ağrısı, sersemlik gibi santral sinir sistemi toksisitesine bağlı bulgulardır. SSZ kullanan hastalarda ateş, döküntü, transaminazlarda yükselme ile seyreden ve viral hastalıklarla karışabilen DRESS sendromu gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır (70).

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HCQ), sıtma için kullanılan bir ilaçtır, ancak sitokinlerin salgılanmasını azaltan immünomodülatör etkileri nedeniyle RA'nın uzun süreli tedavisi için kullanılabilir. HCQ'nun temel yararı, miyelosupresif, renal veya hepatik yan etkilerinin olmamasıdır. Ancak daha yüksek dozlarda göz etkilenebilir ve preretinopati gelişebilir. Bu yüzden hastalara belli aralıklarla göz muayenesi yapılması önerilir (74).

Diğer Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

Altın tuzları, D-penisilamin yan etkileri sebebiyle günümüzde pek kullanılmaz. Azatiopürin, siklosporin, siklofosamid seçili hastalarda nadiren kullanılır.

Biyolojik Ajanlar

Adalimumab

Adalimumab (ADA), tamamen humanize IgG1 monoklonal antikoru olup, iki haftada bir 40mg subkütan yolla uygulanır. Monoterapi olarak etkin olduğu

gösterilmiş olup, etkinliği artırmak ve immünojenisiteyi engellemek için MTX veya diğer csDMARD'lar ile birlikte kullanılabilir (70).

Etanersept

Etanersept (ETA), FDA (Food and Drug Administration) tarafından RA tedavisi için onaylanan ilk antisitokin ilaçtır. Bir antikor değil, dimerik bir füzyon proteini olan tek TNF-a inhibitörüdür. ETA, immünojenisite, ilaç sağkalımı ve enfeksiyonlar için olumlu profiller göstermiştir (71,75).

İnfliksimab

Solubl ve membrana bağlı TNF'i inhibe eden kimerik yapıda monoklonal antikordur. İnsan antikimerik antikorlara bağlı yanıtıslık riski infliksimab (IFX) monoretapisi ile daha yüksektir. İlaça karşı antikor oluşumunun önlenmesi ve etkinliğin artırılması amacıyla MTX 10 mg/hafta veya eş değeri bir csDMARD ile birlikte kullanımı önerilir (70).

Golimumab

Golimumab (GOL), ayda bir kez subkütan yolla uygulanan bir insan monoklonal antikorudur. Güvenlik ve etkinlik profili bakımından diğer TNF inhibitörlerine benzemekle birlikte, birden fazla biyolojik tedavide başarısız olan kişilerde GOL, diğer TNF inhibitörlerine göre daha az etkilidir (71).

Sertolizumab Pegol

Polietilen glikole (PEG) konjuge edilmiş humanize Fab fragmanıdır. İki haftada bir subkutan yolla uygulanır. Gebelik ve emzirme döneminde kullanılması Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanan ilk anti-TNF ajandır (76).

Abatacept

Abatacept(ABA), T hücresi aktivasyonunu bloke ederek etki gösterir. Ayda bir intravenöz infüzyon olarak veya haftada bir subkutan olarak verilir. RA'ya bağlı intertisiyel akciğer hastalığında faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (74,77).

Tosilizumab

Tosilizumab (TCZ), IL-6 reseptör blokörü olup intravenöz ve subkütan formları mevcuttur. TNF inhibitörlerine yanıtızsız RA hastalarında tercih edilebilir (78).

Rituksimab

Rituksimab (RTX), B hücrelerde bulunan CD20 molekülünü hedef alan kimerik bir monoklonal antikordur. RTX, altı ayda bir, 15 gün arayla iki kür halinde ve her seferinde 1000 mg intravenöz yolla uygulanır. Seropozitif hastalarda RTX tedavisine daha iyi klinik yanıt alındığı gösterilmiştir. Vaskülit, kriyoglobunemi gibi RA'ya bağlı komplikasyonlarda da RTX faydalıdır. En sık görülen advers olaylar infüzyon reaksiyonlarıdır (70,71,74).

Tofacitinib

Tofacitinib(TOFA), RA tedavisinde ilk onaylanmış olan Janus Kinaz (JAK) inhibitörüdür. JAK3 ve JAK1'i bloke eder. Oral yolla günde iki kez 5mg şeklinde alınır. Şiddetli RA'da 10mg günde iki kez verilebilir. TOFA tedavisi ile tromboemboli riskinde artış olduğu saptanmıştır. Baş ağrısı, nazofarenjit , bulantı en sık görülen yan etkileri olup herpes enfeksiyon görülme sıklığının TNF inhibitörlerine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (70,71).

Baricitinib

JAK1-JAK2'yi selektif bloke eder. Oral yolla günde 4mg alınır (70).

2.2. Nöropatik Ağrı

NA, hastalar, toplum ve sağlık sistemleri için önemli yük oluşturan kronik bir durumdur. Genel popülasyonda NA prevalansının % 7-8 olduğu tahmin edilmektedir. Nüfusun yaşlanması, obezitenin artması ve NA oluşuma neden olabilecek müdahalelerle tedavi edilen kanser hastalarının hayatta kalma süresinin artması gibi faktörler, gelecekte NA prevalansının artacağını düşündürmektedir(5). NA, IASP tarafından "sinir sistemindeki primer bir lezyon veya işlev bozukluğunun başlattığı veya neden olduğu ağrı" olarak tanımlanmış olmasına rağmen, son zamanlarda "işlev bozukluğu" teriminin dahil edilmesinin bu tanımlı belirsiz hale getirdiği öne sürülmüştür. Bunun üzerine NA, periferik ve/veya santral sinir sistemi lezyonunun neden olduğu, duyuşal semptom ve belirtilerle ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmaya başlanmıştır(79). NA'nin temel olarak yanma, elektrik çarpması, parestezi, disestezi,

allodini gibi pozitif semptomları; hipoestezi, hipoaljezi gibi negatif semptomları vardır ve bu onu diğer kronik ağrı tiplerinden ayırır. Duyusal semptomların yanında motor ve otonom sisteme ait belirtiler de görülebilir. Altta yatan patofizyolojiye göre bulgular değişkenlik gösterebilir (4).

Tablo 3: Nöropatik Ağrı Bulguları

	Motor Sistem	Duyusal Sistem	Otonom Sistem
Pozitif Bulgular	Miyokimi, Fasikülasyon, Distoni	Parastezi, Dizestezi, Ağrı, Fotopsi	Vazokonstriksiyon, Hiperhidroz
Negatif Bulgular	Paralizi	Hipoestezi, Hipoaljezi	Vazodilatasyon, Hipo/anhidroz

Tablo 4: Nöropatik Ağrı Nedenleri

Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri	Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri
1. Diyabet, hipotiroidizm, üremi, karaciğer hastalıkları, alkolizm, Çölyak hastalığı gibi metabolik nedenler 2. Vitamin B1, B6, B12 eksikliği 3. Kanser ve paraneoplastik nedenler 4. İlaçlar, toksinler 5. Herpes zoster, HIV, Hepatit B, Hepatit C, HTLV-1, Lepra, Lyme gibi enfeksiyonlar 6. Romatoid artrit, Sjögren hastalığı, Sistemik Lupus Eritomatozis, Sarkoidoz, Poliarteritis Nodosa, Churg Strauss vaskülit, Wegener granülomatozis, Temporal arterit gibi romatizmal hastalıklar 7. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu	1. Travmatik beyin hasarı 2. Spinal kord hasarı 3. İskemik veya hemorajik İnme 4. Spinal kordun ya da beynin tümörleri 5. Multipl Skleroz, Parkinson gibi santral sinir sistemi hastalıkları

8. Tuzak nöropatiler 9. Radikülopati 10. Fantom ağrılar 11. Nevraljiler	
--	--

2.2.1. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Hem periferik hem de santral mekanizmaların, NA patogenezi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Periferik Mekanizmalar

Ektopik Deşarj Oluşumu

Normal primer afferent nöronlarda, bir uyarı girişi olmadan ateşleme eşiğine ulaşılması nadir olmakla birlikte, sinir yaralanması olduğunda, yaralanma bölgesine bağlı afferent nöronlarda spontan ateşleme seviyesinde büyük bir artış olduğu gösterilmiştir. Buna ektopik deşarj adı verilmiştir (80).

Farklı reseptör sınıfları ve iyon kanallarının, ektopik deşarj oluşumuna yol açabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca bazı ektopik deşarjların, dorsal kök ganglionundan (DRG) ve sinir boyunca diğer noktalardan da kaynaklanabileceği ortaya konulmuştur (81). Mekanik, termal, kimyasal uyaranlar sonucu yaralanan akson bölgesinde, DRG’de ve tomurcuklanmalarda aşırı duyarlılık nedeniyle ektopik deşarj oluşumları başlar. Bu aşırı duyarlılık, DRG’de sentez edilen Na kanal proteinlerinin aksiyon potansiyelini düşürmesiyle olur.

Voltaj duyarlı Na kanallarına ek olarak, sinir yaralanmasını takiben voltaj duyarlı Ca kanallarının ekspresyonu da artar. DRG’de, voltaj duyarlı Ca kanallarının α -2-delta alt biriminin sekresyonunda artış sonucu allodini olduğu öne sürülmüştür. Ca kanal antagonisti olan gabapentin ve pregabalinin nöropatik ağrıda analjezik etki oluşturması, bu mekanizmanın varlığını destekler (3,82).

Sempatik ve Duysal Lifler Arasında Etkileşim

Periferik sinir yaralanmasından sonra gelişen Wallerian dejenerasyonu ile çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinde artış olur. Sinir büyüme faktörünün (Nerve Growth Factor)(NGF), DRG'de sempatik filizlenmeyi indükleyebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, sinir yaralanmalarından sonra nöronlarda alfa adrenoreseptör sayısında artış olur ve böylece katekalominlere duyarlı hale gelirler. Tüm bu mekanizmalar sonucu sinir yaralanmasını takiben sempatik sinir sistemi ile duyuusal sinir sistemi arasında anormal bir temasın geliştiği bulunmuştur (80).

Periferik Reseptör Sensitizasyonu

Periferik nosiseptörler, uyarı yokluğunda genellikle sessizdir ve potansiyel olarak zararlı olan uyaranlara yanıt verirler. Bir periferik sinir lezyonundan sonra, bu nöronlar anormal derecede hassaslaşır ve patolojik spontan aktivite geliştirmeye başlar. Bu anormal spontan aktivite gelişiminden substans-P, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 sorumlu tutulmuştur. Bu maddeler proinflamatuvar etkileriyle mast hücre degradasyonu yaparak ortama histamin, serotoninin salınımı sağlar ve böylece nosiseptörlerin uyarılma eşikleri düşürülmüş olur (83,84).

A-β Liflerinin Reorganizasyonu

Periferik sinir yaralanmasından sonra yapısal bozulmaya bağlı olarak sinir lifleri arasında karşılıklı uyarılma (cross-excitation) gelişebilir. Böylece A beta lifleri, C liflerini uyarabilir ve normalde ağrı duyusu taşımayan A beta liflerinin C liflerini uyarmasıyla allodini ortaya çıkar (80).

İnflamasyon

Sinir lezyonundan sonra hasar bölgesindeki nötrofiller, makrofajlar ve mast hücreleri; endonöral kan damarlarından sinire ve DRG'ye sızarak TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri serbest bırakır. Sürekli olarak proinflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla sinir lifi hassaslaşır ve hipereksitasyon oluşur. Ayrıca bu mediatörler,

lezyon bölgesinde hem yaralı hem de komşu yaralanmamış primer afferent nosiseptörlerde ektopik aktiviteyi indükler (81,83).

Santral Mekanizmalar

Spinal Kordda Reorganizasyon

Miyelinli A delta lifleri ve miyelinsiz C lifleri, dorsal boynuzun yüzeysel laminalarında (I ve II) ikinci nöronla sinaps yaparken, miyelinli A beta lifleri lamina III ve IV'te son bulur. Sinir yaralanması sonucunda lamina II'de bulunan C liflerinde dejenerasyon geliştiği ve lamina III'deki miyelinli A beta projeksiyonlarının lamina II'ye filizlendiği saptanmıştır. Bu sinaptik reorganizasyonun bir sonucu olarak normalde ağırlıklı olarak yüksek eşikli duyuşal girdi alan omurilik içindeki ikinci nöronlar, düşük eşikli mekanoreseptörlerden girdiler almaya başlar ve düşük eşikli duyuşal bilgilerin nosiseptif olarak yorumlanmasına neden olabilir. Gelen bilginin nöronlarda yanlış yorumlanması sonucu allodini ortaya çıkar (80,85).

Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyon, patolojik olarak duyarlı hale getirilmiş C liflerindeki aktivite tarafından başlatılır ve sürdürülür. Bu lifler post-sinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri ve substans P üzerinde etkili olan glutamatı serbest bırakarak omurilik dorsal kök nöronlarını hassaslaştırır. Primer afferent nosiseptörlerin terminalleri üzerindeki presinaptik bölgelerde bulunan voltaj duyarlı N-Ca kanalları, periferik sinir yaralanmasından sonra aşırı eksprese edilir. Bu kanallar da glutamat ve substans P maddesi salınımıyla santral sensitizasyon oluşumuna önemli katkıda bulunur (83).

Santral sensitizasyon kaskadı ortamda substans P, CGRP ve glutamat salınımında artış olmasıyla başlar. Postsinaptik membranda glutamat AMPA reseptörlerine; Substans P ise nörokinin reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler Ca salınımı başlar. Ca artışı ile proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit (NO) sentetaz

aktivasyonu olur. Artan fosfolipaz C aktivitesi, prostoglandin (PG) artışına yol açar ve PG'ler komşu nöronlarda eksitabilite artışı, sekonder hiperalejinin oluşması gibi olaylara yardım ederler (86,87).

İnen Yollarda Disfonksiyon

Sinir hasarı ile potasyum klorür taşıyıcısı olan KCC2'nin ekspresyonunda azalma olur. Bunun sonucunda Lamina I nöronlarında transmembran anyon gradyanında bir değişiklik ortaya çıkar ve normalde inhibe edici olan anyonik sinaptik akımlar, uyarıcı hale gelmeye başlar. Bunun etkisi olarak, normalde inhibitör olan internöronlardan GABA salınımı, paradoksal olarak lamina I nöronları üzerinde uyarıcı bir etki göstermeye başlar ve santral sensitizasyonu artırır.

Dorsal kök nöronları, supraspinal merkezlerden inhibitör uyarılar alır. İnen inhibitör serotonerjik ve noradrenerjik yollarda fonksiyon kaybının, santral sensitizasyona ve ağrı kronifikasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Bu mekanizma ile NA'da serotonin ve noradrenalin geri alımını bloke eden antidepresanların etkinliği gösterilmiştir.

Sinir hasarının, inhibitör GABAerjik internöronların seçici olarak apoptozunu indüklediğini, inhibisyonun ortadan kalkmasıyla uyarılabilirliğin artmasına sebep olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (80,83,85).

Özet olarak; çok sayıda prelinik çalışma, nöropati durumlarında, periferik sinir lifi uyarımının birden fazla mekanizmasının çalıştığını ileri sürmektedir. Bu mekanizmalarda görev alan nosiseptif iyon kanalını/reseptörünü hedefleyerek kemirgenlerde periferik sinir lifi uyarımını bloke etmeyi amaçlayan farmakolojik çalışmalarda, nöropatik ağrı ile ilişkili davranışların önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle, periferik sinir lifi hipereksitasyonu ve spontan ektopik deşarj, periferik nöropatik ağrı durumları için baskın bir mekanizma olarak düşünülebilir.

Nöropatik Ağrı Değerlendirilmesi

NA tanısı, öykü ve fizik muayene bulguları ile konulur. NA'sı olan hastalar sinir iletiminin engellenmesine bağlı olarak etkilenen bölgede farklı duysal, motor ve otonomik semptomlar gösterebilir. Duyu muayenesi ile dokunma, iğne batması, basınç, soğuk, ısı, vibrasyon değerlendirilir.

Dokunma; cilde hafifçe pamuk sürülerek, iğne batması hissi; keskin iğne batması uyaranlarına verilen yanıtla, derin ağrı; kaslar ve eklemler üzerindeki hafif baskı ile ve soğuk-sıcak hissi bir termal uyarana verilen yanıt ölçülerek değerlendirilebilir. Titreşim, stratejik noktalara (örneğin interfalangeal eklemler) yerleştirilen bir diyapazon ile değerlendirilebilir.

Bir uyarana ortaya çıkan ağrı tipleri, uyarının dinamik veya statik karakterine göre disestezik, hiperaljezik veya allodinik olarak sınıflandırılır. Normalde zararsız bir uyarana yanıt olarak ağrı, allodini olarak adlandırılır. Dinamik mekanik allodini, bir pamuklu çubuk veya fırça ile cilde hafifçe sürtünerek ortaya çıkarılabilir.

Normalde ağrılı bir uyarana yanıt olarak artan bir ağrı hissi, hiperaljezi olarak adlandırılır. Duyu bozukluklarından sonra motor sisteme ait kas kuvveti, derin tendon refleksleri, patolojik refleks varlığı değerlendirilmeli ve sonrasında da otonom sisteme ait vazomotor, sudomotor semptomlar sorgulanmalıdır.

NA tanısını koymada spesifik tek bir laboratuvar testi yoktur. Periferik sinir fonksiyonunu değerlendirmek için sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi (EMG) yapılabilir. Ancak EMG ile ağrı ve sıcaklık bilgisi taşıyan küçük sinir lifleri test edilemez. MRG, beyin sapı, talamus, duysal korteks, anterior singulat ve insular korteks gibi santral nöropatik ağrıya sebep olabilecek alanların anatomik bütünlüğünü değerlendirebilir.

NA değerlendirmesinde tarama testleri olarak: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs(LANSS), Douleur Neuropathique 4 questions(DN4), PainDetect Anketi (PD-Q), Neuropathic Pain Questionnaire(NPQ), ID-Pain, NPS (Neuropathic Pain Scale), Short Form McGill Pain Questionnaire(SF-MPQ) gibi testler kullanılabilir.

2.2.2. Nöropatik Ağrı Tedavisi

NA tedavisinde farmakolojik ajanlar ve çeşitli invazif yöntemlerden yararlanılır. Etkinlikleri kısıtlı bulunmuş olsa da, farmakolojik tedaviyi desteklemek amacıyla, transkütanöz elektriksel sinir uyarımı, transkraniyal beyin stimülasyonu, ultrason, masaj, bilişsel davranışçı terapi gibi non-farmakolojik tedaviler de kullanılabilir(3).

Farmakolojik Tedaviler

Antidepresanlar

Analjezik etkinlikleri, antidepresan etkilerinden bağımsızdır. Trisiklik antidepresanlar (TAD), NA için etkili olduğu kanıtlanan ilk ilaç grubudur. Spinal kord yaralanması, HIV'e bağlı duyuşal nöropati ve sisplatin kaynaklı NA' da etkinliklerinin nispeten daha az olduğu düşünülse de TAD'ların, NA'yı azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. TAD'lar, antikolinergik yan etkilerinden dolayı, kardiyovasküler hastalık, glokom, idrar retansiyonu veya otonomik nöropati öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlı hastalarda denge sorunları ve kognisyonda bozulmaya sebep olabileceğinden kullanımı pek önerilmez. Nortriptilin ve desipramin hidroklorür ise daha az yan etkiye sahiptir ve genellikle amitriptilinden daha iyi tolere edilir. (79,86,88). Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) olan duloksetin, ilk önce diyabetik NA'da etkinliği gösterilmiş ve sonradan diğer NA tiplerinde de etkili olduğu ispatlanmıştır (89). Venlefaksin bir SNRI olup duloksetine göre daha iyi tolere edilir. SNRI'ların tansiyon yüksekliği, bulantı gibi yan etkileri olabilir. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), TAD ve SNRI grubu ilaçlara göre daha az etkili olup yan etkileri de daha hafiftir.

Antikonvulzanlar

Pregabalin ve gabapentin, kalsiyum kanallarının alfa-2-delta birimine antagonist etkileriyle santral sensitizasyon ve nosiseptif iletimde azalma sağlayarak analjezik etkinlik gösterirler. Gabapentin, postherpetik nevralji, periferik diyabetik

nöropati, spinal kord hasarına bağlı nöropatik ağrı gibi birçok durumda 3600 mg'a kadar olan dozlarda etkili bulunmuştur. Gabapentinin yan etkileri arasında somnolans, baş dönmesi, gastrointestinal semptomlar ve hafif periferik ödem yer alır. Gabapentin yaşlı hastalarda yürüme ve denge sorunlarının yanı sıra kognitif bozukluğa neden olabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir. Olumsuz etkileri azaltmak ve hastanın tedaviye uyumunu artırmak için, gabapentin düşük dozlarda (100 ila 300 mg tek doz yatmadan önce veya 100 ila 300 mg günde 3 kez) başlatılmalı ve ardından her 1 ila 7 günde bir 100 ila 300 mg artırılarak titre edilmelidir. Pregabalin, benzer bir mekanizmaya, daha yüksek kalsiyum kanalı afinitesine ve daha iyi biyoyararlanıma sahip bir gabapentin analogudur. Etki ve yan etki profilleri gabapentin ile benzer olup bazı çalışmalarda gabapentine göre daha sık baş dönmesi ve uyuşukluk hissi yaptığı bildirilmiştir. Pregabalin ve gabapentin, güvenlik profilleri ve ilaç etkileşimi göstermediklerinden dolayı NA tedavisinde sıkça tercih edilirler (79,90). Fenitoin, karbamazepin, lamotrigin gibi diğer antikonvulzanlar yan etkilerinden dolayı NA tedavisinde birinci basamak olarak tercih edilmezler. Karbamazepin trigeminal nevraljide ilk tercih olarak kullanılır.

Opioidler

Morfin ve oksikodon gibi güçlü opioidler ile tramadol ve tapentadol gibi zayıf opioidlerin NA'da etkili olabileceği gösterilmiştir. Opioidlerin kabızlık, mide bulantısı, kusma, yorgunluk, uyuşukluk, baş dönmesi, ağız kuruluğu ve kaşıntı gibi yan etkileri olabilir. Tramadol ile tapentadolün, kötüye kullanım ve bağımlılık potansiyelleri daha düşüktür. Tramadol NA'da daha etkili bulunmuş olup, serotonin ve noradrenalin re-uptake etkisi bulunduğu antidepresanlarla birlikte kullanıldığında serotonin sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Opioidler yaşlı hastalarda bilinç bulanıklığı yaparak kalça kırığı riskini artırabilir (89).

Topikal ajanlar

Lidokain ve kapsaisin içeren yamalar postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, HIV nöropatisi gibi durumlarda etkili olabilir. Güvenlidir ve iyi tolere edilirler. Diğer tedavilerin kullanılmadığı yaşlı hastalarda yararlı olabilir. Uygulama bölgesinde

eritem gibi hafif cilt reaksiyonları görülebilir. Sınıf 1 oral antiaritmik ilaç kullanan hastalarda lidokain yamalar ile sistemik absorbsiyon artabileceğinden dikkatli olunmalıdır (79).

Botulinum toksin

Periferik nöropatisi olan hastalarda ağrılı bölgeye subkutan olarak uygulanan botulinum toksin enjeksiyonlarının etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (91).

Diğer tedaviler

IV ketamin ve IV lidokain enjeksiyonları kısa süreli olarak etkilir ve NA akut alevlenmelerinde kullanılabilir.

İnvaziv teknikler

Tuzak nöropatilerde yapılan sinir blokları kısa süreli olarak rahatlama sağlayabilir. Postherpetik nevralji, kompleks bölgesel ağrı sendromu, fantom ağrı, ağrılı diyabetik nöropati durumlarında sempatik blok yapılabilir. Başarısız bel cerrahisi geçiren ve radikulopatisi olan hastalarda spinal kord stimulasyonu semptomların kontrol altına alınmasında daha uzun süre etkilidir (90).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'nde tek merkezli olarak yürütülmüştür. Çalışmanın amacı RA'lı hastalarda NA sıklığını değerlendirmek ve NA'nın; hastalık aktivitesi, fonksiyonel kapasite, sabah tutukluğu, seropozitiflik, D vitamini düzeyi, biyolojik veya konvansiyonel DMARD kullanımıyla ilişkisini incelemektir. Çalışmamız kesitsel/analitik türdedir.

3.1. Hasta Seçimi

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde, 2010 ACR/EULAR RA klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı ile takipli olan 92 hasta, rutin poliklinik kontrolüne başvurdukları sırada çalışmaya alındı. Tüm hastalara çalışmanın konusu ile ilgili bilgi verildi. Dahil edilme kriterlerine uymayan 12 hasta istatistiksel analize alınmadı. Aydınlatılmış onam formu sunuldu ve gönüllü olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi bilimsel araştırmalar etik kurulundan onay alındı.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

2010 ACR/EULAR RA klasifikasyon tanı kriterlerine göre RA tanısı almış olanlar

18 yaşından büyük olanlar

3.3. Dışlama Kriterleri

Diyabet

Hipo-hipertiroidi

Kronik böbrek yetmezliği

Demiyelinizan hastalık

Karaciğer yetmezliği

Alkol alımı

Amiloidoz

Karpal tünel, radikulopati

Geçirilmiş lomber cerrahi öyküsü

Kanser öyküsü gibi NA'ya neden olabilecek hastalıkları olanlar

Emosyonel ya da kognitif durumda bozulma olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi

3.4. Yöntem

Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, gibi demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanımı, komorbid hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçlar ve kullanma süreleri, aynı gün poliklinik kontrolünde bakılan, CRP değerleri ve geçmiş kayıtlardan elde edilen RF, ACPA ve D vitamini seviyeleri, çalışma için hazırlanan anket formuna kaydedildi.

Hastaların değerlendirilmesinde ağrı için, Vizüel Analog Skala (VAS); dizabilitede, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI); hastalık aktivitesi için, DAS-28 ESH, DAS 28 CRP, SDAI, CDAI; hastalık hasarı için, Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) kullanıldı. NA varlığı, LANNS ve DN4 anketleri ile değerlendirildi. Fizik muayene ile hassas ve şiş eklem sayıları tespit edildi. Sabah tutukluğu süresi dakika olarak kaydedildi.

3.5. Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler

Disease Activity Score 28-Joint (DAS28); RA hastalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için geliştirilen ilk kompozit indekstir. DAS28, belirli 28 eklem arasındaki şiş ve hassas eklem sayısı, hastanın global değerlendirmesi ve ESR/CRP

değerleri kullanılarak hesaplanır. DAS28 değerlerinin; ≤ 2.6 remisyonu, ≤ 3.2 düşük hastalık aktivitesini ve >5.1 değerlerinin yüksek hastalık aktivitesini temsil ettiği kabul edilir (92).

Simplified Disease Activity Index (SDAI); DAS'tan daha basit bir araç sağlamak için 2003 yılında yayınlanmıştır. SDAI, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın global değerlendirmesi, doktorun global değerlendirmesi ve CRP değerinin cebirsel toplamıyla elde edilir. Değerler 0,1 ile 86 arasında değişebilir (92). Hastalık aktivite kriterleri 2005 yılında modifiye edilmiştir. SDAI; >26 yüksek hastalık aktivitesi, >11 ve ≤ 26 arası orta hastalık aktivitesi, 3.3 ve ≤ 11 arası düşük aktivite, ≤ 3.3 remisyon olarak kabul edilir (93).

Clinical Disease Activity Index (CDAI); CDAI, 2005 yılında SDAI'den türetilmiştir. CRP seviyesi dışında SDAI ile aynı faktörleri kullanır. Bu nedenle herhangi bir laboratuvar testine ihtiyaç duymadan hesaplanabilir. Değerler 0 ile 76 arasında değişir. CDAI; >22 Yüksek hastalık aktivitesi, >10 ve ≤ 22 arası orta hastalık aktivitesi, >2.8 ve ≤ 10 arası düşük aktivite, ≤ 2.8 remisyon olarak değerlendirilir.

The Health Assessment Questionnaire (HAQ); Üst ekstremitenin ince hareketleri, alt ekstremitenin lokomotor aktiviteleri ve hem üst hem de alt ekstremiteye ait aktiviteleri içeren bir anket olup hastanın fonksiyonel düzeyinin değerlendirilmesini sağlar. Giyinme, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük faaliyetler gibi fonksiyonel becerileri temsil eden sekiz kategori ve toplam 20 soru içerir. Ankette kişinin son bir haftası sorgulanır. Her madde, 0'dan 3'e kadar puanlanır. Zorluk yok (0), biraz zorluk (1), çok zorluk (2) ve yapamama (3) şeklinde dört seviyede kategorize edilir. Ankette hastanın rutin kullandığı yardımcı ekipmanları ve diğer kişilerden fiziksel yardım alma ihtiyacı da değerlendirilir. Yardımcı cihaz veya kişi ihtiyacı olmadıkça her kategorideki en yüksek bileşen puanı, kategorinin puanını belirler. Ekipmana veya fiziksel yardıma bağımlılık, altta yatan engeli daha doğru bir şekilde temsil etmek için daha düşük bir puanı 2 düzeyine çıkarır.

HAQ, değişime duyarlıdır ve gelecekteki sakatlık ve maliyetlerin iyi bir göstergesidir. HAQ tarafından defalarca ölçülen sakatlık, ölüm oranları, yaşlanmanın ilerlemesi ve sağlık hizmeti kaynaklarının kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (94).

Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID); RA’da ağrı, dizabilite ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için oluşturulmuş birçok ölçek bulunur. Ancak hastalığın etkisinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için bu faktörlerin yanında; yorgunluk, uyku düzeni, hastalıkla başa çıkma gibi hastalığa ait diğer sağlık sorunlarının da değerlendirilmesi gerektiği düşünülerek 2011 yılında EULAR tarafından RAID indeks oluşturulmuştur. Bu kompozit indeks; ağrı, fonksiyonel işlev kusuru, yorgunluk, fiziksel ve duygusal iyilik hali, uyku bozukluğu ve başa çıkma şeklinde yedi alandan oluşur (95). Her alan 0-10 arasında puanlandırılması istenen bir soru içerir. RAID skor toplam puanı, 0 (en iyi) ile 10 (en kötü) arasında değişir. RAID skoru, yeni bir ölçek olduğundan, klinik değişiklik gösteren eşik değerlerinin netleşmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (96).

Vizüel analog skala (VAS); Ağrı şiddetinin belirlenmesi için VAS kullanılmıştır. VAS, horizontal hatta 10 cm uzunluğunda olan bir skaladır. Bir ucu 0=ağrı yok, diğer ucu ise 10=en şiddetli ağrı anlamına gelir. Hastanın kendi ağrısına karşılık gelen yeri işaretlemesi istenir.

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS);

NA’yı, nosiseptif ağrıdan ayırt etmek için oluşturulmuş bir ankettir. Hastadan nöropatik ağrıya ait semptomları içeren ilk 5 soruya evet ya da hayır şeklinde cevaplar istenir. Son iki soruda ise fizik muayene yapılır. Pamuk ile ağrılı ve ağrısız alana dokunularak allodini varlığı değerlendirilir. Her bir sorunun puanı farklı olup toplam skor 24’tür. Toplam skorun 12 ve üstünde olması NA’yı düşündürür (97).

Douleur Neuropathique 4 (DN4); Fransa’da geliştirilmiş bir testtir. 4 soru ve toplam 10 madde içerir. İlk 7 madde NA semptomları ile son 3 madde ise muayene ile ilişkilidir. Toplam puan 10 olup 4 ve üzeri puan alınması NA varlığı anlamına gelir (98).

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçüm parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman rho korelasyon testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 2010 ACR/EULAR RA klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı olan 80 hasta dahil edildi.

Hastaların LANNS'a göre 36 (%45)'si, DN4'e göre 43 (%53,75)'ünde nöropatik ağrı tespit edildi.

Çalışma popülasyonumuzun yaş ortalaması $55 \pm 14,3$ (med:57, min-max: 23-86) yılıdır. Hastaların 17 (%21,2)'si erkek, 63 (%78,8)'ü kadındır. VKİ değerleri $16,2 \text{ kg/m}^2$ ile 39 kg/m^2 arasında değişmekte olup ortalaması $28,2 \pm 4,92 \text{ kg/m}^2$ idi. VKİ 30'un üstünde olan hastalar obez, 25-30 arası kilolu ve 25'in altında olanlar normal olarak gruplandırıldı. Buna göre 29 (%36,25) hasta obez, 32 (%40) hasta kilolu ve 19(23,75) hasta normal olarak sınıflandırıldı.

Eğitim durumu değerlendirildiğinde; 12 (%15) hastanın okur-yazar olmadığı, 49 (%61,25)'unun ilkokul, 5 (%6,25)'inin ortaokul, 7 (%8,75)'sinin lise, 3 (%3,75)'ünün lisans, 4 (%5)'ünün ise yüksek lisans/doktora mezunu olduğu saptandı.

Hastaların 10 (%12,5)'u bir iş kolunda çalışmaktayken, 59 (%73,75)'u emekli idi. Medeni haline göre 75 (%93,75)'i evli ve 5 (%6,25)'i bekardı.

Sigara alışkanlıklarına bakıldığında 56 (%70) hastanın hiç sigara kullanmadığı, 5 (%6,25) hastanın ise halen sigara içmekte olduğu belirlendi.

Hastalık süreleri 4 ile 444 ay arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi $99,3 \pm 85,41$ aydır (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların demografik bulgularının incelenmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	63	78,8
Erkek	17	21,2
Eğitim durumu		
Okur yazar değil	12	15
İlkokul	49	61,25
Ortaokul	5	6,25
Lise	7	8,75
Lisans	3	3,75
Yüksek lisans/doktora	4	5

Çalışma durumu		
Çalışıyor	10	12,5
Çalışmıyor	59	73,75
Emekli	11	13,75
Medeni hali		
Bekar	5	6,25
Evli	75	93,75
Sigara alışkanlığı		
Hiç içmemiş	56	70
İçip bırakmış	19	23,75
Halen içiyor	5	6,25
VKİ		
Normal	19	23,75
Kilolu	32	40
Obez	29	36,25

	Ort±Ss	Med(min-mak)
Yaş (yıl)	55±14,3	57 (23-86)
VKİ (kg/m ²)	28,20±4,92	27,7(16,2-39)
Hastalık süresi(ay)	99,3±85,41	78,5(4-444)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, min;max:minimum, maksimum

Laboratuvar değerlerine bakıldığında, CRP ortalaması 2,79±3,16 mg/L; ESH ortalaması 24,71±20,39 mm/h; D vitamin seviyeleri 9 ile 64 ng/ml arasında değişmekte olup ortalaması 20,64±9,05 ng/ml idi (Tablo 6).

Hastaların hassas eklem sayısı ortalama 1,13±2,73; şiş eklem sayısı 0,26±1,05 idi. Sabah tutukluğu süreleri ortalama 14,13±28,06 dakika idi. Hastaların VAS skorları, RAİD ve HAQ kompozit indeks ortalama değerleri Tablo 6’da özetlendi.

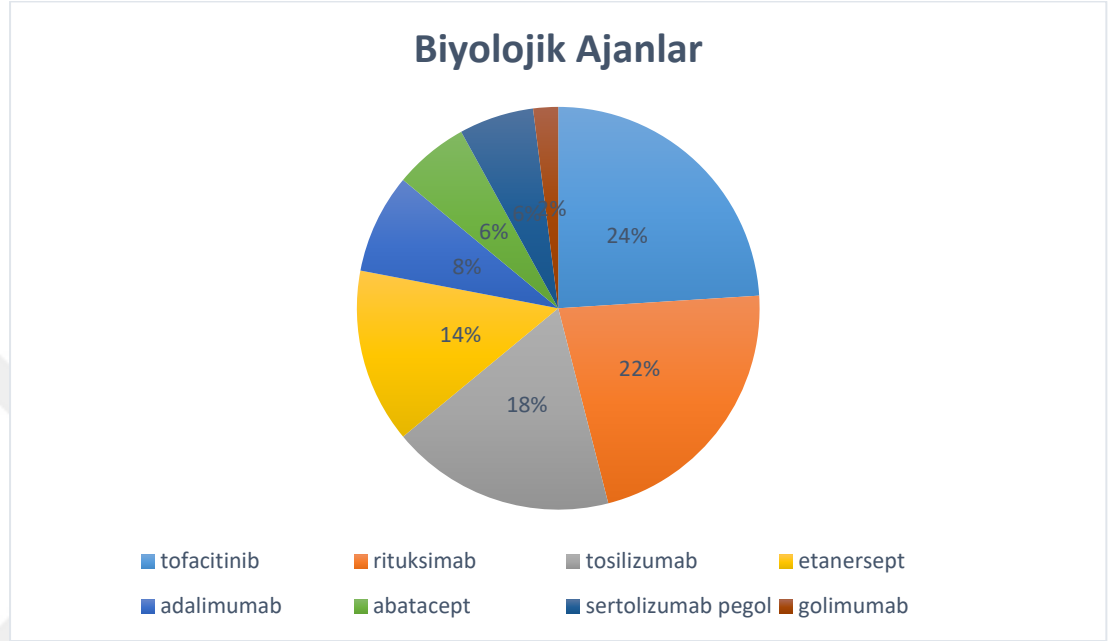
Tablo 6: Hastalık aktivite bulgularının incelenmesi

	Ort±Ss	Med (min-mak)
VAS hasta global(0-100mm)	34,88±26,43	30(0;100)
VAS doktor global(0-100mm)	31±23,73	25(0;90)
VAS ağrı(0-100mm)	34,25±29,54	25(0;100)
VAS yorgunluk(0-100mm)	46,5±28,28	50(0;100)
Sabah tutukluğu(dk)	14,13±28,06	0(0;180)
Hassas eklem	1,13±2,73	0(0;16)
Şiş eklem	0,26±1,05	0(0;6)
HAQ skor	0,42±0,49	0,2(0;1,95)
RAID indeks	3,55±2,27	3,26(0;9,12)
D vit(ng/ml)	20,64±9,05	19 (9;64)
ESH (mm/h)	24,71±20,39	19(6;92)
CRP (mg/L)	2,79±3,16	1,4 (0,1;15,2)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, min-max:minimum maksimum

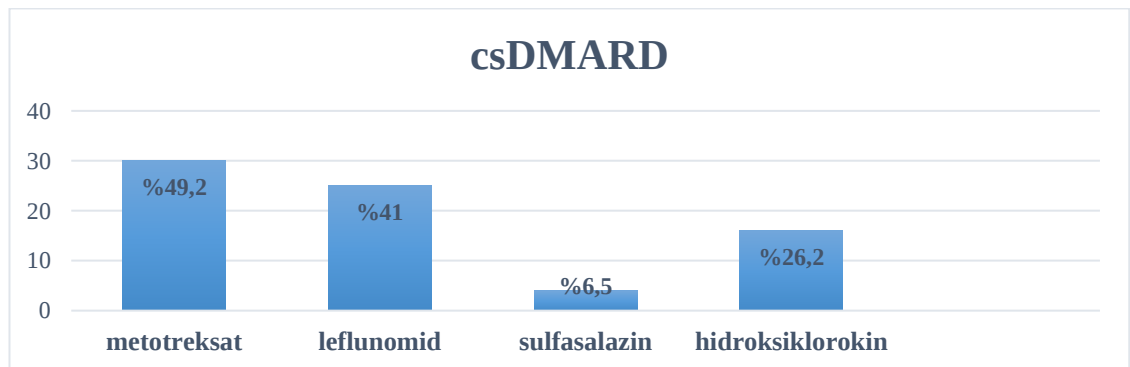
Hastaların 50 (62,5)'si biyolojik tedavi almaktaydı. Bunların 7 (%14)'si etanersept, 4 (%8)'ü adalimumab, 1 (%2)'i golimumab, 12 (%24)'si tofacitinib, 11 (%22)'i rituksimab, 9(%18)'u tosilizumab tedavisi altındaydı. 3 (%6)'er hasta sertolizumab pegol ve abatacept kullanmaktaydı(Şekil 1).

Şekil 1: Hastaların aldığı biyolojik tedavilerin dağılımı



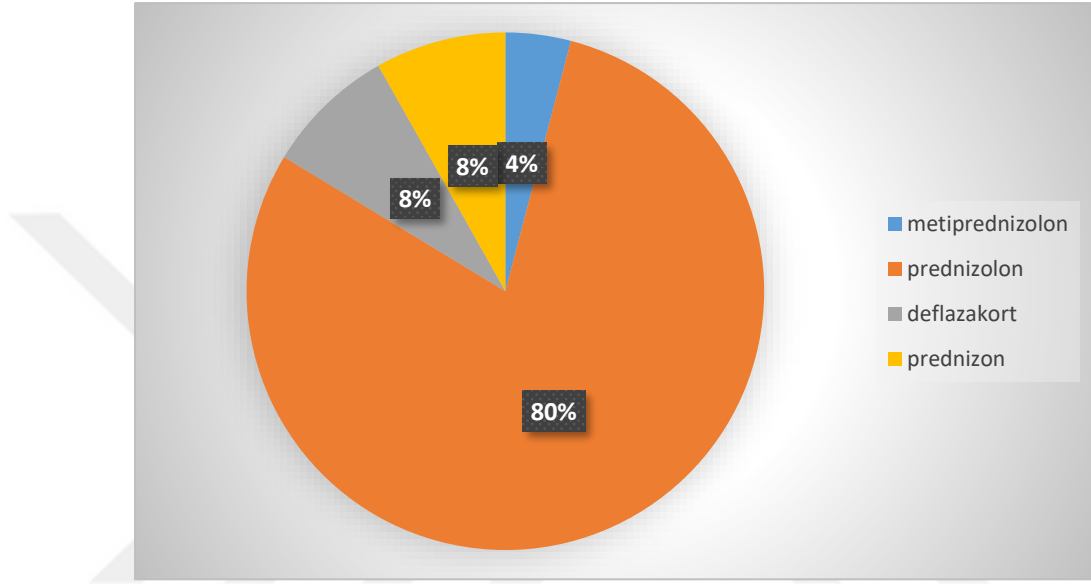
csDMARD kullanan 61 (%76,25) hasta vardı. Bunların 30 (%49,2)'u metotreksat, 25 (%41)'i leflunomid, 4 (%6,5)'ü sülfasalazin ve 16(%26,2)'sı hidroksiklorokin tedavisi almaktaydı (Şekil 2).

Şekil 2: Hastaların aldığı csDMARD tedavilerinin dağılımı



Kırk dokuz (%61,25) hastada steroid kullanımı mevcuttu. Steroid kullanan hastaların 39 (%80)'u prednizolon almakta iken, 4 (%8)'er hasta deflazakort ve prednizon kullanıyordu. Bu hastaların yalnızca 2 (%4)'si metilprednizolon tedavisi alıyordu (Şekil 3).

Şekil 3: Hastaların aldığı steroid tedavilerinin dağılımı



LANSS'a göre nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar 2 gruba ayrıldı ve nöropatik ağrı ile demografik özellikler arasındaki ilişki incelendi (Tablo 7).

Hastalık süresi daha kısa olan hastalarda, nöropatik ağrı sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0,02$).

VKİ değerlerinin ortalaması ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,15$). Ancak VKİ grupları arasında, kilolu olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,04$).

Bekar olan hastalarda nöropatik ağrı yoktu. Bekar ve evli hastalar arasında istatistiksel bir değerlendirme yapılamadı.

Nöropatik ağrı varlığı ile yaş, cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=1$, $p=0,72$, $p=0,44$, $p=0,94$, $p=0,55$).

Tablo 7: LANSS ile demografik veriler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	LANSS		p ^a
	NA Yok (n=44) n(%)	NA Var (n=36) n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	34 (54)	29 (46)	0,72
Erkek	10 (58,8)	7 (41,2)	
Eğitim durumu			
Ortaokul ve altı	35(53)	31(47)	0,44
Lise ve üstü	9(64,3)	5(35,7)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	6 (60)	4 (40)	0,94
Çalışmıyor	32 (54,2)	27 (45,8)	
Emekli	6 (54,5)	5 (45,5)	
Medeni hali			
Bekar	5 (100)	0 (0)	
Evli	39 (52)	36 (48)	
Sigara içme öyküsü			
Negatif	32 (57,1)	24 (42,9)	0,55
Pozitif	12 (50)	12 (50)	
VKİ			
Normal	15 (78,9)	4 (21,1)	0,04*
Kilolu	14 (43,8)	18 (56,2)	
Obez	15 (51,7)	14 (48,3)	
	ort±Ss	ort±Ss	p^b
Yaş (yıl)	54,86±16,13	55,14±11,92	1
VKİ (kg/m ²)	27,56±5,28	29±4,39	0,15
Hastalık süresi (ay)	115,59±84,68	79,39±83,17	0,02*

* p<0,05, **p<0,001, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri, b: Mann Whitney U testi

DN4'e göre nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar 2 gruba ayrıldı ve nöropatik ağrı ile demografik özellikler arasındaki ilişki incelendi (Tablo 8).

Hastalık süresi daha kısa olan hastalarda, nöropatik ağrı sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,02).

VKİ ortalaması ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0,05). VKİ grupları arasında nöropatik ağrı sıklığı, kilolu ve obez hastalarda anlamlı şekilde daha fazlaydı (p=0,02).

Bekar olan hastalarda nöropatik ağrı saptanmadı ve medeni hal ile nöropatik ağrı arasında istatistiksel analiz yapılamadı.

Eğitim durumu ortaokul ve altı olan hastalarda nöropatik ağrı daha fazlaydı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu(p=0,13).

Bir iş kolunda çalışmayan hastalarda nöropatik ağrı sıklığının daha fazla olduğu gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda çalışma durumu ile nöropatik ağrı sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,49$).

Sigara kullanımı, yaş, cinsiyet parametreleri ile nöropatik ağrı sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla $p=0,96$, $p=0,99$, $p=0,24$).

Tablo 8: DN4 ile demografik veriler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	DN4		p^a
	NA Yok (n=37)	NA Var (n=43)	
	n(%)	n(%)	
Cinsiyet			
Kadın	27 (42,9)	36 (57,1)	0,24
Erkek	10 (58,8)	7 (41,2)	
Eğitim durumu			
Ortaokul ve altı	28(42,4)	38(57,6)	0,13
Lise ve üstü	9(64,3)	5(35,7)	
Çalışma durumu			
Çalışıyor	6 (60)	4 (40)	0,49
Çalışmıyor	25(42,4)	34 (57,6)	
Emekli	6 (54,5)	5 (45,5)	
Medeni hali			
Bekar	5 (100)	0 (0)	
Evli	32 (42,7)	43 (57,3)	
Sigara içme öyküsü			
Negatif	26 (46,4)	30 (53,6)	0,96
Pozitif	11 (45,8)	13 (54,2)	
VKİ			
Normal	14 (73,7)	5 (26,3)	0,02*
Kilolu	11(34,4)	21 (65,6)	
Obez	12 (41,4)	17 (58,6)	
	ort±Ss	ort±Ss	p^b
Yaş (yıl)	54,78±16,96	55,16±11,75	0,99
VKİ (kg/m ²)	27,20 ±5,47	29,07±4,28	0,05
Hastalık süresi (ay)	120,05±87,42	81,44±80,41	0,02*

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri, b: Mann Whitney U testi

Hastalık aktivitesi ve laboratuvar parametreleri ile LANNS'a göre nöropatik ağrı sıklığı arasındaki ilişki incelendi(Tablo 9).

RF ve ACPA pozitifliği ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,39$, $p=0,25$).

DAS28 ESH'a göre aktif hastalığı olanlarda nöropatik ağrı sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,008$).

CDAI'e göre aktif hastalığı olanlarda nöropatik ağrının daha fazla olduğu gözlemlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,06$).

DAS 28 CRP ve SDAI sonuçları ile nöropatik ağrı sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,42$, $p=0,17$).

VAS hasta global, VAS doktor global, skorları yüksek olan hastalarda ve hassas, şiş eklem sayısı daha çok olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla nöropatik ağrı saptandı (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,01$, $p=0,03$, $p=0,04$).

VAS ağrı ve VAS yorgunluk skorları nöropatik ağrısı olanlarda daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,05$, $p=0,41$).

Sabah tutukluğu dakika cinsinden değerlendirildi ve nöropatik ağrısı olanlarda anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,001$).

HAQ ve RAID kompozit indeks skorları nöropatik ağrısı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$).

D vitamini değerleri, CRP mg/L ve ESH mm/h ile nöropatik ağrı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,9$, $p=0,52$, $p=0,28$) (Tablo 9).

Tablo 9: LANSS ile hastalık aktivitesi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	LANSS		p^a
	NA Yok (n=44) n(%)	NA Var (n=36) n(%)	
RF			
Negatif	12 (48)	13 (52)	0,39
Pozitif	32 (58,2)	23 (41,8)	
ACPA			
Negatif	13 (46,4)	15 (53,6)	0,25
Pozitif	31(59,6)	21 (40,4)	
DAS28 ESH			
Remisyon	29 (69)	13 (31)	0,008*
Aktif hastalık	15 (39,5)	23 (60,5)	
DAS28 CRP			
Remisyon	21 (60)	14 (40)	0,42
Aktif hastalık	23 (51,1)	22 (48,9)	
SDAI			
Remisyon	7 (77,8)	2 (22,2)	0,17
Aktif hastalık	37 (52,1)	34 (47,9)	
CDAI			
Remisyon	17 (70,8)	7 (29,2)	0,06
Aktif hastalık	27 (48,2)	29 (51,8)	

D-vit durumu (n=64)	(n=36)	(n=28)	
Yetersiz (≤ 20 ng/ml)	19(55,9)	15(44,1)	0,95
Yeterli (> 20 ng/ml)	17(56,7)	13(43,3)	

	Ort±Ss	Ort±Ss	p^b
VAS hasta global (0-100mm)	26,59±21,98	45±28,13	0,03*
VAS doktor global (0-100mm)	25±21,72	38,33±24,31	0,01*
VAS ağrı (0-100mm)	27,5±25,16	42,5±32,63	0,05
VAS yorgunluk(0-100mm)	44,09±29,51	49,44±26,82	0,41
Sabah tutukluğu(dk)	5,80±13,5	24,31±36,88	0,001*
Hassas eklem	0,66±2,145	1,69±3,26	0,03*
Şiş eklem	0,05±0,30	0,02±1,50	0,04*
HAQ skor	0,26±0,40	0,61±0,53	0,001*
RAID indeks	2,71±1,80	4,58±2,39	0,001*
D vit (ng/ml)	20,78±7,55	20,45 ±10,82	0,52
ESH (mm/h)	25,09±23,6	24,25±15,84	0,28
CRP (mg/L)	2,67±2,74	2,93±3,64	0,9

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri, b: Mann Whitney U

testi

DN4'e göre nöropatik ağrı sıklığı ile hastalık aktivitesi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki incelendi (Tablo 10).

RF ve ACPA pozitifliği ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla $p=0,78$, $p=0,65$).

DAS 28 ESH, DAS 28 CRP, CDAI ve SDAI'ye göre aktif hastalığı olanlarda nöropatik ağrı sıklığı daha fazlaydı. Ancak yapılan istatistiksel analiz sonucunda yalnızca DAS 28 ESH ve CDAI ile nöropatik ağrı varlığı arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,01$).

Diğer hastalık aktivitesi parametreleri incelendiğinde; VAS hasta global, VAS doktor global, VAS ağrı, VAS yorgunluk skorları, sabah tutukluğu, hassas eklem sayısı, HAQ ve RAID indeks skorları nöropatik ağrısı olanlarda anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,08$, $p=0,01$, $p=0,001$, $p=0,01$, $p=0,001$, $p=0,001$).

Şiş eklem sayısı nöropatik ağrısı olanlarda daha fazla ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,12$).

D vitamini, ESH mm/h ve CRP mg/L değerleri ile nöropatik ağrı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,07$, $p=0,4$, $p=0,21$) (Tablo 10).

Tablo 10: DN4 ile hastalık aktivitesi ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	DN4		p ^a
	NA Yok (n=37) n(%)	NA Var (n=43) n(%)	
RF			
Negatif	11 (44)	14 (56)	0,78
Pozitif	26 (47,3)	29 (52,7)	
ACPA			
Negatif	12 (42,9)	16 (57,1)	0,65
Pozitif	25(48,1)	27 (51,9)	
DAS28 ESH			
Remisyon	25 (59,5)	17 (40,5)	0,01*
Aktif hastalık	12 (31,6)	26 (68,4)	
DAS28 CRP			
Remisyon	18 (51,4)	17 (48,6)	0,42
Aktif hastalık	19 (42,2)	26 (57,8)	
SDAI			
Remisyon	7 (77,8)	2 (22,2)	0,41
Aktif hastalık	30 (42,2)	41 (57,8)	
CDAI			
Remisyon	16 (66,7)	8 (33,3)	0,01*
Aktif hastalık	21 (37,5)	35 (62,5)	
D-vit durumu (n=64)	(n=31)	(n=33)	
Yetersiz(≤20 ng/ml)	14(41,2)	20(58,8)	0,21
Yeterli (>20 ng/ml)	17(56,7)	13(43,3)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	p^b
VAS hasta global(0-100mm)	24,32±22,05	43,95±26,73	0,001*
VAS doktor global(0-100mm)	23,24±22,36	37,67±23,07	0,003*
VAS ağrı(0-100mm)	24,32±24,32	42,79±50	0,008*
VAS yorgunluk(0-100mm)	38,38±26,61	53,49±50	0,01*
Sabah tutukluğu(dk)	5,95±14,52	21,16±34,51	0,001*
Hassas eklem	0,49±2,02	1,67±3,15	0,01*
Şiş eklem	0,05±0,32	0,44±1,38	0,12
HAQ skor	0,21±0,36	0,59±0,52	0,001*
RAID indeks	2,54±1,81	4,42±2,29	0,001*
D vit(ng/ml)	21,89±7,46	19,46±10,3	0,07
ESH(mm/h)	24,57±23,9	24,84±17,8	0,4
CRP(mg/L)	2,99±2,88	2,62±3,41	0,21

* p<0,05, **p<0,001, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri, b: Mann Whitney

U testi

LANNS'a göre nöropatik ağrı varlığı ile tedavi grupları arasındaki ilişki incelendi (Tablo 11).

csDMARD kullanımı ile nöropatik ağrı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,41).

Steroid tedavisi almakta olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,02$).

bDMARD kullananlarda nöropatik ağrı sıklığının anlamlı derecede daha az olduğu belirlendi ($p=0$).

bDMARD'lar; JAK inhibitörleri ve diğer biyolojik ajanlar (TNF inhibitörleri, IL-6 blokörleri, CD20 monoklonal antikorları, T hücre ko-stimülan blokörü) olarak gruplandırıldı. Gruplar arası incelemede JAK inhibitörleri ile diğer biyolojik ajanlar arasında nöropatik ağrı sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0,8$) (Tablo 11).

Tablo 11: LANNS ile tedavi grupları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	LANSS		p^a
	NA Yok (n=44)	NA Var (n=36)	
	n(%)	n(%)	
csDMARD Kullanımı			
Kullanmayanlar	12 (63,2)	7 (36,8)	0,41
Kullananlar	32 (52,5)	29 (47,5)	
Steroid Kullanımı			
Kullanmayanlar	22(71)	9(29)	0,02*
Kullananlar	22(44,9)	27(55,1)	
bDMARD kullanımı			
Kullanmayanlar	9 (30)	21 (70)	0**
Kullananlar	35(70)	15 (30)	
bDMARD grupları			
JAK inhibitörleri	7(58,3)	5(41,7)	0,8
Diğer biyolojik ajanlar	37(54,4)	31(45,6)	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri

İlaç kullanım sürelerinin NA ile ilişkisi değerlendirildiğinde bDMARD, csDMARD ve steroid kullanım süresi ile NA sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,68$, $p=0,23$, $p=0,65$) (Tablo 12).

Tablo 12: LANSS ile tedavi süreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	LANSS		p^b
	NA Yok (n=44)	NA Var (n=36)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	
bDMARD kullanım süresi(ay)	42,31±30,76	36,87±29,99	0,68
csDMARD kullanım süresi(ay)	41,25±45,06	25,47±30,43	0,23
Steroid kullanım süresi(ay)	41,55±71,44	16,19±24,22	0,65

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, b: Mann Whitney U testi

LANNS' a göre nöropatik ağrı sıklığı ile csDMARD tedavileri arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 13).

Metotreksat, leflunomid, sülfasalazin ve hidroksiklorokin kullanımı ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla $p=0,1$, $p=0,27$, $p=0,32$, $p=0,42$).

Tablo 13: LANNS ile csDMARD arasındaki ilişkinin incelenmesi

	LANSS		p^a
	NA Yok (n=44)	NA Var (n=36)	
	n(%)	n(%)	
Metotreksat			
Kullanmıyor	31 (62)	19 (38)	0,1
Kullanıyor	13 (43,3)	17 (56,7)	
Leflunomid			
Kullanmıyor	28 (50,9)	27 (49,1)	0,27
Kullanıyor	16 (64)	9 (36)	
Sulfasalazin			
Kullanmıyor	43 (56,6)	33 (43,4)	0,32
Kullanıyor	1 (25)	3 (75)	
Hidroksiklorokin			
Kullanmıyor	37 (57,8)	27 (42,2)	0,42
Kullanıyor	7 (43,8)	9 (56,3)	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri

DN4'e göre nöropatik ağrı sıklığı ile tedavi grupları arasındaki ilişki Tablo 14'te belirtildi.

csDMARD kullanımı ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,24$).

Steroid kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede nöropatik ağrı sıklığı daha fazlaydı ($p=0,009$).

bDMARD tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak nöropatik ağrı sıklığının daha az olduğu görüldü ($p=0,001$).

JAK inhibitörleri ve diğer biyolojik ajanlar arasında nöropatik ağrı sıklığı açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,36$).

Tablo 14: DN4 ile tedavi grupları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	DN4		p^a
	NA Yok (n=37)	NA Var (n=43)	
	n(%)	n(%)	
csDMARD Kullanımı			
Kullanmayanlar	11(57,9)	8 (42,1)	0,24
Kullananlar	26 (42,6)	35 (57,4)	
Steroid Kullanımı			
Kullanmayanlar	20(64,5)	11(35,5)	0,009*
Kullananlar	17(34,7)	32(65,3)	
bDMARD kullanımı			
Kullanmayanlar	7 (23,3)	23 (76,7)	0,001*

Kullananlar	30 (60)	20 (40)	
bDMARD grupları			
JAK inhibitörleri	7(58,3)	5(41,7)	0,36
Diğer biyolojik ajanlar	30(44,1)	38(55,9)	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri

İlaç kullanım sürelerinin NA ile ilişkisi değerlendirildiğinde bDMARD, csDMARD ve steroid kullanım süresi ile NA sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,76$, $p=0,77$, $p=0,19$) (Tablo 15).

Tablo 15: DN4 ile tedavi süreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	DN4		p^b
	NA Yok (n=37)	NA Var (n=43)	
	Ort±Ss	Ort±Ss	
bDMARD kullanım süresi(ay)	41,77±30,29	39,05±31,10	0,76
csDMARD kullanım süresi(ay)	39,32±47,09	29,70±31,98	0,77
Steroid kullanım süresi(ay)	37,89±69,54	23,47±42,11	0,19

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, b: Mann Whitney U testi

DN4'e göre nöropatik ağrı sıklığı ile csDMARD tedavileri arasındaki ilişki Tablo 16'da belirtildi.

Metotreksat, leflunomid, sulfasalazin ve hidroklorokin kullanımı ile nöropatik ağrı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla $p=0,07$, $p=0,48$, $p=0,62$, $p=0,43$).

Tablo 16: DN4 ile csDMARD arasındaki ilişkinin incelenmesi

	DN4		p^a
	NA Yok (n=37)	NA Var (n=43)	
	n(%)	n(%)	
Metotreksat			
Kullanmıyor	27 (54)	23 (46)	0,07
Kullanıyor	10 (33,3)	20 (66,7)	
Leflunomid			
Kullanmıyor	24 (43,6)	31 (56,4)	0,48
Kullanıyor	13 (52)	12 (48)	
Sulfasalazin			
Kullanmıyor	36 (47,4)	40 (52,6)	0,62
Kullanıyor	1 (25)	3 (75)	
Hidroklorokin			
Kullanmıyor	31 (48,4)	33 (51,6)	0,43
Kullanıyor	6 (37,5)	10 (62,5)	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, a: Ki-kare ve Fisher exact testleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların DN4 skorları ile LANSS skorları arasında pozitif (doğrusal) yönlü çok kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=0,839$; $p<0,001$)



5.TARTIŞMA

Gelişen tedavilerle birlikte RA hastalarında inflamasyon daha iyi kontrol altına alınmış ve hastaların uzun süre remisyonda kalması sağlanmıştır. İnflamasyon baskılanmış olmasına rağmen hastaların yüksek ağrı skorları bildirmesi, RA'da inflamatuvar ağrıya nöropatik komponentin eşlik edebileceğini düşündürmüştür (2). Optimal tedavi uygulanması ve hastaların hayat kalitesinin artırılması için RA'da ağrı paternlerinin iyi tespit edilmesi gerekir.

Bu amaçla çalışmamıza, polikliniğimizde ACR 2010 tanı kriterlerine göre RA tanısı ile takipli olan 80 hasta dahil edilmiş ve hastalardaki NA sıklığı, NA'nın demografik veriler, hastalık aktivitesi, laboratuvar bulguları ve kullanılan tedaviler ile ilişkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda hastaların LANNS'a göre % 45'i, DN4'e göre ise % 53,75'inde NA saptadık. Ahmed ve arkadaşları, RA'lı hastalarda Pain Detect anketini (PD-Q) kullanarak NA sıklığını taramış ve %5'inde yüksek olası NA, %28'inde ise olası NA saptamıştı (99). Literatürde PD-Q ile NA sıklığını tarayan diğer çalışmalara baktığımızda; Koop ve arkadaşları RA hastalarında %17 yüksek olası ve %21 olası NA; Christensen ve arkadaşları %35 oranında olası ve yüksek olası NA tespit etmişti (2,100). Satoshi ve arkadaşları 300 RA hastası ile yaptığı çalışmada PD-Q'a göre yalnızca %14'ünde olası ve yüksek olası NA saptamıştı (101). Cengiz ve arkadaşları RA ve sistemik sklerozis hastalarında PD-Q ve DN4 kullanarak NA sıklığını değerlendirmiş ve RA hastalarında DN'4 e göre %45,3 oranında NA tespit ederken PD-Q'a göre %33.7 olası ve yüksek olası NA olduğunu bulmuştu (102). Akkar ve arkadaşları 84 RA hastasının %31'inde DN4'e göre NA tespit etmişti(103). DN4'ün kullanıldığı bir diğer çalışmada Perrot ve arkadaşları %35.7 oranında NA saptamıştı (104). Rocha ve arkadaşları 99 RA'lı hasta ile LANNS ve PD-Q kullanarak yaptıkları çalışmada hastaların LANNS'a göre %46'sında NA ve %29'unda PD-Q' a göre olası ve yüksek olası NA olduğunu belirtmişti (105).

Çalışmamızda saptadığımız NA oranları literatürle uyumludur. Satoshi ve arkadaşları; NA olası ve yüksek olası olan grupta, NA olası olmayan gruba göre daha yüksek VKİ ortalaması olduğunu ve çok değişkenli analizlerde de VKİ>22 olan hastalarda NA sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptadı (101). Ahmed ve

arkadaşları; VKİ artışı ile NA arasında bir ilişki saptamış ve VKİ>30 olan hastalarda NA sıklığının daha fazla olduğunu belirtmişti (99). Klooster ve Madsen'in çalışmalarında da NA saptanan hastalarda VKİ ortalaması daha yüksekti (106,107). Çalışmamızda VKİ ortalaması ile NA arasında ilişki saptanmamış ancak kilolu ve obez hastalarda LANNS ve DN4'e göre NA sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar RA'da obezite ile NA arasındaki ilişki net olarak bilinmese de elde edilen bu sonuç literatür bulgularıyla uyumludur. Obezitenin daha yüksek ağrı ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Obezlerde yağ dokudan salınan TNF alfa, IL-6, leptin gibi proinflamatuvar mediyatörlerin kronik ağrıya yol açabileceği düşünülür. Kronik ağrı durumunun bu hastalarda hareketsiz bir yaşam tarzına sebep olması sonucunda ağrı ve obezite arasında bir kısır döngü oluşur (64,99,101,108). Satoshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha az NA saptanmış olmasının sebebi hastaların ortalama VKİ değerinin (22,6) diğer çalışmalardaki değerden düşük olması olabilir.

Diğer demografik verileri incelediğimizde yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, çalışma durumu, medeni hal ve sigara ile NA arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

RA'da, kronik inflamasyonun bir sonucu olarak zaman içinde nosiseptif reseptörlerde aşırı stimulasyon ve santral sensitizasyon gelişir. Hastalık süresinin ağrı sensitizasyonu gelişmesiyle ilişkili olduğu ve hastalık süresi uzadıkça inflamatuvar ağrıya sıklıkla nöropatik komponentin de eklendiği gösterilmiştir (109).

Christensen ve arkadaşlarının, csDMARD veya bDMARD tedavisi başlanan hastalarda NA varlığını inceledikleri çalışmada, hastalık süreleri bDMARD kolunda ortalama 83 ay iken csDMARD kolunda ortalama 2 aydı. Hastalık süresi ve NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Klooster, Koop ve Satoshi'nin çalışmalarında hastalık süreleri sırasıyla 8 yıl, 6 yıl ve 11,5 yıl idi ve hastalık süresi ile NA arasında anlamlı ilişki bulunmamıştı. Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama hastalık süresi 99,3 aydı. LANNS'a ve DN4'e göre NA'sı olan hastaların hastalık sürelerinin anlamlı olarak daha kısa olduğunu saptadık. Hastalarımız incelendiğinde bDMARD kullanan hastaların hastalık süresinin, bDMARD kullanmayan hastalara göre daha uzun olduğunu gördük. Çalışmamızda bDMARD kullananlarda anlamlı

olarak daha az NA saptandı. Hastalık süresi uzun olan hastalar çoğunlukla bDMARD kullanmakta olduğundan daha az NA saptanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

İnflamasyon durumunda TNF-alfa, nosiseptif nöronları duyarlı hale getirmek için gerekli mediyatörlerin salınmasına yol açan bir proinflamatuvar kaskadı indükler. TNF-alfa, DRG'de saptanan TNF reseptörü 1 (TNFR1) ve TNF reseptörü 2 (TNFR2) için bir ligandır. Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, TNF'nin bu reseptörlerden herhangi birine bağlanmasının, kronik enflamasyonda hiperaljeziye katkıda bulunduğunu göstermektedir. Kronik inflamasyon, DRG nöronları üzerindeki TNF reseptörlerinin up-regulasyonuna ve böylece TNF ile duyuşal nöronlar arasında doğrudan etkileşime ortam sağlar. TNF-alfa, sinaptik plastisiteyi indükleyebilir ve omurilik, talamus, periakvaduktal gri ve amigdala dahil olmak üzere sinir sisteminin birçok bölgesindeki etkileri sonucunda ağrıya neden olabilir. Ayrıca, TNFR1'in nöropatik ağrıya aracılık ettiği de gösterilmiştir. TNF alfa inhibitör tedavisiyle, nöronal olarak eksprese edilen TNF reseptörlerinin aktivasyonunun önleendiği ve nöronal uyarılabilirliğin azaldığı görülmüştür. TNF blokajı, RA'da ağrıyla ilişkili santral sinir sistemi aktivitesini değiştirir. Beynin ağrı algılama alanlarındaki ağırlı uyarıların neden olduğu sinyallerde azalma sağlar. TNF-alfanın azalmasının, santral sinir sisteminin üst devrelerindeki bağlantıyı tersine çevirdiği ve sonuçta kronik ağrı durumunu azalttığı gösterilmiştir (110–112).

Rech ve arkadaşları, fonksiyonel beyin MRG kullandıkları çalışmada, RA hastalarında somatosensoryal sistemde aktivite artışı olduğunu göstermiş ve bunun kronik inflamasyonda santral sensitizasyon gelişimini destekleyen bir bulgu olduğunu öne sürmüştü. Ayrıca TNF inhibitörleri ile henüz periferik eklemlerde klinik yanıt alınmadan dahi beyinde ağrı sensitizasyonunda gelişmeler olduğunu göstermişti (113).

IL-6 reseptörleri, DRG nöronları ve uydu glial hücreleri tarafından eksprese edilir. IL-6 blokajının rolü tam olarak aydınlatılmasa da TNF alfa blokajına benzer şekilde duysal nöronları doğrudan etkileyerek RA'da ağrının düzenlenmesine katkıda bulunduğunu düşünülür (50,111,112).

RA tedavisinde, biyolojikler ve JAK inhibitörleri ile klinik inflamasyon parametrelerinde azalma görülmüştür ve bu etki iki ilaç grubu arasında benzerdir. Ancak JAK inhibitörleri ile TNF inhibitörlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada JAK

inhibitörlerinin yüksek ağrı skorlarında daha belirgin ve daha hızlı bir düzelme sağladığı görülmüştür. Bunun sonucunda, JAK inhibitörlerinin muhtemelen nosiseptörler veya daha proksimal ağrı reseptörleri üzerinde doğrudan bir etki yoluyla non-inflamatuvar ağrı üzerinde bağımsız bir etkisi olduğu hipotezi ortaya çıkmıştır (114).

Karateev ve arkadaşları, MTX veya LEF kullanmakta olan ve diğer biyolojik tedavilere yanıt alınmamış ya da intolerans gelişmiş olan 88 RA hastasına, TOFA 5mg günde 2 kez şekilde başlamış ve hastaların santral sensitizasyon bulguları ve nöropatik ağrı komponentini PD-Q ile ve santral sensitizasyon anketi ile değerlendirmişti. Tedavi başladıktan 1 ay sonra ağrıda anlamlı azalma ve 28 gün sonra PD-Q ve santral sensitizasyon anketinde belirgin iyileşmeler saptandı. Sonuç olarak; TOFA'nın hızlı analjezik etki sağladığını ve santral sensitizasyon belirtilerini azalttığını öne sürdüler (115).

Bizim çalışmamızda biyolojik kullanmakta olan hastaların %30'u TNF inhibitörü, %24'ü JAK inhibitörü ve diğer hastalar ise tosilizumab, abatacept ve rituksimab tedavileri alıyordu. Çalışmamızda bDMARD kullanlarda anlamlı olarak NA sıklığının daha az olduğunu gördük. Biyolojik tedavilerin NA üzerinde etkinliğini ispatlayan insan çalışmaları sınırlı olsa da elde ettiğimiz bu sonuç, biyolojik tedavilerin NA üzerindeki etkisini araştıran diğer literatür verileriyle uyumludur.

Madsen ve arkadaşları ile Klooster ve arkadaşlarının çalışmalarında bDMARD kullanan hastalarda, bDMARD kullanmayanlara göre PD-Q skorlarının daha düşük olduğunu tespit etmiş ancak istatistiksel bir farklılık saptamamıştı(106,107). Kullanılan ölçeklerin bizim çalışmamızla farklı olmasından dolayı istatistiksel farklılık saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda JAK inhibitörlerinin, NA'ya etkisi bakımından, diğer biyolojik ajanlar ile arasında farklılık olup olmadığı araştırıldı. Ancak anlamlı bir farklılık elde edilmedi. JAK inhibitörlerinin RA'da nöropatik ağrı üzerinde etkinliğini gösteren çalışmalar sınırlı olup bu konuda daha fazla karşılaştırmalı randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Seropozitiflik ile NA arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, RF veya ACPA pozitifliği ile LANNS'a ve DN4'e göre NA arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Klooster, Madsen ve Christensen ‘in çalışmalalarında da RF pozitifliği ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Litaretürde RF pozitifliğinin NA ile ilişkisi hakkında başka veriye rastlanmadı.

Madsen ve arkadaşları, Satoshi ve arkadaşları, Saitou ve arkadaşlarının çalışmalarda ACPA ile NA arasında bir ilişki saptanmamıştı. Rocha ve arkadaşları ile Klooster ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ACPA pozitif olan hastalarda NA sıklığının daha az olduğunu saptamış ve ACPA’nın NA için koruyucu bir rolü olabileceği öne sürülmüştü. Ancak ACPA ile NA arasındaki ilişkinin mekanizması henüz aydınlatılmamış olup bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (101,105–107,116).

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak; VAS ağrı, VAS yorgunluk, VAS doktor ve hasta global değerlendirmeleri ile hassas ve şiş eklem sayısı gibi hastalık aktivitesini değerlendiren parametrelerle NA arasında anlamlı ilişki saptadık. NA varlığının hastalarda daha kötü yaşam kalitesi ve daha düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak dizabiliteyi değerlendiren HAQ-DI skorları NA olan grupta daha yüksekti (2,100,101,106,107,116).

RAİD indeks, literatüre nispeten yeni girmiş ve RA’nın hastalar üzerindeki etkisini incelemek için geliştirilmiş bir bileşik indekstir. Melikoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında RAİD indeksin dizabilite ve hastalık aktivite indeksleriyle korele olduğu gösterilmiş ve farklı hastalık aktivite düzeyleri arasında ayırım yapma özelliği taşıyan, günlük pratikte kullanıma uygun, güvenilir bir ölçüm aracı olduğu öne sürülmüştür(117). Çalışmamızda RAID indeks ile NA arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüş ve NA olanlarda daha yüksek RAID skorları saptanmıştır.

NA olan ve olmayan hastalarda CRP ve ESH benzer seviyelerdeydi. Klooster, Madsen, Satoshi ve Koop’un çalışmalarda da laboratuvar parametreleri ile NA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştı.

Klooster ve arkadaşları, RA’lı hastalarda santral sensitizasyon gelişmesiyle sağlıklı eklemlerde ya da eklem dışı dokularda da hassasiyet görülebileceğini gösterdi.

Lee ve arkadaşları RA’lı hastalarda yaptıkları çalışmada ön kolda yüksek temporal sumasyon ile daha düşük ağırlı basınç eşikleri saptamışlar ve bunun santral

sensitizasyonu destekleyen bir bulgu olduğunu öne sürmüşler. Hastada artan ağrı duyarlılığının bir sonucu olarak, sübjektif ölçümler olan hasta global değerlendirme skorları ve hassas eklem sayısında yüksek değerler saptanabilir. Bu durum hekimlerde yüksek hastalık aktivitesi algısı oluşturabilir (118). RA’da, optimal tedavi kararı verilmesi için ağrı paternini iyi tanımlamak önemlidir. Bunun için objektif parametreler olan şiş eklem sayısı, ESH ve CRP değerleri dikkate alınmalıdır (107,118).

Çalışmamızda DAS28 ESH’a göre aktif hastalığı olanlarda, NA sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı. CDAI ile DN4’e göre NA varlığı arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Ancak DAS CRP ve SDAI ölçekleriyle NA arasında anlamlı bir ilişki elde edilmedi. Bu bileşik indekslerin içeriğindeki hassas eklem, hasta global değerlendirme gibi sübjektif hasta parametreleri her iki grupta istatistiksel olarak farklılık göstermesine rağmen DAS 28 CRP ve SDAI bileşik indeks skorlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun her iki indekste ortak bileşen olan CRP değeriyle ilişkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

CRP, inflamasyondaki değişikliklere daha duyarlıdır. Plazma proteinlerinden ve cinsiyet, yaş gibi parametrelerden daha az etkilenir. Bu yüzden hastalık aktivitesi ölçümünde sıklıkla CRP kullanılması tercih edilir. Ancak, CRP seviyeleri sigara, yüksek tansiyon, yüksek VKİ, kalp damar hastalığı gibi bazı komorbid durumlardan etkilenebilir (119). CRP değerini etkileyebilen bu faktörler, DAS 28 CRP ve SDAI ile NA arasında ilişki saptanmamasına neden olmuş olabilir.

DAS 28 ESH ile DAS 28 CRP güçlü korele olsalar da bu iki ölçeğin eşdeğer olmadığını ve aralarında tutarsızlıklar olabileceğini gösteren veriler mevcuttur. Fleischmann ve arkadaşları, DAS 28 CRP’nin hastalık aktivitesini daha düşük ölçebileceğini ve DAS 28 CRP ile DAS 28 ESH için aynı eşik değerleri kullanmanın doğru olmayacağını öne sürmüştür (120). Cinsiyet, hastalık süresi, TNF blokörü kullanımı gibi faktörlerin de DAS 28 CRP ile DAS 28 ESH arasındaki tutarsızlığa katkıda bulunabileceği düşünülür (119). Çalışmamızda DAS 28 ESH ile NA arasında anlamlı ilişki varken, DAS 28 CRP’e göre bir ilişki saptanmamasında bu faktörler etkili olmuş olabilir.

Hastaların sabah tutukluğu süresinin ortalaması 14,13 dk idi. LANNS ve DN4'e göre NA'sı olan grupta sabah tutukluğu süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı. Literatürde RA'da sabah tutukluğu süresi ve NA arasındaki ilişkiyi inceleyen bir veriye rastlanmamıştır.

Yazıcı ve arkadaşlarının çalışmasında sabah tutukluğu süresinin ağrı, HAQ DI ve DAS 28 ESH skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (121). Öte yandan Hazes ve arkadaşları 93 RA hastası ile yaptıkları çalışmada aktif ve inaktif hastalığı olanlarda sabah tutukluğu süreleri bakımından bir farklılık saptamamışlar ve sabah tutukluğunun inflamatuvar ve non- inflamatuvar eklem hastalığı arasında zayıf bir belirleyici olduğunu öne sürmüşler (122).

Westhoff ve arkadaşları, erken RA'lı hastalarda, sabah tutukluğunun erken emeklilik üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, sabah tutukluğunun ağrı ve hayat kalitesi ile güçlü derecede korele olduğunu ancak şiş eklem sayısı ve ESH, CRP gibi laboratuvar parametreleri ile zayıf korele olduğunu göstermişler. Bu sonuçların, hasta tarafından bildirilen ölçümlerin birbirleriyle ilişkili olduğu ancak doktor veya laboratuvar parametreleriyle ilişkili olmadığı gözlemiyle açıklanabileceğini belirtmişler (123,124).

Bizim çalışmamızda NA ile DAS 28 ESH'e göre hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptandı ve NA olanlarda ağrı ve HAQ DI skorlarının daha yüksek olduğu görüldü. Hastalık aktivitesi yüksek olanlarda inflamasyondan dolayı sabah tutukluğunun daha uzun olması, beklenen bir sonuçtur. Ancak ağrı ve dizabilite de kişinin hayat kalitesini etkileyerek bildirilen sabah tutukluğu sürelerinin daha uzun saptanmasına yol açmış olabilir. Sabah tutukluğu ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığı içeren karmaşık bir semptom olup başlangıç ve bitiş noktalarını net tanımlamak zordur. Sabah tutukluğu süresi hasta beyanına dayanır ve günler arasında farklılık gösterebilir. Aktif inflamasyonun yanında nöropatik ağrı komponenti de hasta tarafından bildirilen sabah tutukluğu süresine katkıda bulunabilir. NA'nın sabah tutukluğuna etkisini tespit etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

D vitamininin primer görevi, kemik mineral homeostazının düzenlenmesidir. Son yıllarda D vitamininin proliferasyon, apoptoz, anjiyogenez gibi hücrel fonksiyonları etkileyen genlerin düzenlenmesinde etkili olduğu ve IL-2 inhibisyonu,

antikor üretimi ve lenfosit proliferasyonunda görev aldığı gösterilmiştir. Bu nedenle D vitamini bağışıklık sisteminin bir düzenleyicisi olarak kabul edilir (125). İnflamasyon, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar gibi birçok kronik rahatsızlığın önlenmesinde önemli bir rol oynar. Nöromusküler fonksiyonlar üzerinde etkili olmakla birlikte ağrı oluşumunda anatomik, nörolojik, hormonal ve immünolojik etkilerden sorumlu olduğu ve bu nedenle kronik ağrı ve diğer ilişkili komorbiditelerde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir(126).

D vitamini eksikliği ile NA arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar net olarak bilinmemekle birlikte son yıllarda bu ilişkiyi açıklayabilecek bazı veriler elde edilmiştir. D vitamini, nöroaktif bir madde olarak kabul edilir ve eksikliği, kronik ağrısı olan hastalarda bozulmuş nöromusküler fonksiyonlara neden olabilir. Sinir büyüme faktörünün gen ekspresyonunu düzenlenmesinde ayrıca nöroprotektif bir etkiye sahip olan nörotrofin seviyelerinin ve nöronal kalsiyum homeostazının düzenlenmesinde görevi olduğu düşünülmektedir (127).

Elfatah ve arkadaşları, D vitamininin RA'daki rolü ve bunun NA ile ilişkisini araştıran 8 makaleden yaptıkları metaanalizde; RA hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğunu belirtti. NA'sı olan RA hastalarında D vitamini eksikliğinin daha fazla görüldüğünü ve NA prevalansının, serum D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında olan hastalarda, D vitamini düzeyi ≥ 30 ng/mL olan hastalara göre 5,8 kat daha yüksek olduğunu saptadılar. D vitamini eksikliğinin, RA'da hastalık şiddeti ile bağlantılı olabileceğini ve D vitamininin, RA için klinik bir biyobelirteç olarak kabul edilebileceğini öne sürdüler. Yine aynı çalışmada düşük D vitamini konsantrasyonunun artrit, kas ağrısı ve kronik yaygın ağrı ile ilişkili olabileceği ve RA'lı hastalarda hem osteoporozun önlenmesi hem de ağrının giderilmesi için D vitamini takviyesi gerekebileceğini belirttiler (128).

Yeşil ve arkadaşları, 93 RA hastası ile yaptıkları çok merkezli çalışmada D vitamini seviyesi ile LANNS skorları arasında negatif korelasyon saptadılar. D vitamini eksikliğinin NA ile ilişkili olduğu ve NA'sı olan RA hastalarında D vitamini taraması yapılması gerektiği sonucuna vardılar (126).

Bizim çalışmamızda hastaların D vitamini ortalaması 20,64 $\mu\text{g/L}$ olup elde edilen bu sonuç diğer çalışmalarla benzerdi. Ancak LANNS ve DN4'e göre NA ile D

vitamini seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Hasta sayımızın az olması istatistiksel sonuçlara yansımış olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda Yeşil ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak hastaların çoğunluğu biyolojik tedavi almaktaydı ve hastalık aktiviteleri daha düşüktü. RA'da hastalık aktivitesinin NA üzerinde etkili olabileceği göz önüne alınırsa, D vitamini ve NA arasındaki ilişkiyi tanımlamak için çok değişkenli analizlerle yapılan daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülebilir.

Christensen ve arkadaşları steroid kullanımı ile NA arasındaki ilişkiyi incelediler ve anlamlı bir ilişki saptamadılar. Satoshi ve arkadaşlarının çalışmasında PD-Q'e göre belirsiz NA olanlarda prednizolon kullanımı anlamlı şekilde daha fazlaydı ancak prednizolon dozu ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptamadılar. Madsen ve arkadaşlarının çalışmasında prednizolon kullanımı ile PD-Q skorları arasında anlamlı bir ilişki saptandı ancak posthoc analiz yapılmadığından olası ve belirsiz NA grupları arası farklılıklar belirtilmedi. Bizim çalışmamızda steroid kullananlarda NA sıklığı anlamlı şekilde daha fazlaydı.

Literatürde steroidlerin, sinir hasarında lokal inflamasyonu ve ektopik deşarj oluşumunu azaltarak NA tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (129) Ayrıca son yıllarda tanımlanmaya başlanan periferik sinirlerde üretilen nöroaktif steroidlerin, schwann hücre çoğalması ve miyelinizasyon dahil olmak üzere periferik sinirlerin farklı fonksiyonlarının düzenlenmesinde görevli olduğu ve böylece nöropatilerin tedavisinde umut verici olduğu düşünülmektedir (130).

Çalışma sonuçlarımıza göre; hassas, şiş eklem sayısı, VAS, HAQ DI, DAS 28 ESH gibi hastalık aktivite parametrelerinin NA ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aktif hastalığı olanlarda, steroid kullanımının daha fazla olması bekleneceğinden, istatistiksel olarak steroid kullananlarda NA sıklığı daha fazla saptanmış olabilir.

Mevcut diğer çalışma sonuçları ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da csDMARD kullanımı ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (100,101,106,107).

csDMARD'ların NA'ya etkileri ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte; Rocha ve arkadaşları, RA'da NA'nın belirleyicilerini saptamak için 112 hasta ile yaptıkları çalışmada MTX ve HCQ'nin NA için koruyucu bir rolü olabileceğini öne sürdü.

Bundan 1 yıl sonra 92 RA hastası ile yaptıkları çalışmada ise HCQ'nin NA'da olası koruyucu rolünü tekrar vurgularken, LEF ile tedavi edilen hastalarda NA için bir risk artışı olabileceğini belirtti (105).

Çalışmamızda csDMARD'lar kendi içinde değerlendirildiğinde MTX, LEF, SSZ ve HCQ kullanımıyla NA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak çalışmamızda kombine csDMARD ve/veya bDMARD kullanımı istatistiksel analize dahil edilmiş olup izole ilaç etkilerinin değerlendirilmesi, ilaç etkisi ya da hastalık tutulumu ayrımı yapılabilmesi için bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1-Çalışmamızda 80 RA hastası incelenmiş ve LANNS'a göre %45'i, DN4'e göre ise %53,75'inde NA saptanmıştır.

2-VKİ ortalamasıyla NA arasında anlamlı ilişki saptanmamış ancak kilolu ve obezlerde NA sıklığının daha fazla olabileceği görülmüştür.

3-bDMARD'ların RA'da NA gelişimini önleyici bir etkisi olabileceği düşünülmüştür. Ancak bunun netleştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4-JAK inhibitörleri ile diğer bDMARD'lar arasında NA gelişimi üzerine etkileri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

5-ACPA'nın koruyucu rolü olduğunu bildiren bazı çalışmalar olmakla birlikte bizim çalışmamızda seropozitiflik ile NA arasında bir ilişki saptanmamıştır. Otoantikörlerin NA üzerine etkisi henüz aydınlatılmamıştır.

6-VAS ağrı, VAS yorgunluk, VAS doktor ve hasta global değerlendirmeleri, hassas, şiş eklem sayısı gibi hastalık aktivite parametreleri ve HAQ DI dizabilite indeksleri ile NA arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Literatürde nispeten yeni olan RAID indeksin NA ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

7-ESH ve CRP ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

8-Komposit indekslerden DAS28 ESH ve CDAI ile NA arasında bir ilişki saptanmış ancak DAS28 CRP ve SDAI ile NA arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Komposit indekslerin içeriğindeki CRP komponenti burada etkili olabilir.

9-Sabah tutukluğu süreleri NA olan grupta anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Ağrı ve dizabilitenin hasta tarafından bildirilen sabah tutukluğu süresine etkisi olabileceği düşünülmüştür.

10- D vitamini seviyesi ile NA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

11- Steroid kullananlarda NA sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür. Steroidlerin NA'da etkili olabileceğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte, RA'da NA gelişiminde steroidlerin etkisini değerlendirmek için, NA

gelişimine etkisi olan hastalık aktivitesi gibi diğer faktörler göz önünde bulundurulması ve bu konuda daha fazla ayrıntılı çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

12-csDMARD kullanımı ile NA arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.



7.KAYNAKLAR

1. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, et al. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. PNAS March 1, 2011 vol. 108 p.3731–3736
2. Christensen AW, Rifbjerg-Madsen S, Christensen R, Dreyer L, Tillingsøe H, Seven S, et al. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2016
3. Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. Vol. 175, CMAJ. 2006. p. 265–75.
4. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: Are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain. 2008 Aug 31;138(2):343–53.
5. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. Vol. 6, Pain and Therapy. Springer Healthcare; 2017. p. 35–42.
6. Radu A-F, Bungau SG, Kalyuzhny AE. cells Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. Cells 2021;10,2857.
7. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. Cells 2020; 9,880
8. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. JAMA. 2018 Oct 2;320(13):1360–72.
9. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. 2002;16(5):707–22.
10. Macgregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. vol. 43, arthritis & rheumatism. 2000.
11. Van Der Helm-Van Mil AHM, Huizinga TWJ, Schreuder GMT, Breedveld FC, De Vries RRP, Toes REM. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. Arthritis and Rheumatism. 2005 Sep;52(9):2637–44.
12. Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2006 Dec;60(10):656–62.
13. Johansson M, Ärlestig L, Hallmans G, Rantapää-Dahlqvist S. Open Access PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. Arthritis Research & Therapy 2006, 8:R19
14. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of

- smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 Jan 1;69(01):70–81.
15. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJW, Eklund A, et al. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008 Oct 1;67(10):1488–92.
 16. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW, Institutet K. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 May ; 21(3): 279–283
 17. Nissen MJ, Gabay C, Scherer A, Finckh A. The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2010 May;62(5):1265–72.
 18. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996 May 3;85(3):307–10.
 19. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. *Epidemiology Research Unit, PO Box*. 2000;4584.
 20. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *The Journal of Immunology*. 1985;134(1).
 21. Straub RH. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocrine Reviews* 28:521–574, 2007)
 22. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen C-Y, Awosogba A, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1914–1922.
 23. Wesley A, Bengtsson C, Elkan AC, Klareskog L, Alfredsson L, Wedrén S. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: Results from a population-based case-control study. *Arthritis Care and Research*. 2013 Jan;65(1):107–12.
 24. McInnes IB, Schett G. Mechanism of Disease The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205–19.
 25. Gawron K, Bereta G, Nowakowska Z, Lazarz-Bartyzel K, Lazarz M, Szmigielski B, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* (PPAD) contributes to infection of gingival fibroblasts and induction of PGE2-signaling pathway. *Molecular oral microbiology*. 2014 Dec 1;29(6):321.
 26. Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(4):461–8.
 27. Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, Beaudette BC, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like

- receptors. *Nature* 2002 416:6881. 2002 Apr 11;416(6881):603–7.
28. Vervoordeldonk MJB, Tak PP. Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2002;4:208–17.
 29. Rheumatoid Arthritis: Etiology, Pathogenesis, Clinical Features, Treatment. Chapter Essential Clinical Immunology: Experimental Approaches to the Study of Autoimmune
 30. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European Journal of Radiology*. 1998 May;27(suppl. 1).
 31. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine (United Kingdom)*. 2018 Apr 1;46(4):211–5.
 32. SEZER S, TURGAY TM. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi, Klinik Özellikleri ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Rheumatology - Special Topics*. 2020;13(1):8–13.
 33. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine (United Kingdom)*. 2014;42(5):231–6.
 34. suat e, kaz e. fiziksel tıp hip involvement in rheumatoid arthritis romatoid artritte kalça tutulumu. 2002;5(2):69–72.
 35. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis - A systematic review. *Autoimmunity Reviews*. 2014 Dec 1;13(12):1195–202.
 36. Ye H, Su Y, Li R, Zhao J, Liu X, Mei Y, et al. Comparison of three classification criteria of rheumatoid arthritis in an inception early arthritis cohort. *Clinical Rheumatology* (2016) 35:2397–2401
 37. Güven SC, Akıncı A. Romatoid Artritte Ekstraartiküler ve Sistemik Tutulum. :1–14.
 38. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2002;29(1).
 39. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2002;31(5):251–9.
 40. Commentary on and reprint of Felty AR, Chronic arthritis in the adult, associated with splenomegaly and leucopenia, in *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* (1924) 35:16–20. *Hematology*. 2000 Jan 1;107–12.
 41. De Carvalho JF. Rheumatoid arthritis associated with vitiligo. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2016;22(1):39.
 42. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Seminars*

- in Respiratory and Critical Care Medicine. 2007;28(4):430–40.
43. Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007;46:350–357.
 44. Almaliotis D, Zakalka M, Geroftis A, Chatzicharalampous K, Efstathiou M, Daniilidis M, et al. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Open Journal of Ophthalmology*. 2016 Jun 27;6(3):170–5.
 45. Sayah A, English JC. Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005 Aug 1;53(2):191–209.
 46. Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritides. 2016;
 47. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Dig Dis Sci* (2011) 56:295–302
 48. Bourgeois P, Rivest J, Bocti C. Clinical/Scientific Notes rheumatoid meningitis presenting with stroke-like episodes. 2014.
 49. Pallis CA, Scott JT, med B. Papers and Originals Peripheral Neuropathy in Rheumatoid Arthritis. 1965;1:1141–7.
 50. Jacobsson LTH, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2005;32(7):1213–8.
 51. Bonfiglio T, Atwater EC. Heart Disease in Patients With Seropositive Rheumatoid Arthritis: A Controlled Autopsy Study and Review. *Archives of Internal Medicine*. 1969;124(6):714–9.
 52. Maione S, Valentini G, Giunta A, Tirri R, Giacummo A, Lippolis C, et al. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: An echocardiographic study. *Cardiology (Switzerland)*. 1993;83(4):234–9.
 53. Husby G. Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1985;3(2):173–80.
 54. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Management. *American Journal of Medicine*. 2007;120(11):936–9.
 55. Birtane M, Akleylek C. Romatoid Artrit Laboratuvar Bulguları. :1–7.
 56. BRIGDEN ML. Clinical Utility of the Erythrocyte Sedimentation Rate. *American Family Physician*. 1999 Oct 1;60(5):1443–50.
 57. Rosa Neto NS, de Carvalho JF, Shoenfeld Y. Screening tests for inflammatory activity: Applications in rheumatology. *Modern Rheumatology*. 2009;19(5):469–77.

58. Bas S, Perneger T V, Seitz M, Tiercy J-M, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002;41:809–814
59. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005 Feb;64(2):196–201.
60. Van Venrooij WJ, Van Beers JJBC, Pruijn GJM. Anti-CCP antibodies: The past, the present and the future. Vol. 7, *Nature Reviews Rheumatology*. 2011. p. 391–8.
61. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tjhuis GJ, De Vries N, Van Der Horst-Bruinsma IE, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: A prospective cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 Mar;69(3):490–4.
62. Tıkız. C. Romatoid Artritte Görüntüleme. *Romatoloji*. 2012;507–29.
63. Peluso G, Michelutti A, Bosello S, Gremese E, Tolusso B, Ferraccioli G. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011 Jan;70(1):172–5.
64. Barile A, Arrigoni F, Bruno F, Guglielmi G, Zappia M, Reginelli A, et al. Computed Tomography and MR Imaging in Rheumatoid Arthritis. Vol. 55, *Radiologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 997–1007.
65. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McSHANE DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. the american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 31, No. 3 (March 1988
66. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 2007 Jun 5;146(11):797–808.
67. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jun 1;79(6):S685–99.
68. Cunningham NR, Kashikar-Zuck S. Nonpharmacological treatment of pain in rheumatic diseases and other musculoskeletal pain conditions. *Current Rheumatology Reports*. 2013;15(2).
69. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2016 Jan;68(1):1–25.

70. Sunar İ, Ataman Ş. Romatoid Artrit Farmakolojik Tedavisi. 2014;(Şekil 1):1–28.
71. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: An overview. Vol. 10, Cells. MDPI; 2021.
72. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Concise report: Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(8):1549.
73. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and the Multinational Leflunomide Study Group*. Vol. 39, *Rheumatology*. 2000.
74. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. Vol. 27, *Medical Principles and Practice*. S. Karger AG; 2019. p. 501–7.
75. Zhao S, Mysler E, Moots RJ. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2018;10(6):433–45.
76. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018 Feb 1;77(2):228–33.
77. Vicente-Rabameda EF, Atienza-Mateo B, Blanco R, Cavagna L, Ancochea J, Castañeda S, et al. Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2021.
78. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014 Jan;73(1):69–74.
79. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in Neuropathic Pain: Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations. *Archives of Neurology*. 2003 Nov;60(11):1524–34.
80. Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2001.
81. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. Vol. 21, *Current Pain and Headache Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
82. Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar Neuropathic Pain and Physiopathological

Mechanisms. Turk J Phys Med Rehab 2005; 51 (Suppl A): A1-A5

83. Baron R. Mechanisms of disease: Neuropathic pain - A clinical perspective. Vol. 2, Nature Clinical Practice Neurology. 2006. p. 95–106.
84. Marchettini P, Lacerenza M, Mauri E, Marangoni C. Painful Peripheral Neuropathies. Vol. 4, Current Neuropharmacology. 2006.
85. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of Neuropathic Pain. Vol. 52, Neuron. 2006. p. 77–92.
86. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. Vol. 100, Acta Neurologica Scandinavica, Supplement. Blackwell Munksgaard; 1999. p. 12–24.
87. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. Vol. 100, Acta Neurologica Scandinavica, Supplement. Blackwell Munksgaard; 1999. p. 7–11.
88. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. Pain. 2011 Mar;152(SUPPL.3).
89. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: Which drugs, which treatment algorithms? Pain. 2015 Apr 1;156(4):S104–14.
90. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Revue Neurologique. 2020 May 1;176(5):325–52.
91. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2015;14(2):162–73.
92. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: Which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. Joint Bone Spine. 2012 Mar;79(2):149–55.
93. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. Arthritis and Rheumatism. 2005 Sep;52(9):2625–36.
94. Bruce B, Fries JF. Health and Quality of Life Outcomes The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications Why assess Health-Related Quality of Life with the Health Assessment Questionnaire (HAQ)? 2003.
95. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, Balanescu A, Boumpas DT, Carmona L, et al. Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: A EULAR initiative. Annals of the Rheumatic Diseases. 2011 Jun;70(6):935–42.

96. Dougados M, Brault Y, Logeart I, van der Heijde D, Gossec L, Kvien T. Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: The example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). *Arthritis Research and Therapy*. 2012 May 30;14(3).
97. Koc R, Erdemoglu AK. neuropathic pain section Original Research Articles Validity and Reliability of the Turkish Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) Questionnaire *me_837 1107..1114*.
98. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: Validity and reliability of the turkish version of DN4. *Journal of Pain*. 2010 Nov;11(11):1129–35.
99. Ahmed S, Magan T, Vargas M, Harrison A, Sofat N. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *Journal of Pain Research*. 2014 Oct 14;7:579–88.
100. Koop SMW, ten Klooster PM, Vonkeman HE, Steunebrink LMM, van de Laar MAFJ. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2015 Sep 3;17(1).
101. Ito S, Kobayashi D, Murasawa A, Narita I, Nakazono K. An analysis of the neuropathic pain components in rheumatoid arthritis patients. *Internal Medicine*. 2018;57(4):479–85.
102. Cengiz G, Erol K, Gok K, Ozgocmen S. Comparison of pain characteristics in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis with particular reference to the neuropathic pain component: Cross-sectional study. *Medical Principles and Practice*. 2019 Mar 1;27(6):537–42.
103. O. Akkar, M. Lehraiki, H. Azzouzi, L. Boutouala, L. Ichchou. AB0232 neuropathic pain in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *annrheumdis-2016-eular.5049*
104. Perrot S, Dieudé P, Pérocheau D, Allanore Y. Comparison of Pain, Pain Burden, Coping Strategies, and Attitudes Between Patients with Systemic Sclerosis and Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Pain Medicine* 2013; 14: 1776–1785
105. Rocha TM, Pimenta S, Bernardes M, Bernardo A, Barbosa M, Lucas R, et al. AB0368 Predictors of neuropathic pain in rheumatoid arthritis. In *BMJ*; 2017. p. 1177.1-1177.
106. Rifbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *Plos one*. 2017 Jul 1;12(7).
107. Ten Klooster PM, De Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: A non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Research and Therapy*. 2019 Nov 29;21(1).
108. Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lähteenmäki J, Guimaraes da Silveira I, et al.

- Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA study NIH Public Access Author Manuscript. Vol. 28, Clin Exp Rheumatol. 2010.
109. Pollard LC, Ibrahim F, Choy EH, Scott DL. Pain thresholds in rheumatoid arthritis: The effect of tender point counts and disease duration. *Journal of Rheumatology*. 2012 Jan;39(1):28–31.
 110. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, Sebba A, Quebe A, Knopp KL, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021 Feb 1;51(1):278–84.
 111. Krock E, Jurczak A, Svensson CI. Pain pathogenesis in rheumatoid arthritis - What have we learned from animal models? Vol. 159, Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. S98–109.
 112. Inglis JJ, Nissim A, Lees DM, Hunt SP, Chernajovsky Y, Kidd BL. Open Access The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy* 2005, 7:R807-R816
 113. Rech J, Hess A, Finzel S, Kreitz S, Sergeeva M, Englbrecht M, et al. Association of brain functional magnetic resonance activity with response to tumor necrosis factor inhibition in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013 Feb;65(2):325–33.
 114. Taylor PC, Lee YC, Fleischmann R, Takeuchi T, Perkins EL, Fautrel B, et al. Achieving pain control in rheumatoid arthritis with baricitinib or adalimumab plus methotrexate: Results from the RA-BEAM trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Jun 1;8(6).
 115. Maatallah K, Yasmine M, Ferjani H, Triki W, Ben Nsib D, Kaffel D, et al. AB0133 late-onset and bone loss in rheumatoid arthritis: what factors should we consider? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Jun;80(Suppl 1):1095.1-1095.
 116. Saitou M, Noda K, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D, Saitou M, et al. Central sensitisation features are associated with neuropathic pain-like symptoms in patients with longstanding rheumatoid arthritis: a cross-sectional study using the central sensitisation inventory Central sensitisation in RA / M. Saitou et al. Vol. 40, Clinical and Experimental Rheumatology. 2020.
 117. Melikoglu MA, Ataman S, Bodur H, Cay HF, Capkin E, Akgul O, et al. Clinical performance of rheumatoid arthritis impact of disease score: a real-life evidence from the multicenter nationwide registry BioStaR. *Rheumatology International*. 2021 Nov 1;41(11):1971–8.
 118. Lee YC, Bingham CO, Edwards RR, Marder W, Phillips K, Bolster MB, et al. Association Between Pain Sensitization and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care and Research*. 2018 Feb 1;70(2):197–204.
 119. Sengul I, Akcay-Yalbuздag S, Ince B, Goksel-Karatepe A, Kaya T. Comparison of the DAS28-CRP and DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2015 Jul 1;18(6):640–5.

120. Fleischmann R, Van Der Heijde D, Koenig AS, Pedersen R, Szumski A, Marshall L, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015 Jun 1;74(6):1132–7.
121. Khan NA, Yazici Y, Calvo-Alen J, Dadoniene J, Gossec L, Hansen TM, et al. Reevaluation of the role of duration of morning stiffness in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Journal of Rheumatology*. 2009 Nov;36(11):2435–42.
122. J M Hazes, R Hayton, A J Silman. A reevaluation of the symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* 1993 Jul;20(7):1138-42.
123. Westhoff G, Buttgereit F, Gromnica-ihle E, Zink A. Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008 Jul;47(7):980–4.
124. Pincus T, Leigh ;, Callahan F, Brooks RH, Fuchs HA, Olsen NJ, et al. Self-Report Questionnaire Scores in Rheumatoid Arthritis Compared with Traditional Physical, Radiographic, and Laboratory Measures. Vol. 110, *Annals of Internal Medicine*. 1989.
125. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2012 Dec;31(12):1733–9.
126. Yesil H, Sungur U, Akdeniz S, Gurer G, Yalcin B, Dundar U. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2018;21(2):431–9.
127. Brewer LD, Thibault V, Chen K-C, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D Hormone Confers Neuroprotection in Parallel with Downregulation of L-Type Calcium Channel Expression in Hippocampal Neurons. *The Journal of Neuroscience*, January 1, 2001,21(1):98–108
128. Ch MBB. Role of Vitamin D in rheumatoid arthritis and its association with neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis Rozan Elsayed Abd Elfatah. Print) Fayoum University Medical Journal Hamdy et al. 2022(1):27–34.
129. Vyvey M. Palliative Care Files Steroids as pain relief adjuvants. *Canadian Family Physician* Vol 56:December
130. Melcangi RC, Giatti S, Pesaresi M, Calabrese D, Mitro N, Caruso D, et al. Role of neuroactive steroids in the peripheral nervous system. Vol. 2, *Frontiers in Endocrinology*. 2011.

8.EKLER

EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın gönüllü, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda planlanmış olan bu araştırmanın adı "Romatoid artritli hastalarda nöropatik ağrı sıklığının değerlendirilmesi"dir. Bu çalışmanın amacı romatoid artrit hastalarında nöropatik ağrı sıklığını değerlendirmek olup akademik amaçlı bir araştırmadır. Araştırmaya rutin doktor kontrolleri sırasında dahil edileceksiniz. Kimlik bilgileriniz (ad, soyad, T.C. Kimlik numarası vb. nüfus cüzdanı üzerinde yazan bilgiler) kullanılmayacaktır. Yalnız yaş, cinsiyet ve doğum yeriniz kaydedilecektir. Araştırmaya 90 gönüllü alınması planlanmıştır. Bu araştırmada size uygulanacak herhangi bir tedavi yoktur. Araştırmanın deneysel kısmı yoktur. Araştırmada fizik muayene bulgularınız, yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara/ alkol kullanımı, vitamin D düzeyi (daha önceden bakılmış ise) ve hastalık aktivite düzeyi poliklinik kontrollerinde yapılan sözel değerlendirme formları ile kaydedilecektir. Bu çalışma için özel olarak kan alınmayacaktır. Normal doktor kontrolü için en son verdiğiniz kan sonuçlarınız takip dosyanızdan kaydedilecektir. Herhangi bir girişim veya müdahale olmayacağı için sizin maruz kalacağınız öngörülen risk yoktur. Çalışmaya katılmadığınız takdirde rutin tedaviniz devam edecektir, tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir sorumluluğunuz yoktur. Araştırmaya katılımınız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanmayacaktır; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu araştırmada tetkikler ve sorgulamalardan elde edilen verilerin (anket ve

laboratuvar sonuçlarım) kimliğim saklı kalmak şartıyla, bilimsel amaçlı kağıt baskı veya elektronik ortamda yayınlanacağını bilmekteyim ve buna yasal iznimi veriyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün adı/soyadı/imzası/tarih

Araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan araştırmacının
adı/soyadı/imzası/tarih

X

EK 2: HAQ ANKETİ

Giyinme ve Kişisel Bakım	
Ayakkabı bağlarını bağlamak ve düğme iliklemek dahil kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Saçınızı şampuanlayabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Yerinden Kalkma	
Sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Yemek Yeme	
Tabağımızdaki eti kesebiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek

	3.Yapamıyorum
Henüz açılmamış süt kartonunu açabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Yürüme	
Açık havada düz zeminde yürüyebiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Beş merdiven basamağı çıkabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Vücut Temizliği	
Vücudunuzu yıkayıp kurulayabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Tuvalete girip çıkabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Uzanma	

Başınızın biraz yukarısındaki yaklaşık 2-2.5 kg'lık bir nesneye (örneğin bir paket şeker) uzanıp aşağıya indirebiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Yerdeki çamaşırları almak için eğilebiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Kavrama	
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Daha önce açılmış kavanozları açabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Eylemler	
Küçük işleri ve alışveriş yapabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Otomobile binip inebiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek

	2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
Elektrik süpürgesiyle temizlik veya bahçeyle uğraşma gibi işleri yapabiliyor musunuz?	0.Hiç Zorluk Çekmeden 1.Biraz Zorluk Çekerek 2.Çok Zorluk Çekerek 3.Yapamıyorum
HAQ Skoru	



EK 3: DN4 ANKETİ

Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu?		
Yanma hissi	Hayır	Evet
Ağrı veren soğukluk hissi	Hayır	Evet
Elektrik şokları	Hayır	Evet
Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrınız aşağıdakilerle ilişkili mi?		
Karıncalanma	Hayır	Evet
Çivi - iğne batma hissi	Hayır	Evet
Uyuşma	Hayır	Evet
Kaşıntı	Hayır	Evet
Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı?		
Dokunma hipoestezisi	Hayır	Evet
İğne hipoestezisi	Hayır	Evet
Ağrılı bölge ağrı fırça (fırçalama) ile ortaya çıkıyor ya da artıyor mu?	Hayır	Evet
Toplam Puan :		>4 =Nöropatik Ağrı

EK.4:LANNS AĞRI SKALASI

1)Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

0) HAYIR 5) EVET

2)Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

0) HAYIR 5) EVET

3)Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

0) HAYIR 5) EVET

4)Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden, ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

0) HAYIR 5) EVET

5)Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

0) HAYIR 5) EVET

Allodini: Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

0) HAYIR, - İki bölgede de duyu normal.

5) EVET, -Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).

Pin Prick: Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazikçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

0) HAYIR, - İki bölgede de eşit his.

3) EVET, -Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

EK.4:RAID İNDEKS

1.Ağrı: Geçen hafta romatoid artritimize bağlı hissettiğiniz ağrıyı en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız. :

0) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)

2. İşlevsel özürlülük değerlendirimi: Geçen hafta romatoid artritimize bağlı günlük fiziksel aktivitelerinizi yapmakta çektiğiniz güçlüğü en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız. :

0) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)

3. Yorgunluk: Geçen hafta romatoid artritimize bağlı ne kadar yorgunluk hissettiğinizi en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız. :

0) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)

4. Uyku: Geçen hafta romatoid artritimize bağlı hissettiğiniz uyku güçlüklerini (ör. gece dinlenirken) en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız. :

0) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)

5. Fiziksel iyilik: Genel olarak hastalığınızı göz önüne aldığınızda, geçen haftaki fiziksel iyilik halinizi nasıl değerlendirirsiniz? Fiziksel iyilik halinizi en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız. :

0) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)

6. Duygusal iyilik: Genel olarak hastalığınızı göz önüne aldığınızda geçen haftaki duygusal iyilik halinizi nasıl değerlendirirsiniz? Duygusal iyilik halinizi en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız. :

0) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)

7. Başa çıkabilme: Genel olarak hastalığınızı göz önüne aldığınızda geçen hafta hastalığınızla nasıl başa çıkabildiniz?(idare etmek, dayanmak) :

0) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10)

RAID skor: