

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ROMATOİD ARTRİTTE FİZİK MUAYENEDEN SIKIŞTIRMA
TESTİNİN ULTRASONOGRAFİ ALTIN STANDART
ALINDIĞINDA ARTRİT İLE İLİŞKİSİNİN DOĞRULANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MURAT AYHAN

İSTANBUL-201

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ROMATOİD ARTRİTTE FİZİK MUAYENEDEN SIKIŞTIRMA
TESTİNİN ULTRASONOGRAFİ ALTIN STANDART
ALINDIĞINDA ARTRİT İLE İLİŞKİSİNİN DOĞRULANMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MURAT AYHAN

Danışman

Doç. Dr. ESEN KASAPOĞLU GÜNAL

İSTANBUL-2014

TEŞEKKÜR

Hastanemizde düzenli bir çalışma ortamı sağlayan değerli başhekimimiz Doç. Dr. A.Lütfullah ORHAN'a,

Hastane yöneticimiz Prof.Dr. Ali Rıza ODABAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve hayata dair ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, klinik içi çalışmalarda sorumluluk almamızı destekleyerek bizlere mesleki özgüven kazandıran, engin hoşgörüsü ve kararlı duruşu ile bize güven veren, değerli hocam İç Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a,

Eski klinik şefim Sn. Uz. Dr. Yavuz ERYILMAZ'a

Gerek poliklinik çalışmalarında olsun, gerek tez danışmanlığında olsun her zaman bana yardımcı olan ve romatolojide bitmek bilmeyen engin bilgisi ve bunu her zaman bizimle paylaşan Sn. Doç. Esen Kasapoğlu GÜNAL'a

Bilgi ve deneyimlerinde yararlanma fırsatı bulduğum, Sn. Doç.Dr. Hilmi ÇİFTÇİ'ye,

Asistanlar arasında düzenli çalışma ortamı sağlayan, her zaman sorunlarımızla ilgilenen ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Sn. Doç.Dr. Mehmet UZUNLULU'ya,

Sürekli eğitim bilincini bizlere aşılayan gerek vizitlerde olsun gerek eğitim saatlerinde bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan Sn. Uz. Dr. Nail BAMBUL ve Sn.Uz. Dr. Zeynep Engin SAÇAR'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sn.Prof. Dr. Haluk VAHAPOĞLU, Sn. Prof.Dr. Erkan CEYLAN, Sn Prof. Dr. Murat ACAR'a,

Beraber çalışma imkanı bulduğum diğer hocalarıma, uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastane personellerine,

Bugünlere gelmemde emekleri olan çok sevgili aileme ve asistanlığım boyunca bana sürekli destek olan sevgili eşime,

Çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	.II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	28
KAYNAKLAR.....	32

ÖZET

Amaç: Romatoid artrit(RA) tanısında geleneksel olarak kullanılan parametreler eklem hassasiyeti, şişliği, ağrı, kavrama gücü, yürüme mesafesi, sabah tutukluluğu, Eritrosit sedimantasyon hızı(ESH) ve Romatoid artrit(RF) titresidir. Günümüzde ise daha duyarlı ve kantitatif incelemeye olanak sağlaması nedeniyle ultrasonografi(USG) kullanımı daha ön plana çıkmıştır. Bu çalışmada amaç RA’te fizik muayenede sıkıştırma testinin USG altın standart alındığında artrit ile ilişkisinin doğruluğunu göstermektir.

Gereç ve yöntemler: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 1987 ACR ve/veya 2010 ACR/EULAR kriterleri ile RA tanısı konulmuş ardışık 97 hastaya her iki ayak metatarsofalangial(MTF) ve el metekarpofarangial(MKF) eklemlerine sıkıştırma testi yapıldı. Sıkıştırma sırasında ağrı olduğunu söyleyenler sıkıştırma testi pozitif kabul edildi. Aynı hastalara başka bir araştırmacı tarafından her iki ayak MTF ve el MKF eklemlerine USG yapıldı. Power doppler ultrasonografide (PDUS) artmış kan akımı sinovyal inflamasyonu gösterir. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılarak sıkıştırma testinin artrit saptanmasındaki duyarlılık ve özgüllüğü değerlendirildi.

Bulgular: Sıkıştırma testinin sağ MKF artrit için tanısal tanısal etkinliğine bakıldığında sensitivite %15. 7, spesifite %85. 7, Pozitif prediktif değer(PPD) %42. 8 ve Negatif prediktif değer(NPD) %60 olarak belirlendi. Sol MKF artrit için tanısal etkinliğine bakıldığında sensitivite %21, spesifite %92, PPD %50 ve NPD %74 olarak belirlendi. Sağ MTF artrit için tanısal tanısal etkinliğine bakıldığında sensitivite %25, spesifite %83, PPD %23 ve NPD %84 olarak belirlendi. Sol MTF artrit için tanısal tanısal etkinliğine bakıldığında sensitivite %35. 7, spesifite %83. 7, PPD %27. 7 ve NPD %88. 1 olarak belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızda sıkıştırma testinin tek başına artrit saptamada yeterli olamayacağını, PDUS ‘un daha yaygın kullanılması ile artrit saptamada daha kesin sonuç alınacaktır.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, sıkıştırma testi, ultrasonografi, PDUS

ABSTRACT

Objective: Traditional parameters used for diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) include joint sensitivity, swelling, pain, gripping power, walking distance, morning stiffness, sedimentation and rheumatoid factor (RF). Recently ultrasonography (USG) has been more commonly used because it enables quantitative evaluation and because it is more sensitive. In this study we aimed to show the accuracy of an association between squeeze test and arthritis when USG is considered as golden standard.

Material and Methods: Squeeze test was performed to bilateral foot metatarsophalangeal (MTF) and hand metacarpophalangeal (MCF) joints of 97 patients who have been referred to Istanbul Medeniyet University Goztepe Training and Research Hospital Rheumatology polyclinic and diagnosed with RA according to 1987 ACR and/or 2010 ACR/EULAR criteria. Patients who expressed pain during squeeze test were considered positive. USG was performed to bilateral feet MTF and hand MCF joints of the same patients by another investigator. Increased blood flow in power doppler ultrasonography shows synovial inflammation. Results were statistically compared to assess sensitivity and specificity of squeeze test on identifying arthritis.

Results: Sensitivity was 15.7 %, specificity was 85.7%, Positive predictive value (PPV) was 42.8% and Negative predictive value (NPD) was 60% in regard to diagnostic efficacy of squeeze test for right MCF arthritis. Sensitivity was 21 %, specificity was 92%, PPV was 50% and NPD was 74% in regard to diagnostic efficacy of squeeze test for left MCF arthritis. Sensitivity was 25 %, specificity was 83%, PPV was 23% and NPD was 84% in regard to diagnostic efficacy of squeeze test for right MTF arthritis. Sensitivity was 35.7 %, specificity was 83.7%, PPV was 27.7% and NPD was 88.1% in regard to diagnostic efficacy of squeeze test for right MCF arthritis.

Conclusion: These results show that squeeze test alone can not be sufficient enough to identify arthritis. More common use of PDUS will help maintaining more accurate results to identify arthritis.

Keywords: Rheumatoid arthritis, squeeze test, ultrasonography, PDUS

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACR: American Collage of Rheumatology

ALP: Alkalen fosfotaz

ALT: Alanin amino transferaz

ANA: Antinükleer antikor

Anti CCP: Anti sitrülünize peptid antikorları

AST: Aspartat amino transferaz

CRP: C-Reaktif protein

DİF: Distal interfalengial

DMARDs: Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs

EKO: Ekokardiyografi

EPO: Eritropoetin

ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

EULAR: European League Against Rheumatism

GİS: Gastrointestinal

HLA: Human Leukocyte Antigen

İM: İntramüsküler

İV: İntravenöz

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KS: Kortikosteroid

KTS: Karpal tünel sendromu

KVH: Kardiyovasküler hastalık

LDH: Laktat dehidrojenaz

MHC: Major Histocompatibility Complex

MKF: Metakarpofarangial

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MTK: Metatarsofalengial

Mtx: Metoreksat

NPD: Negatif prediktif değer

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

PD: Power doppler

PDUS: Power doppler ultrasonografi

PİF: Proksimal interfalengial

PPD: Pozitif prediktif değer

PPI: Proton pompa inhibitör

RA: Romatoid artrit

RF: Romatoid faktör

SC: Subkutan

SSS: Santral sinir sistemi

TNF: Tümör nekrozis faktör

TTS: Tarsal tünel sendromu

USG: Ultrasonografi

TABLÖLAR

Tablo 2. 1. 1987 ACR Kriterleri

Tablo 2. 2. 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri

Tablo 2. 3. Romatoid artrit ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar

Tablo 2. 4. Kötü Prognoz Kriterleri

Tablo 2. 5. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tablo 4.2.1 Hastaların RF ve CCP oranları

Tablo 4.3.1. Sağ MKF eklemin sıkıştırma testi ile USG/PD arasındaki ilişki

Tablo 4.3.2. Sağ MKF eklem için sıkıştırma testinin tanısal doğruluk değerleri

Tablo 4.3.3. Sol MKF eklemin sıkıştırma testi ile USG/PD arasındaki ilişki

Tablo 4.3.4. Sol MKF eklem için sıkıştırma testinin tanısal doğruluk değerleri

Tablo 4.3.5. Sağ MTF eklemin sıkıştırma testi ile USG/PD arasındaki ilişki

Tablo 4.3.6. Sağ MTF eklem için sıkıştırma testinin tanısal doğruluk değerleri

Tablo 4.3.7. Sol MTF eklemin sıkıştırma testi ile USG/PD arasındaki ilişki

Tablo 4.3.8. Sol MTF eklem için sıkıştırma testinin tanısal doğruluk değerleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Basitleştirilmiş RA Etyopatogenezi

Şekil 4.1.1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Şekil.4.1.2. Hastaların cinsiyete göre yaş ve hastalık süreleri arasındaki ilişki



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit(RA) toplumun %1'inde görülen yaygın bir hastalıktır. RA tanısı ve izlemi için görüntüleme yöntemlerinin etkin kullanımı önemlidir. Konvansiyonel radyografi sadece hastalığa ait geç dönem bulguları görüntüleyebilmesine karşın, manyetik rezonans görüntüleme ve kas iskelet sistemi ultrasonografisinin(USG) ilgili eklemlerdeki erken inflamatuvar ve destrüktif değişiklikler için oldukça duyarlı olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Destruktif değişiklikler, eklemlerde deformitelerin gelişebileceğinin ilk işaretidir ve RA'da son yıllardaki tedavi alanındaki ilerlemeler ile hedef, eklem grafisindeki destrüktif değişikliklerin ve buna bağlı olarak deformitelerin gelişimini engellemektir.¹

Metakarpofalengial (MKF) ve Metatarsofalengial (MTF) eklem sıkıştırma manevrası ile aktif artrit olan eklemlerde hassasiyet tespit edilebilir. Bu eklem grubundan 3-4 eklem hassasiyeti hemen daima RA'ya özgü bir bulgudur. Şişme en kolay proksimal interfalengial (PİF), MKF, dirsek, ayak bileği, MTF ve diz ekleminde fark edilir. Üç veya daha fazla eklemden artrit bulgusu olan hastalarda 30 dk veya daha uzun süren sabah tutukluğu MKF ve/veya MTF eklemlerde sıkıştırma testi ile ağrı saptanır.⁵⁷

Sıkıştırma testi ile MKF ve MTF eklemlerine ağrı tespit edilmesinin bu eklem bölgesindeki aktivite ile ve buna bağlı olarak da hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.²

RA'da sıkıştırma testinin hastalık aktivite skorlama(DAS 28) sistemine dahil edilmesi bu testi daha anlamlı kılmıştır.^{3,4}

Sıkıştırma testinin MKF ve MTF artritini saptanmada en duyarlı yol olduğu söylenmekle birlikte, sıkıştırma testindeki hassasiyetin ile artrit ilişkisi görüntüleme yöntemleri ile doğrulanmamıştır

Bu çalışmamızın amacı RA'da fizik muayenede sıkıştırma testinin pozitif olan olguların USG altın standart alındığında artrit ile ilişkisinin doğruluğunu saptamak.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanımı

Romatoid artrit (RA), erişkinde inflamatuvar hastalıklar arasında en sık görülen, özellikle sinovyal dokuları hedef alan, etyolojisi net olarak bilinmeyen, kronik, multisistemik, enflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır.⁵⁻¹⁵ simetrik poliartiküler tutulum karakteristik olmasına rağmen oligoartiküler ve monoartiküler tutulum ile de kendini gösterebilir. Sistemik bir hastalık olma özelliği ile birçok doku ve sistemi etkileyebilir, yaşam kalitesini belirgin bir şekilde bozabilir. Primer hedefi sinovyal eklemlerdir. Sinovyumun aşırı proliferasyonu, sinovyada pannüs oluşturarak kıkırdak hasarı, kemik ve diğer komşu dokularda erozyona yol açarak eklem bütünlüğünde bozulma yapar. Kronik eklem hasarı, fonksiyon kaybına neden olarak sakatlıklara yol açabilir.⁵⁻¹⁸

Hastalığın klinik seyri hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir. Bazı hastalarda hafif eklem tutulumu bazı hastalarda çok sayıda eklem tutulumu ve ilerleyici hastalık görülebilmektedir.¹⁹

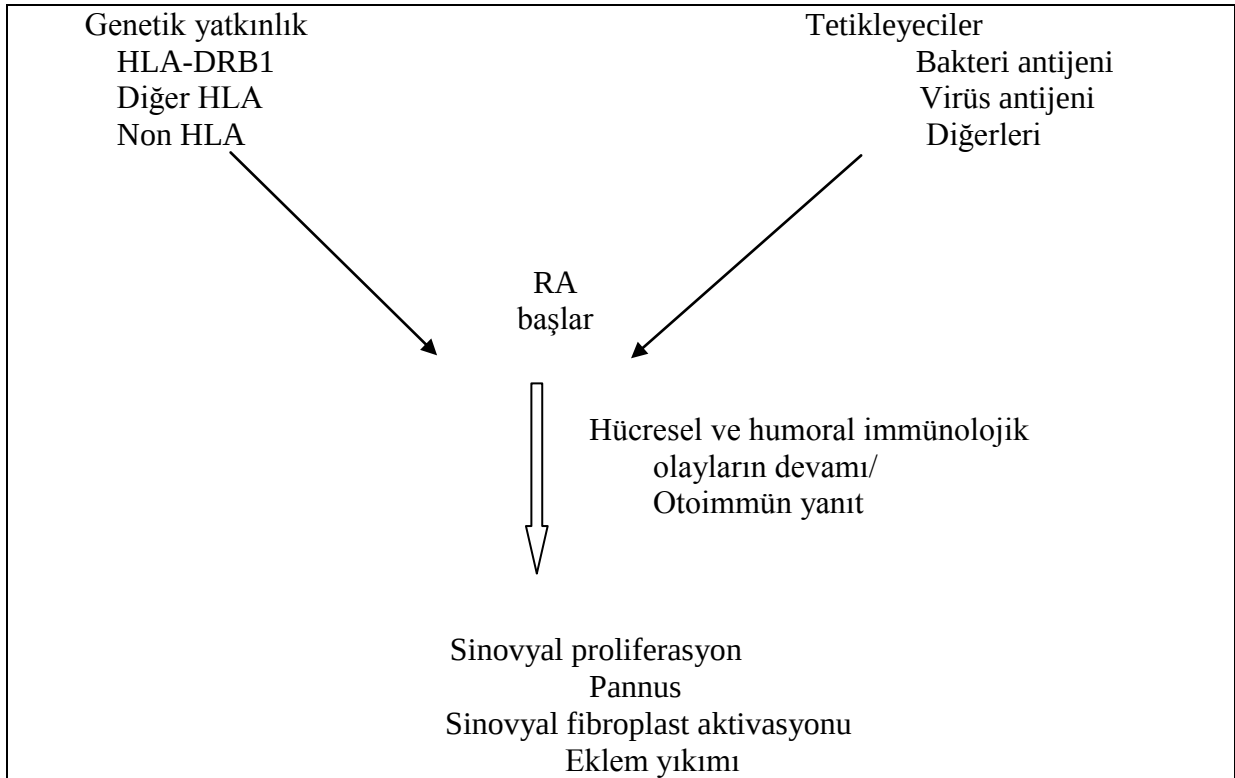
Son yıllarda RA tedavisinde özellikle DMARDs (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs) (hastalığı modifiye edici ilaçlar) kullanılmaya başlanmasıyla önemli gelişmelere neden olmuştur.²⁰

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünyada görülme sıklığı % 0.5-1 arasında değişmekle birlikte coğrafi dağılım, ırk, etnisiteye göre farklılıklar gösterebilmektedir. RA tüm ırkları tutabilen bir hastalıktır.^{9,14,15,18-22} En sık 20-50 yaş arasında görülmektedir.^{11,18,22} Hastaların % 80' i 35-50 yaşlarındadır. Görülme insidansı yaşla birlikte artar.^{11,19} Kadın/Erkek oranı 3/1'dir.^{9,11,18,20}

2.1.3. Romatoid Artrit'te Etyoloji

Etyolojisi belli olmamakla beraber güncel bilgilere göre RA genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir faktörün araya girmesi ile başlamaktadır.^{15,16,19,20,21} Genetik faktörler, infeksiyonlar, immün sistem bozukluğu, endokrin ve çevresel faktörler hastalığın oluşumundan, progresyonundan ve prognozundan sorumludurlar.^{8,10,14,18-22,26} (şekil 1)



Şekil 1. Basitleştirilmiş RA Etyopatogenezi²³

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Hem RA'e yatkınlık hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, genetik önemli rol oynamaktadır.²⁰ İkizlerle ilgili yapılan çalışmalarda, ikizlerden birinde RA varsa diğerinde de gelişme olasılığı monozigotlarda %15-20 iken dizigotlarda %5'tir.^{16,19,20,22} İlk olarak lökositlerde saptanan ve RA'e yatkınlık oluşturan en önemli gen, 6. kromozomda bulunan MHC sınıf-II (Major Histocompatibility Complex) grubuna ait HLA (Human Leukocyte

Antigen) moleküllerinden HLA-DR₄'tür.^{19,20,22} HLA-DR₄ RA'ye artmış yatkınlık oluşturan, daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir.^{19,20} Normal popülasyonda HLA-DR₄ %25 oranında pozitif bulunurken RA'li hastalarda %60-70 oranında pozitiflik saptanmıştır. HLA DR2-DR3-DR7'nin RA riskini azalttığı düşünülmektedir. Anti CCP (anti sitrülünize peptid antikorları) pozitif olan hastalarda HLA-DR4 pozitifliği daha sıktır.¹⁹ Ancak HLA bölgesindeki genler, RA'te genetik riskin yalnızca 1/3'ünü açıklayabilmektedir. Bu, HLA dışında başka genlerinde RA etyopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir. DR4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda DR1, DR6, DR10'nun RA için risk oluşturduğu görülmüştür.^{11,19,20,22} Aynı aileden birden fazla kişide RA görülebilir. RA'li bir kişinin birinci derece yakınlarında RA görülme sıklığı %10 kadardır.¹⁹

2.1.3.2. Hormonal Faktörler

Kadınlarda hastalığın daha sık görülmesi RA gelişiminde östrojenin etkili olabileceğini göstermektedir. Östrojen T supresör hücre fonksiyonlarını baskımlarken, T hepler hücre fonksiyonlarını artırır. Sinoviyal ve hafıza T hücrelerinde östrojen reseptörleri tespit edilmiştir. Bu reseptörlerdeki polimorfizm de hastalık ile ilişkilidir.²⁹ Gebelikte RA remisyona girer. Gebelik sonrası ise % 80-90 tekrar akut alevlenmeler görülür. Daha önce doğum yapmamış kadınlarda RA gelişme riski daha yüksek bulunmuştur.^{11,15,21,24} Düşük testosteron seviyelerinin RA için risk faktörü olacağına dair çalışmalar mevcuttur. Erkeklerde yaşla birlikte insidans artışı, yaşla birlikte kadın ve erkekler arasındaki insidans farkının kapanıyor olması buna bağlanabilir.²⁸

Nöroendokrin sistemin RA'ya yatkınlıkta önemli rolü olabilir. RA'lı hastalarda hipotalamus-pituiter-adrenal aks fonksiyonu, prolaktin sekresyonu ve kortizolün sirkadyen paterninde bozukluklar saptanmıştır.³⁰

2.1.3.3. Sigara

RA etyopatogenezinde suçlanan faktörler arasında en iyi bilinenlerden biri sigaradır. Sigara, RA gelişimine yatkınlık oluşturur. Özellikle seropozitif olan erkek hastalarla kuvvetli şekilde ilişkilidir. Sigara içiciliği daha kötü prognozla ilişkilidir.^{15,19-21} Ayrıca kahve tüketimi ve obezite RA için risk faktörlerindendir.¹⁹⁻²¹

Hastanın yaşam tarzı, psikolojik faktörler, fiziksel ve mental travmalar RA oluşumunda rol alan diğer faktörlerdir.^{15,17,21}

2.1.3.4. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz ajanların RA ile bağlantılı olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur. Romatizmal ateş, Reaktif artritler, Lyme artrit gibi bakteriyel ajanlar ve rubella, EBV, parvovirüsler, lentivirüslerin de artrit oluşturucu etkileri göz önünde bulundurulursa RA'da

tetiği çeken mekanizmalardan birinde enfeksiyöz ajanlar olduğu düşünülebilir. Herşeye rağmen RA'lı hastalarda bu ajanlar tespit edilememektedir. Fakat mikrobik antijenler ile konak antijenler arasında bazı yakınlıklar tespit edilmiştir. Bu yakınlıktan dolayı otoreaktivite gelişerek, self toleransın kırılması ile RA vb otoimmün hastalıklar oluşabilir.^{19,20,22}

Enfeksiyöz ajanlarla ilişkili çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir;

- * Mikrobiyal yapıların (peptidoglikanların) sinoviyumda birikip kronik inflamatuvar yanıt oluşturmaları
- * Mikroorganizmaya inflamatuvar yanıtın doku bütünlüğünü bozarak antijenik peptidleri açığa çıkartması (ısı şok proteinleri ve tip II kollajen)
- * Mikroorganizmanın veya mikroorganizmaya ait ürünlerin, sitokinleri aktive ederek immün yanıt oluşturmaları.³⁴

2.1.4. Patogenez- Patoloji

RA patogenezinde hem hümmoral hem de hüccresel bağışıklık mekanizmalarının önemli rol oynadığı bilinmektedir. RA'yı başlatan nedenler halen net bilinmiyor. RA'da inflamasyon yeri sinoviyumdur. Patogenezde CD₄ pozitif T lenfositler özellikle Th₁ kilit rol oynamaktadır. Antijen sunan hücreler tarafından (makrofaj, dendritik hücre, sinovyositler, B lenfositler) T hücrelerine antijen sunulur. Başta TNF- α olmak üzere sitokinler ortama salınır ve enflamasyon tetiklenir. Makrofajlar, plazma hücreleri, B hücreleri ve lökositler aktive olur ve bunların sentezledikleri sitokinler, büyüme faktörleri, PGE₂, elastaz, kollajenazlar, sitromelisin gibi proteazlar ve diğer enzimler eklem hasarına neden olurken fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu olur. Bu kemik-kıkırdak destrüksiyonu, fibrozis ve ankiloza kadar gidebilen zinciri devam ettirir. Kronik bir sinovit oluşumunu, sinovyal hücre hiperplazisi, sinoviyumda nötrofiller, CD₄ pozitif T hücreler, plazma hücreleri, makrofajlardan meydana gelen; foliküller oluşturan hücre infiltrasyonu, anjiogeneze bağlı artmış vaskülarite, kemik erozyonuna neden olan artmış osteoklast aktivasyonu mevcuttur. Sinovyal zar ve eklem kıkırdağının birleşme yerinde sinovyal proliferasyon ve iltihabi infiltrasyon, granülasyon dokusu ve fibröz bağ doku ile klasik pannus oluşumu meydana gelir. Pannus, komşu eklem kıkırdağını erozyona uğratarak tahrip eder; eklem mesafesini dolduran pannus eklemden kalıcı kalsifikasyonlara, fibroze ve ankiloza neden olur.^{6,19,20,22}

2.1.5. Romatoid Artrit Başlangıcı

RA başlangıç şekli ve klinik görünümü hastadan hastaya değişebilmekle birlikte en sık bir kaç haftadan hatta aya kadar uzayabilen sinsi bir şekilde (%55-70) başlar. Hafif ateş, iştahsızlık, yorgunluk, halsizlik, gibi nonspesifik şikayetler bulunabilir. Diffüz simetrik

eklem ağrıları, sabah tutukluğu ve periferik küçük eklemlerde simetrik şişlik karakteristiktir. Sabah tutukluluğu RA'nın en temel belirtilerinden biridir. Sabah tutukluluğu hekime eklem ağrısının enflamatuvar karakterde olduğunu gösteren çok önemli bir özelliktir. Eklemler etrafındaki kas atrofilerine bağlı olarak; ince el hareketlerinde, kapı açma, merdiven çıkma gibi tekrarlı hareketlerde zorlanma olur.^{5,8,9,11,20,23} RA'nın sistemik bir hastalık olduğu unutulmadan tam bir muayene yapılmalı ve ekstraartiküler bulgular araştırılmalıdır. Ateş, kilo kaybı, kas ağrıları yanında plörezi, perikardit, organ büyümeleri gibi sistemik belirti ve bulgular mevcuttur.²⁰

RA daha nadir olarak akut poliartiküler şekilde başlar. Bir gün asemptomatik olan kişi ertesi gün yaygın eklem ağrıları, eklemlerde şişlik, sabah tutukluğu nedeni ile yataktan kalkamaz, hastalık bir kaç gün de hızlı bir progresyon izler.^{11,20} Sinsi başlangıca göre eklem tutulumu daha simetrik (%8-15).¹¹

Ortalama 2-3 gün süren, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan, ataklar halinde, mono veya oligoartiküler tutulum ile seyreden palindromik tipin²⁰ %50'den fazlası zamanla klasik kronik poliartiküler tipe dönüşür.^{19,20,23}

Sabah tutukluğu ile özellikle omuz, kalça gibi proksimal kaslarda ağrı şeklinde görülen polimyaljik başlangıçlı tip daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar, zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile RA tanısı konur.²⁰

2.1.6. Klinik

2.1.6.1.Eklemlerle İlgili Belirti ve Bulgular

RA, sinovyal (diartrodial) eklemlerin herhangi birini tutabilir. Distal interfalangeal, vertebral kolon ve sakroiliak eklemleri genellikle tutmaz.²⁰ RA'da sinovitin klinik bulguları silik veya subjektif olabilir. Ağrılı, şiş ve sıcak eklemler genellikle inflamatuvar sinovitin en aktif fazında görülür. Ağrı, RA'lı birçok hastanın en önemli problemidir ve tedavinin en önemli hedeflerinden biri ağrının kesilmesidir. Eklem hassasiyeti, direk palpasyon ile tespit edilir. Genişlemiş sinovyal membran, eklem çevresi bağlar ve destekleyici yapılar, ağrıya en duyarlı bölgelerdir. Muayene ile sinovitin tespit edilmesi bazen zor olabilir. Ele gelmeyen sinovitlerde squeeze testi (sıkışma testi) faydalı bir klinik test olabilir ve metakarpofalangeal (MKF) ile metatarsofalangeal (MTP) eklemlerinde kullanılabilir. Yumuşak squeeze testinde ağrı sinoviti gösterebilir.³³ Kronik sinovit zaman içinde periartiküler dokuları erozyona uğratarak eklem stabilizasyonunu azaltır. Sonuçta eklem anatomisi bozulur, mekanik bütünlük yok olur, instabilite ve deformite gelişebilir. El ve el bileği RA' da en sık tutulan eklemlerdir ve RA'nın neden olduğu sakatlıkların önemli bir oranı ellerdeki hasara ve fonksiyon kaybına bağlıdır.

Omuz: Glenohumeral eklem yanında Akromioklavikular eklem, Rotator Kuff,göğüs

ve omuz çevresindeki birçok kas RA'dan etkilenir.¹¹ Eklem hareketinin kaybı aktif artrit gelişiminin bir bulgusudur. Hastalar ağrıları nedeniyle hareketleri sınırlandığından donuk omuz gelişebilir.

Dirsekler: Sık tutulan bu eklemden ağrı ve şişlik dışında ekstansiyon kusuru ilk belirtilerden biridir. Fleksiyon kusuru gelişmedikçe günlük aktivitelerinde bir kısıtlanmagörülmez. Olekranon bursasının tutulumu sıktır. Ulnar sinirin sıkışmasıyla 4 ve 5. Parmakta uyuşma görülebilir. Romatoid nodüller en sık bu bölgede görülür.

El bileği ve eller: Bu eklemlerde simetrik tutulum tipiktir. Erken dönemde, ekstansör ve fleksör tendonlarda ağırlı şişmeler (tenosinovit), metakarpofalangeal (MKF) eklemde şişmesi sonucu yumruk yapıldığında bu bölgedeki girintilerin kaybolması, proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerde iğ şeklinde şişme, ulnar stiloid eklem çevresinde şişlik ve bu bölgede düzleşme görülür. Akut durumda tüm elde şişlik nedeniyle ‘‘ boksör eldiveni ‘‘ görünümü olabilir. Fleksiyon deformiteleri, ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme İliği, başparmakta Z deformiteleri oluşabilir. Capitulum ulna sendromu, subluksasyon ve dislokasyonlar görülebilir.^{19,20,23} Ankiloz nadirdir. Karpal tünel sendromu (KTS), sinovyal proliferasyonun median siniri sıkışmasına bağılı olarak gelişebilir. Ayrıca ekstensör tendonlarda gevşeme ve/veya kopma sonucu düşük el görülebilir.

Kalça: Seyrek tutulmakla birlikte ağrı nedeniyle yürümede kısıtlılık oluşabilir. Sıklıkla RA'nın geç dönemlerinde tutulur. Femur ve asetabulum yüzeylerinde eroziv değişiklikler gözlenebilir.¹¹

Vertebra: RA'daki aksiyel iskeletin çoğu korunsada servikal omurga ve özellikle C1-C2 eklemi sıklıkla tutulmaktadır.²⁰ Nadiren klinik semptom ve bulgu verir. Boyun ağrısı, hareket kısıtlılığı, servikal lordozda düzleşme, baş ağrısı, baş dönmesi görülebilir. Atlantoaksiyal insitabilite ya dasubluksasyon sonucu medulla spinalise bası semptomları, pozisyon duyusu kaybı, refleks artışı, mesane-barsak fonksiyon bozukluğu gibi görülebilir. Kuadriparezi, kuadripleji ve vertebrobaziller sendrom gelişebilir.²³ Başın öne-arkaya ani hareketi ile herniyasyon (trafik kazalarında) ve ani ölüm gelişebilir.²⁰

Dizler: Hem medial hem de lateral komponentlerinin her ikisinde de ciddi daralma olur. Bu şekilde osteoartritten ayrılır.^{17,18} Sinovyal sıvı popliteal fossaya doğru ilerleyerek Baker kistine neden olur. Bazen baker kisti rüptüre olarak bacakta şişlik yapar ve tromboflebiti, Derin ven trombozunu andıran bir klinik tablo oluşabilir.^{19,20} Kollateral ve çapraz bağlarda eklem laksitesine bağılı valgus deformitesi oluşabilir.¹¹

Ayaklar: Ayak ve ayak bileği eklemleri de RA' da sıklıkla etkilenir. Ayak çevresinde malleoller etrafında yaygın ödem görülebilir.¹¹ Radyografik olarak erozyonlar ellerde olduğu kadar erken başlamaktadır.¹⁹ Tarsal tünelden geçen posterior tibial sinirin sıkışması sonucu tarsal tünel sendromu (TTS) gelişebilir.²⁰ Özellikle metatarsofalangeal (MTP) eklem hemen hemen tüm RA'lılarda tutulmaktadır.¹⁹ Ancak DİF tutulumu nadirdir. Geç dönemde halluks valgus, çekiç parmak deformitesi, pes planus, lateral deviasyon gibi deformiteler oluşabilir.²³

Deformitelere bağı ayak parmaklarında ülserler gelişebilir.¹⁹

Temporomandibular eklem: Çiğneme kaslarında hassasiyet, hareket kısıtlılığı özellikle mandibular kondil translasyon hareketinde azalma, kısıtlı çiğneme hareketi şeklinde ortaya çıkar.³⁵

Krikoaritenoid eklem: Krikoaritenoid eklem vokal kordların adduksiyonu ve abduksiyonundan sorumludur. Bu eklem tutulması boğazda doluluk hissine, ses kısıklığına ve nadiren de kordların birbirine iyice yaklaşması ile aralığın daralması sonucu stridorlu veya stridorsuz akut distress sendromuna neden olabilir. Bu sonuncu durumda acil trakeotomi hayat kurtarıcı olabilmektedir.^{31,32}

2.1.6.2. Eklem Dışı Belirtiler

Seropozitif hastalarda daha siktır ve daha ciddi hastalık seyrine işaret eder. Hastalığın herhangi bir döneminde ve ilk belirtisi olarak gelişebilirler.²⁰ RA hastalarında, ekstraartiküler semptom sayısı ve şiddeti, hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkilidir.¹¹

2.1.6.2.1. Cilt ve Ciltaltı Doku

RA'nın tanı kriterlerinden biri olan romatoid nodül, genellikle basınç gören (subolekranon) yerlerde deri altında ve ağrısız, alttaki periosta yapışık, kapsülsüz lobüllü yapılardır.²³ En sık görülen eklem dışı belirtidir. Cilt dışında en sık akciğerde olmak üzere kalp, meninksler, larinks ve sklerar gibi birçok organ ve yumuşak dokularda bulunabilir.²⁰ Akciğer de çoğunlukla asemptomatik, periferik yerleşimli tek veya multiple nodüllerdir ve nadiren kaviteleşerek plörezi veya bronkoveziküler fistüllere neden olabilir, myokarda ritm bozukluğuna, larinksde ses kısıklığına yol açabilir, tümör ve tüberküloz ile karışabilir.²⁰ Seropozitif hastaların % 20-30'unda görülürken, seronegatif hastalarda çok nadir izlenir. RF negatif olan nodüllü hastalar kronik tofuslu gut gibi ayırıcı tanı açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.^{19,20} Büyüklükleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavi ile küçülebilir. Bununla birlikte metotreksat tedavisi ile hastalık aktivitesi gerilese bile nodüller büyüyebilir.³²

Periartiküler kas atrofisine bağı güçsüzlük, periartiküler osteoporoz kemik kistleri, Artiritis Mutilans, steroid tedavisine bağı yaygın osteoporoz ve vertebral kırıklar görülebilir.^{11,19,20,23,36}

2.1.6.2.2. Vaskülit

Daha çok geç dönemde görülür. Aktif hastalık, romatoid nodül ve yüksek RF titreleri olan hastalarda görülür. Seronegatif RA'da vaskülit nadirdir. Tanıda biyopsi önemlidir.

RA'da değişik derecelerde olabilir;

Obliteratif tip: Özellikle dijital arterleri tutar. Tırnak yatağı ve pulpa lezyonlarına neden olur.²³

Kapillarit ve venülit: Romatoid nodül ve sinovit oluşumunda rol oynar.

Subakut arterit ve venülit: Özellikle periferik sinir ve kasta lezyonlaryapar.

Küçük ve orta arterlerin yaygın nekrotizan arteriti: Kas, sinir, kalp, GİS organlarını tutar. PAN' a benzer.²³

2.1.6.2.3. Kalp

Belirgin kardiyak tutulum nadirdir. En sık perikardit görülür. Çoğunlukla asemptomatik seyreder. Perikardiyal effüzyon sıktır (EKO ile hastaların %50'sinde), ancak genellikle asemptomatiktir.¹⁹ Nadiren fibrinöz perikardite neden olur. Perikard sıvısı genellikle hemorajiktir, sıvıda glukoz miktarı düşüktür. Hastalık süresiyle ilişkisizdir. Seropozitif ve romatoid nodule olan hastalarda daha sık görülür. Düşük doz steroide iyi yanıt verir. Hastaların %15'inde nüks görülür. Myokardit görülebilir. Nadir olarak fibrozis ve nodül gelişimi ileti defektlerine yol açarak kalp bloğuna neden olabilir.^{19,20,23} RA'lı hastalarda koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortalitede artış vardır.¹⁹ KKY görülme sıklığı da normal popülasyona göre artmıştır.^{11,19,20,23,36}

2.1.6.2.4. Solunum Sistemi

RA'nın akciğer tutulumu plevral efüzyonları, romatoid nodülleri ve parenkimal akciğer hastalığını içerir. En sık plörezi görülür. Plevral efüzyon daha çok seropozitif erkek hastalarda genellikle tek taraflı, küçük ve asemptomatiktir.^{19,21} Plevral mayinin ph'ı ve glukoz miktarı düşüktür, lenfosit artışı mevcut olup eksuda karakterindedir.^{19,20} Erkeklerde özellikle romatoid nodüller de sıktır, kalsifiye olabilir, kavite oluşturabilirler veya enfekte olabilirler. Nadiren nodüller, rüptüre olarak pnömotoraks oluşturabilirler. RA pnömokonyoz (Kaplan Sendromu) değişik tipte pnömokonyoz yapıcı etkenlere maruziyet sonucu gelişir (kömür işçileri). Akciğerde yaygın nodüller, dansiteler oluşturur. RA'da yaygın interstisyel fibrozis oluşabilir ve ilerleyici nefes darlığı ile radyografilerde bal peteği görünümüne ilerleyebilir. Nadiren organize pnömoni ile birlikte veya bağımsız olarak bronşiolitis obliterans oluşabilir. Bunlarla birlikte RA tedavisinde kullanılan örneğin metotreksat (Mtx) gibi ilaçlar da akciğerde hasar oluşturabilir.^{11,19,20,23,32,36,39}

2.1.6.2.5. Göz Tutulumu

RA'nın gözdeki en sık bulgusu sekonder sjögren sendromuna bağlı keratokonjonktivitis sikkadır (%10-35). Hastalık şiddeti ile ilişkili değildir. Tedavisi semptomatiktir.

Episklerit ise hastalık şiddeti ile ilişkili olup gözde kızarıklık ile kendini gösterir, iyi seyirlidir. Nodüller veya diffüz olabilir. Ağrılı ve kırmızı göze yol açabilir. Nadiren kötü seyirli ve skleromalazi ile sonuçlanan nekrotizan şekilde görülebilir. Tedaviye genellikle yanıt vermez. Skleromalaziye neden olur.^{40,41}

Nadiren üveit, süperior oblik kasın tendiniti çift görmeye neden olabilir (BrownSendromu).^{11,19,20,23,37,38} Steroidlere bağlı katarakt, klorokine bağlı retinopati gelişebilir.

2.1.6.2.6.Nörolojik Tutulum

RA doğrudan santral sinir sistemini tutmaz. En sık görülen nörolojik tutulum tuzak nöropatilerdir. Genellikle sinovit veya tenosinovitin siniri sıkıştırması sonucu oluşur. TTS (ayak bileğinde anterior tibial sinir) ve özellikle KTS (el bileğinde median sinir) gibi periferik sinir tuzak sendromları RA'da sıktır. Ulnar, posterior tibial, radyal sinirin posterior interosseoz dalı sık olarak etkilenir. İlaçlara (klorokin ve altın tuzları) bağlı periferik nöropati oluşabilir. Simetrik sensoriyel, sensorinöromotor periferik nöropatiler, mononöritis multipleks görülebilir. C1-C2'de oluşan subluksasyonlar sonucu uyuşmalar ve kas gücünde azalma görülebilir. SSS de vaskülit ve romatoid nodüller nadir görülür.^{11,19,20,23,32,36,42}

2.1.6.2.7.Karaciğer ve Dalak tutulumu

Aktif RA ve ilaçlar özellikle Mtx ve NSAİİ kullanımına bağlı olarak transaminazlar ve ALP yükselebilir. Splenomegali, nötropenisi olan RA'lı hastalarda Felty Sendromu düşünülür. Felty Sendromu'nda ayrıca hepatomegali, trombositopeni, lenfadenopati bulunabilir, ateş eşlik edebilir. Bu komplikasyon şiddetli hastalığı olan RF pozitif hastalarda görülür. Çoğu özel bir tedavi gerektirmez. Fakat ağır nötropeni(<500 hücre/ μ L), tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, kronik ve iyileşmeyen bacak ülseri eşlik ederse splenektomi endike olabilir. Daha önce Felty Sendromu olduğu düşünülen bazı RA'lı hastalarda büyük granüllü lenfositlerin olduğu nötrofillerin neredeyse hiç görülmediği 'Büyük Granüler Lenfosit Sendromu' olarak bilinen bir T hücreli lösemi varyantı tanımlanmıştır. RA'da görüldüğünde prognoz iyidir ve nötropeni Mtx tedavisine genelde iyi yanıt vermektedir.^{19,20,23,42,43}

2.1.6.2.8. Böbrek

RA'da renal tutulum seyrek olmakla birlikte hafif seyirli membranöz glomerulonefrit görülebilir. RA tedavisinde kullanılan NSAİİ, Siklosporin-A, D-penisilamin ve altın tuzları

gibi ilaçların nefrotoksik etkileri mevcuttur.^{20,32}

Hastalığın geç dönemlerinde sekonder amiloidoz görülebilir. Amiloidoza bağlı nefrotik sendrom ve KBY gelişebilir. Tüm organları tutabilir. Prognozu kötüdür.

2.1.6.4.9.Hematolojik Sistem

RA'lı hastalarda hastalık süresi ve şiddeti ile ters orantılı olarak normokrom normositer anemi görülür. İnefektif eritropoez, eritrosit yaşam süresinde kısalma, demir kullanımının bozulması, EPO (eritropoetin) seviyesinde ve kemik iliğinin EPO duyarlılığında azalma bu aneminin nedenlerindendir. Bazen ilaç kullanımı ve Felty Sendromu'nda hipersplenizme bağlı eritrositlerin dalakta sekestrasyonu ve hemolizi sonucunda anemi görülebilir.

Aktif RA'da trombositoz sık görülebilir. Trombositopeni ise Felty sendromu ve Mtx intoksikasyonu gibi kemik iliği süpresyonu dışında nadirdir.

Steroid kullanımına bağlı lökositoz görülebilir. Lökopeni ise yine Felty Sendromu ve kullanılan sitotoksik ilaçlara bağlı olarak gelişebilir.^{19,20,23,44,45}

2.1.6.4.10. Kas Tutulumu

RA'da kas zayıflığı genellikle eklem inflamasyonuna sekonder kas atrofisine bağlıdır. Tutulan eklemlerin çevresindeki kas yapılarında daha belirgindir. Kronik steroid kullanımına bağlı kas atrofisi, hidroklorokin kullanımına bağlı nöromyopati ve D-penisilamin kullanımına bağlı diffüz polimiyozit görülebilir.^{32,42}

2.1.7. Laboratuvar Bulguları:

Hastalığa spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. RA'nın laboratuvar bulguları hastalığın süresi ve klinik seyrine göre değişir. Klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemek veya tedavi etkinliğini ve yan etkileri takip etmek amaçlı kullanılır.²⁰

2.1.7.1.Akut Faz Reaktanları

RA inflamatuvar bir eklem hastalığı olması nedeniyle ESR, CRP, fibrinojen, serum amiloid protein, haptoglobülin gibi akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenir. Ancak bu değerler normal olsa bile RA açısından dikkatli olunmalıdır. Eritrosit sedimentasyon hızı

(ESR) ve özellikle C-Reaktif protein(CRP) genellikle hastalık aktivitesi ile paralel olarak yükselir ve tedaviye yanıtın oldukça iyi bir göstergesidir. ESH'nin yaş ve cinsiyetinde aralarında bulunduğu birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle CRP daha duyarlı bir testtir.^{46,47}

Sürekli yüksek kalmaları hem eklem hasarı hem de morbidite açısından kötü prognozu gösterir.^{19,20,23,48}

2.1.7.2.Seroloji

IgG'nin Fc kısmı ile reaksiyona giren otoantikorlar olan RF, RA'lı hastaların %70-80'inde pozitif sonuç verir. RF varlığı RA için spesifik değildir. RF pozitifliği RA tanısını koydurmadığı gibi tarama testi olarak da kullanılmaz. Yüksek titrede tespit edilen RA' lı hastalarda hastalık daha şiddetli seyretmekte, eklem dışı bulgular daha sık görülmektedir. Anti- CCP (siklik sitrulinli peptid) antikorları RA'lı hastaların yaklaşık %70'inde pozitif bulunur. Spesifitesi % 93-98'dir. RF ile birlikte olduğunda spesifite %98'in üzerine çıkar. Ancak tanı için sensitivite ve spesifiteden çok hastanın kliniği ön planda tutulmalıdır. Anti-CCP de RF gibi hastalığın prognozunda değerlidir. Anti CCP sıklıkla klinik hastalık tanısından önce saptanır ve pozitifliği daha ağır hastalık ve eroziv gidişle bağlantılı bulunmuştur. RF ve Anti CCP' ye ek olarak RA'lı hastalarda %25-30 zayıf ANA pozitifliği de saptanabilir. Serum kompleman düzeyi genellikle normal veya hafif artmıştır. Vaskülit mevcudiyetinde, azalmışta olabilir.^{19,20,23,56}

2.1.7.3. Sinovyal Sıvı

Sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit varlığını doğrular, ancak sinovyal sıvıda RA için patognomonik bir bulgu yoktur. Sinovyal sıvının vizkozitesi sıklıkla azalır, protein içeriği artar, glukoz konstarasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır. Açık sarı, hafif bulanıktır. Eksuda karakterindedir. Beyaz küre sayısı 5000-10000/mm³ arasında değişir. Serumda negatif olduğu halde sinovyal sıvıda RF pozitifliği saptanabilir. Müsin pıhtı deneyi, bozuk müsin pıhtısı gösterir. sinovyal sıvıda sitokin seviyeleri artmıştır.^{19,23}

Diğer seröz tutulumlarda sıvılar: Plevrada transuda, perikardda eksudaseklindedir. Her ikisinde de glukoz ve kompleman düşük RF ise serumdan daha yüksektir.

2.1.7.4. Diğer laboratuvar bulgular

Serum kolesterol düzeyi tipik olarak azalmıştır. Özellikle HDL ve LDL kolesterol

düzeyinde azalma vardır. Trigliserid düzeyi de azalmıştır. Yağ asiti düzeyi normaldir. Akut faz yanıtının bir bulgusu olarak albumin düzeyi tipik olarak azalmıştır. Serum karaciğer enzimlerinin yüksekliği genellikle ılımlıdır ve karaciğerde bozukluğu yansıtmayabilir. Yükselmiş serum LDH(Laktat dehidrojenaz) düzeyi olasılıkla nötrofil orijinlidir. 5-Nükleotidaz ise sinovyumdan kaynaklanabilir. Bir istisna olarak hastaların üçte birinde ALP(Alkalen fosfotaz) yüksekliği rapor edilmiştir. Biluribin, AST (Aspartat amino transferaz) ve ALT(Alanin aminotransferaz) düzeyleri başka bir hepatik hastalık olmadıkça normaldir.⁴⁹

2.1.8. Radyolojik bulgular:

2.1.8.1. Direkt radyografi: Direkt grafi en kolay ve en ucuz yöntemdir. Hastalığın erken döneminde konvansiyonel direkt radyografi normal olmasına rağmen halen RA tanısında altın standarttır.⁵¹ RA tanısı,ayırıcı tanısı,prognoz ve hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde direkt grafi hala vazgeçilmezdir.Aralıklı olarak radyolojik hasarın izlenmesi, hem tedavi etkinliğinin hem de hastalık progresyonun değerlendirilmesinde önemlidir. RA’da radyolojik hasar derecesi, 6-12 aylık takiplerde klinik ve laboratuvar olarak izlenebilen hastalık aktivitesi göstergeleriyle paraleldir.⁵² Hastalığın erken döneminde radyolojik değişiklikler tutulan eklem çevresinde simetrik yumuşak doku şişliği (sinoviyal proliferasyon, eklemden sıvı veya ödem nedeniyle) ve periartiküler osteoporozdur. Enflamasyon devam ettikçe eklem aralığında daralma ve erozyonlar gelişir. (Osteoartrite göre eklem aralığındaki daralma daha yaygındır)

Erozyonlar genişleyerek büyük subkondral erozyonlara ilerler. Erozyonlar eklem aralığının kaybindan önce gelişir. Sıklıkla, metakarp başlarının radial yüzü, ayaklarda MTP ve interfalangial eklemler ve el bileğinde unlar stiloid’te görülür. Erken RA’da ayaklardaki erozyonlar eldeki erozyonlardan önce saptanır.⁵³ Geç dönemde, yumuşak doku şişliği azalır ve eklem aralığı kaybolur. Periartiküler osteoporoz yaygın osteoporoza ilerler. Patolojik kırıklar, intraosseöz kistler, fibröz ya da kemik ankiloz görülür. Hiçbir bulgu RA için kesin tanı koydurucu değildir.

2.1.8.2. Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG): RA’nın erken bulguları olan yumuşak doku değişikliklerini direkt grafiye daha erken dönemde ortaya koyabilmektedir. İleride gelişebilecek erozyonların habercisi olan kemik iliği ödemi güvenilir ve duyarlı olarak saptayabilen tek görüntüleme yöntemidir.⁵⁴ Artiküler ve periartiküler ödem, sinoviyal hipertrofi, tendon kılıfında kalınlaşma, subkondral kemik kistleri ve erozyonları MRG ile daha iyi saptanabilir.

2.1.8.3. Ultrasonografi (USG): Son yıllarda USG’nin RA’daki yeri büyük önem kazanmıştır. Yumuşak doku, eklem, tendon ve kemik yüzeyler rahatlıkla görüntülenebilmektedir. Kalça ve

omuz gibi klinik incelemede efüzyon tespiti güç olan eklemlerde yardımcı olabilir. Eklem ponksiyonu ve eklem içi enjeksiyonunda kılavuz olarak kullanımı avantajlıdır. Direkt grafi ve MRG’de görülemeyen küçük kemik erozyonları tendinit, bursit gibi patolojiler USG ile görüntülenebilir. PDUS ile artmış sinoviyal perfüzyon tespit edilebilir.⁵⁵

Sinovit USG’de intrartiküler bölgede, homojen, sıkıştırılamayan, sinoviyal proliferasyonu gösteren zayıf ekoların düzensiz kümelenmelerine bağlı ekojen eklem aralığı genişlemese ve/veya sinoviyada homojen kalınlık artışı şeklinde görülür. PDUS ile sinoviyumdan elde edilen yüksek sinyaller hiperemi gösterir. Çok az miktardaki sıvı sinovit ile birlikte olabilir. USG’de sıvı anekoik olarak görülür ve doppler görüntülerinde kan akımı olarak göstermez.⁵⁶

Tenosinovit USG’de sinoviyal kılıflarda hipoekoik kalınlık artışı ve PDUS görüntülerinde tendon etrafında hiperemi şeklinde görülür.⁵⁷

USG’de, kemik erozyonları, iki dikey düzlemde (longitudinal ve transvers) intraartiküler kemik yüzeyinde devamsızlık şeklinde görülür. Bu erozyonlar en iyi ulnanın stiloid çıkıntısı, 2.inci MKP eklem radial yüzü, 5.inci MKP eklem unlar yüzü ve 5.inci MTP eklem lateral yüzünde tespit edilmektedir. PDUS’ta kemik erozyonu ile ilişkilendirilen proliferatif, hipervasküler pannus dokusu erozyon içinde sinyal artışı şeklinde görülür.^{57,58}

2.1.9. Tanı

RA’nın başlangıç semptomları nonspesifik olabilir. Eklem tutulumunun az olması, asimetrik olması, atipik başlaması ve RF negatifliği tanıyı zorlaştıran faktörlerdir. Hastalığın erken dönemde tanısı çoğunlukla diğer hastalıkların dışlanması ile konulur. Ayırıcı tanı burada önemlidir.

Özellikle akut hastalık poliartrit yapan diğer otoimmün hastalıklar (SLE, Gut, Psöriatik artrit) ekarte edilmelidir. Parvoviruslar dışında viral enfeksiyonlar sonrası gelişen artritler genelde 2-3 hafta da tamamen düzelir. Amaç; artrit ilk 3 ayı içinde tanıyı koymak ve spesifik tedaviye başlamak olmalıdır. 6-8 haftalık süreç geçmedikçe RA tanısı şüphelidir.

1987 ACR (American Collage of Rheumatology) kriterlerine (Tablo-1) göre bu sınıfa giren hastaların bir kısmı belli bir süre sonra RA tanı kriterlerini karşıladığı anda radyolojik eklem erozyonları çoktan başlamış olurdu ve tedavide istenen düzeye ulaşılmazdı. 2010 yılında erken RA tanısı koymak ve hızlı bir şekilde DMARD tedavisi başlamak için ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) (Tablo-2) tarafından revize edilmiştir. Bunun nedeni 1987 ACR tanı kriterlerinin erken RA için yeterli gelmemesiydi. Ancak 2010’ da yayımlanan kriterler tanı kriteri olmaktan çok sınıflama kriterleri olduğu vurgulanmıştır.

RA vakalarında öncelikli hedef, kronikleşme ve ciddi eklem hasarı riski olan, DMARD ile erken tedavi ihtiyacı olan hastalardır. 2010 RA sınıflama kriterlerinin hedef

grubu bu hastalardır. 2010 ve 1987 tanı kriterleri baz alınarak geriye dönük karşılaştırılmalı yapılan çalışmalarda, 1987 tanı kriterlerine göre sınıflandırılmamış veya erken artrit olarak tanı almış hastaların yaklaşık üçte biri 2010 tanı kriterleri baz alındığında RA tanısı almıştır.^{60,61} ACR/EULAR sınıflandırmasında 6 ve üzeri puan alması RA için anlamlıdır. Bununla birlikte 2010 sınıflama kriterleri ile belirlenemeyen, DMARD tedavisi gereken bir hasta popülasyonu da vardır. Bu nedenle 2010 kriterleri tanı kriterinden çok sınıflama kriterleridir.^{19,20,23,59}

Anti-CCP artritinin ilk birkaç haftasında bile pozitif saptanabilir. Bu RA tanısını destekler, bununla birlikte son çalışmalar RA gidişatı için bakılan MRG, Artrosonografi gibi yüksek prediktif değer gösteren görüntüleme yöntemlerinin anti-CCP ile karşılaştırılabileceğini göstermektedir. 2010 kriterlerinde böyle bir bilgiden bahsedilmemiştir.⁵⁹ Simetrik eklem tutulumu, romatoid nodüller ve erozyonlar 2010 kriterlerinde bulunmamaktadır. Bunun nedenleri ne kadar çok eklem tutulumu olursa simetrik tutulum o kadar artar. Romatoid nodüller hastalığın geç dönemlerinde görüldüğünden erken RA tanısında yeri yoktur. Sabah sertliği semikantitatif bir biçimde dökümanite edilmektedir. Erozyon varlığında ise ek bir bulgu olmadan RA sınıflama kriteri sınıflamasına geçilmelidir.⁵⁹

Tablo 2.1. 1987 ACR Kriterleri

1.Sabah sertliği(≥ 1saat)
2.Üç veya daha fazla eklemden yumuşak doku şişliği
3.El eklemlerinde (PİF,MKF veya el bileği) şişliği
4.Simetrik şişlik
5.Subkutan nodüller
6.RF pozitifliği
7.Radyografide el bileğinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni görülmesi.

*İlk dört kriter en az 6 hafta sürmeli ve artrit hekim tarafından da görülmelidir.

*RA tanısı için 7 kriterden en az 4'ü gereklidir.

*Kriterlerin duyarlılığı ve özgüllüğü %90'a yakındır.⁶²

Tablo 2.2. 2010 Romatoid Artrit ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri^{59,60,61}

Hedef popülasyon (kimler test edilmelidir)	
1. Klinik olarak en az bir eklemden saptanmış sinovit (şişme)	
2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti	
RA için sınıflama kriterleri (skor bazlı algoritma, skor kategorilerini A-D ye kadar ekleyiniz. (A skoru ≥ 6 ise hastanın RA açısından sınıflanması gerekecektir)	
A.Eklemler tutulumu*	
1 büyük eklemler	0
2-10 büyük eklemler	1
1-3 küçük eklemler (büyük eklemler tutulumu olmadan veya olarak)	2
4-10 küçük eklemler tutulumu (büyük eklemler tutulumu olmadan veya ek olarak)	3
10 eklemden fazla tutulum (en azından bir küçük eklemler olmalı)	5
B.Seroloji (en azından bir tanesi sınıflama için gereklidir)	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3
C.Akut Faz Reaktanları (en azından bir tanesi sınıflama için gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP veya yüksek ESR	1
D.Semptomların süresi**	
6 hafta <	0
6 hafta $\geq$	1

*Büyük eklemler omuz,dirsek,kalça,diz ve ayak bileği manasındadır.

* Küçük eklemler metakarpofalangeal , proksimal interfalangeal , 2-5 metatarsfalangeal , el bilekleri ve baş parmak interfalangeal eklemleridir.

** Semptomların süresi , hastaların şikayetlerinin ve sinovitinin başlangıcından sonra sayılmalıdır.

2.1.10.Ayırıcı Tanı

Eklemler şikayetleri olan bir hastanın ilk önce yakınmalarının enflamatuvar olup olmadığı ortaya konulmalıdır. Değerlendirmeye önce iyi bir anamnez ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Poliartrit semptomlarıyla gelen bir hastada ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıkları tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 2.3. Romatoid artrit ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar.²³

1-Osteoartrit	8-Sjögren sendromu
2-Seronegatif spondiloartropatiler	9-Sarkoidoz
3-Polimyaljia romatika	10-Ailevi Akdeniz Ateşi
4-Still hastalığı	11-Viral enfeksiyonlar(Hepatit B ve C,ParvovirüsB19,HIV)
5-Sistemik lupus eritematoz	12-Romatizmal ateş
6-Behçet hastalığı	13-Paraneoplastik sendromlar
7-Kronik gut artriti	14-Skleroderma

2.1.11. Hastalık seyri ve Prognoz

RA seyri oldukça değişkenlik gösterir. Sonuçlarını önceden tahmin etmek zor olabilir. Başlangıç şekli akut veya sinsi olabilir. Genellikle remisyon ve alevlenmelerle seyreder. %5'ine yakın kısmı iki atak sonrası tamamen iyileşebilir. Genel olarak RA'da eklem tutulumu ilk yılda %90 civarındadır. Subklinik ve hafif seyreden intermittan gidişli vakalarda seyrek değildir. Ancak remisyon %25 oranında tahmin ediliyor. Remisyon çoğunlukla hastalığın ilk iki yılında gerçekleşir. %20'ye yakın kısmı hafif sekel bırakan bir düzelme gösterir. Yaklaşık %45'inde deformite gelişir ve kronikleşir. %10 gibi bir kısmında tam bir sakatlığa doğru ilerler. Sonuç olarak RA'lı hastaların %70-80'lik bir kısmında değişen oranlarda sakatlık bildirilmiştir. Welsing ve ark. yaptığı bir çalışmada RA aktivitesinin geçen yıllara oranla hafiflediğini bildirmektedir.^{16,20,23,50} Tablo 4'te RA'da kötü prognoz kriterleri verilmiştir.

Tablo 2. 4. Kötü Prognoz Kriterleri^{11,21,23,50,63}

1-Büyük eklem tutulumu
2-Çok sayıda eklem tutulumu
3-İleri yaş
4-Kadın cinsiyet
5-Ekstraartiküler tutulum
6-Genel semptomların varlığı
7-RF, Anti-CCP erken oluşması ve yüksek titrede bulunması
8-Akut faz reaktanlarının(CRP, ESR) devamlı yüksek seyretmesi
9-HLA-DR4,HLA-DRB1 pozitifliği
10-Görüntüleme yöntemlerinde hasar bulgularının erken ortaya çıkması

- | |
|--|
| 11-Romatoid nodül varlığı
12-Düzensiz tedavi alan hastalar
13-Düzenli tedaviye rağmen tedaviye dirençli hastalar |
|--|

2.1.13. Tedavi

RA tedavisinde temel strateji; erken ve etkili tedavi, tedavinin sürekliliği, remisyon ve düşük hastalık aktivitesinin belirlenmesidir. DMARD tedavisinin erken başlanmasıyla yüksek remisyon oranları elde edilmiştir. RA tanısı konulduğu an itibariyle eklem kıkırdağında kalıcı hasar ve buna bağlı olarak fonksiyon kaybı oluşmaya başlar. Erozyon RA'da kalıcı yapısal hasar demektir. Hasarın önlenmesiyle fonksiyonlar korunur. Tedavide amaç; eklem yapılarının ve fonksiyonlarının korunması, ağrı ve enflamasyonu azaltmaktır. RA süre, aktivite ve prognoz bakımından hastadan hastaya farklılık gösterdiği için tedavi kişiselleştirilmesi gerekir.⁶⁴ Hastaya tedavisinin uzun süreceği belirtilip bunun hasta hekim güvenini sağlayarak yapılmalı. Tedaviyi prognostik faktörlere göre belirlemek esastır.

RA'lı olgulara multidisipliner yaklaşmak gerekir. Hastalık uzun süreceğinden psikolojik destek gerebilir. Diyet ile RA arasında önemli bir ilişki yoktur. Hastalığın aktif dönemlerinde istirahat gerekir. Uzun istirahat dönemlerinden kaçınılmalıdır. Tedavide hedef hastayı remisyona sokmaktır. RA'te tedaviye erken başlanırsa hastaların %20-40'ı remisyona girmektedir.

Artriti saptanmış DMARD tedavisi hemen başlanmış hastalar ile DMARD tedavisi sadece bir kaç ay ertelenmiş hastalar arasında yapılmış karşılaştırmada DMARD tedavisinin erken başlayanlarda radyoloji progresyonunu yavaşlatmada ve hastanın fonksiyonel kapasitesini iyileştirmede etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir.^{65,66} Bu bilgiler ışığında, DMARD tedavisi RA tanı kriterlerini karşılamış olan veya RA şüphesi olan hastalara olabildiğince erken başlanmalıdır. Hastada ilk 3 ay sıkı takip yapılmalı ve en fazla 6 aya kadar düşük hastalık aktivitesi veya remisyona sokmak amaçlanmalıdır.⁶⁷

Tablo 2. 5. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar

1.Nonsteroid antinflamauar ilaçlar
2.Kortikosteroidler
3.Hastalığı modifiye edici ilaçlar(DMARD'ler)
3.1. Hidroksiklorokin
3.2.Sülfasalazin
3.3.Altın tuzları
3.4.D-penisilamin
3.5.İmmünosupresifler
3.5.1.Azatopürin
3.5.2.Siklofosfamid
3.5.3.Metotreksat
3.5.4.Leflunomid
3.6.Biyolojik ajanlar
3.6.1.Tümör nekrozis faktör- α blokerleri
3.6.2.Anakinra
3.6.3.Abatasept
3.6.4.Rituksimab

2.1.12.1. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

RA tedavisinde semptomatik tedavi için kullanılmaktadır. RA'da DMARD'ların geç etki etmesi ve analjezik etkinliğinin düşük olmasında dolayı NSAİİ ve/veya steroidlerle beraber verilmelidir. NSAİİ, siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerinin aktivitesini engelleyerek araşidonik asitin, prostoglandin G2, prostasiklin ve tromboksan A2'ye dönüşümünü engeller. NSAİİ'lerin GİS yan etkileri özellikle ileri yaş(>65 yaş), birlikte antikoagülan veya steroid kullanımı ve alkol alımı gibi risk faktörleri olduğunda artar. Bundan dolayı Cox-2 inhibitörleri tercihen kullanılmaktadır. Bununla birlikte Cox-2 inhibitörlerinin RA'te zaten artmış olan KVH riskini daha da artırmaları, daha dikkatli kullanılmalarını gündeme getirmiştir. NSAİİ 'ler aynı zamanda böbrek kan akımını azaltır. Kan basıncını yükseltir. Misoprostol veya PPI (Proton pompa inhibitör) kombinasyonu GİS yan etkileri azaltır.^{19,20}

2.1.12.2. Kortikosteroidler(KS)

KS'ler, lökotrien, prostoglandin, makrofaj fagositozu, İL-sekresyonu, monositleri, kollejenaz ve lizozomal enzim inhibisyonu yaparak antiinflamatuar ve immünosüpresif etki gösterirler. RA tedavisinde oral, intramüsküler(İM), intravenöz(İV) ve eklem içi uygulamalar ile yaygın kullanılır. Özellikle erken RA tanısında, etkileri geç başlayan DMARD' ın etkisi başlayana kadar geçen zamanda inflamasyonun kontrolü için, mümkün olduğunca düşük dozda kullanılmalıdır. Tercihen prednisolon 5-10 mg dozda başlanmalı, zaman içinde doz azaltılarak mümkünse kesilmelidir. KS'ler inflamasyonun yanında sabah tutukluluğu,

halsizlik yakınmaları ile ESH ve CRP seviyelerini azaltır. KS'ler RA'in radyolojik progresyonunu da anlamlı olarak azaltır. Bunun yanında yaşlı, gebe, böbrek ve GİS problemleri olan hastalarda NSAİİ'lerden daha emniyetli olabilmektedir.

KS'ler, mutlaka DMARD ile birlikte kullanılmalıdır. İdeal kullanım; DMARD tedavisi etkilerini gösterene kadar, inflamasyonu kontrol altına almak için "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli KS kullanımının yan etkileri oldukça fazladır. Yan etkilerinden dolayı uzun süreli KS kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer uzun süre kullanımı gerekiyor ise yan etkileri gözlenmeli ve buna yönelik önlem alınmalıdır (osteoporoz, GİS vs yan etkileri gibi)

Pulse steroid kullanımı iritis, perikardit, plörezi, sklerit, vaskülit gibi aktif hastalık tutulumu olan hastalar da üç gün 1000 mg yüksek doz steroid verilebilir.^{19,20,23,68}

2.1.12.3. DMARD'lar

DMARD tedavisi Konvansiyonel ve Biyolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Bu ilaçlar hem enflamasyonu kontrol altına alıp hastalığın ilerlemesini durdurmak hemde erozyon gelişimini yavaşlatmak amacıyla kullanılırlar. Bu nedenle RA tanısı alan her hastaya hemen başlanmalıdır. Bu yaklaşımın temel nedenleri:

- a- Erozyonların hastalığın ilk yılında hatta ilk birkaç ayında oluşması
- b- Tedaviye erken başlamanın uzun dönemde daha iyi sonuç verdiğini gösteren sonuçların olması
- c- Oluşan erozyonları mevcut ilaçlardan hiç biri geri döndürmemekte sadece gelişimini yavaşlatmaktadır.

2.1.12.3.1. Konvansiyonel DMARD'lar

Metotreksat, Sülfosalazin, Altın tuzları, Antimaleryaller, Siklofosamid, Leflunomid, Azotiopürin bu grupta yer alan ilaçlardır.

Metotreksat(Mtx): Genellikle RA monoterapi veya kombine tedavide ilk tercih edilen hastalık modifiye edici ilaçtır. Mtx bir folik asit antagonistidir. Dehidrofolat redüktaz inhibe ederek pürin metabolitlerinin sentezini azaltır. Ancak RA'da kullanılan doz daha çok antiinflamatuvar özelliği ile ilgilidir.

Radyografik erozyon gelişimini yavaşlatır ve geri döndürebilir. Başlangıç dozu 7.5-12.5 mg/haftadır. 4-8 hafta içinde pozitif ve toksisite gelişmezse, doz artırılır (2.5-5 mg/hafta, her ay). Haftada 30 mg almasına rağmen yanıt alınamayan hastalarda devamı önerilmez. Oral emilimi değişkendir. Oral tolere edilemediğinde veya oral tedavi ile yanıt alınamayan hastalar da subkutan(SC) veya İM enjeksiyona geçilmesi önerilmektedir. Etkisi 6-8 hafta da optimum

düzeye ulaşır. Mtx genellikle remisyon için yeterli olmaz. Çoğunlukla biyolojik DMARD'lar da dahil diğer DMARD'lar ile kombine kullanılması gerekir. Oral ülserler (mukozit), alopesi, bulantı, hepatotoksisite, kemik iliği süpresyonu, pnömoni gibi yan etkiler görülebilir. Pnömoni dışındaki yan etkileri dozun azaltılması ile azalır. Pnömoni gelişen hastalarda fatal olabileceğinden Mtx hemen kesilmelidir, yüksek doz KS ile genel destek tedavisi uygulanmalıdır. 1-4 mg/gün folik asit desteği ile etkinlik kaybolmaksızın toksisite ve folik asit eksikliğine bağlı yan etkiler azaltılmış olur. Mtx alan hastalarda probenesid ve kotrimoksazol'den kaçınılmalıdır. 4-8 hafta da bir kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmalı gerekirse doz ayarı yapılmalıdır. Renal klirensi önemlidir.^{19,20,23,69}

Sülfosalazin: Klinik ve laboratuvar iyileşmenin yanı sıra erozyon oluşumunu da yavaşlatır. Günlük dozu ortalama 2 gr'dır. Yan etkilerinden korunmak amacıyla 500 mg dozunda başlanır. Doz haftalık aralıklar ile kademeli olarak 2-3g/gün dozuna kadar artırılabilir. Bulantı, baş ve karın ağrısı, fotosensitive ve cilt döküntüleri daha sık görülür. Nadiren hemoliz, lökopeni, oligospermiye de neden olabilir. Başlandıktan sonraki ilk 6 ay içinde tam kan sayımı bakılması önerilmektedir.^{19,20,23}

Antimalaryal ilaçlar: Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta kullanılan ilaçlardır ve DMARD'lar arasında en az toksisiteye sahiptirler. Hidroksiklorokin 200-400mg/gün, klorokin 250 mg/gün dozunda kullanılır. Etki 2-3 ay içinde başlar. Noneroziv, hafif seyirli hastalıkta tek başına veya kombine kullanılabilir.

En sık yan etkileri makülopapüler döküntü ve bulantı, kusmadır. Retinopati, nadir görülen ancak en korkulan yan etkileridir. Yılda bir kez göz muayenesi yapılmalıdır. Hidroksiklorokin dozu 6,5mg/kg'ı aşmadıkça toksisite nadirdir. Kan testleri gereksizdir. Genellikle iyi tolere edilirler.^{19,20,23}

Leflunomid: Primidin sentezi için gerekli olan dihidroorotat dehidrogenaz enzimini baskılar. İmmünomodülatör, antiproliferatif ve antienflamatuvar özellikleri vardır. Yarılanma ömrü çok uzundur, hepatik metabolizmayla temizlenir.

İlaç kesildikten sonra en az iki yıl kanda kalır. Teratojeniktir. İlaç kullanırken ve ilaç kesildikten sonraki iki yıl içinde gebelik kontrendikedir. Gebe kalmak isteyen kadınlarda ilaç kesildikten sonra 11 gün süreyle günde 3 kez 8 gram kolestiraminle yıkama veya aktif karbon 4x50 gr/gün ile arındırma protokolleri uygulanmaktadır. 100 mg yükleme dozu artık önerilmemektedir. Her gün 10-20 mg/gün olarak kullanılır. Etkisi bir ayda başlar. En sık yan etki ishaldir, doz azaltılırsa düzelir. Karaciğer toksisitesi, lökopeni, trombositopeni yan etkilerindendir. 4-8 haftada bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır.^{19,20,23}

2.1.12.3.2.Biyolojik DMARD'lar

İnfliksimumab, Adalimumab, Etanercept, Anakinra, Rituximab, Abatacept bu grup ilaçlardandır ve bu ilaçlar birbirleriyle kombine kullanılmaz.

İnfliksimab: TNF α ' ya karşı geliştirilmiş fare/insan şimerik monoklonal antikorudur. Hem dolaşımdaki hem de membrana bağlı TNF- α yı güçlü bir şekilde bağlar. 3-10mg/kg dozunda intravenöz kullanılır. Enjeksiyon yerinde reaksiyon, ateş, göğüs ağrısı, dispne ve hipotansiyon görülebilir.

Adalimumab: TNF α ' ya karşı geliştirilmiş insan kaynaklı monoklonal antikorudur. İki haftada bir 40 mg subkütan kullanılır. Erken RA'lı hastalarda yapılan PREMIER çalışmasında MTX adalimumab kombine tedavi monoterapiden üstün bulunmuştur.⁷⁰

Etanercept: IgG'nin Fc ucuna bağlanan dimerik rekombinant TNF reseptör insan füzyon proteinidir. Haftada bir 50mg subkütan uygulanır. En sık yan etkisi enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır.

Her üç anti TNF ajan da hem klinik semptomları hem de radyolojik bulguların progresyonunu azaltır.^{19,20,59} Günler- haftalar içinde etkileri başlar. Daha hızlı etkili olmaları konvansiyonel DMARD'lardan avantajlı kılan en önemli özellikleridir. En büyük dezavantajları; ilaçların pahalı olması, Tbc ve diğer enfeksiyon ajanlarına yatkınlık oluşturması, uzun dönemde malignite gelişim riskinde artış yapmasıdır. Bununla birlikte konjestif kalp yetersizliği nadiren demiyelinizan hastalık gelişimine ve lupus benzeri sendrom gelişimine neden olabilirler.^{19,20}

Anakinra: Rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. Kompetitif olarak IL- 1 β ve IL-1 α 'nın IL-1 reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Günlük 100 mg subkutan uygulanır. Etkinliği anti-TNF ajanlara göre daha azdır ve daha yavaş başlar. Yan etkileri arasında uygulanan bölgede hipersensitivite reaksiyonları ve pnömoni sayılabilir.

Rituksimab: CD20+ B lenfositleri hedef alan kimerik monoklonal antikordur. B hücre cevabını azaltır. Tnf-a inhibitörlerine yanıt vermeyen RA hastalarında kullanılır.⁷¹ 500-1000 mg dozunda iki hafta arayla iki infüzyon şeklinde uygulanır. Sonraki uygulama ihtiyacı ve zamanı hastanın tedavi yanıtının süresine göre belirlenir.

Abatacept: İnsan CTLA-4'ündeki eksternal domaininin insan IgG1 zincirindeki ağır zincir ile birleştirilmesi ile yapılmıştır. Abatacept antijen prezente eden hücrelerin yüzeyinde bulunan CD80 ve CD86'ya bağlanarak T hücre CD28 ile antijen sunan hücre ilişkisini engelleyerek T hücre aktivasyonunu engeller. 10mg/kg dozunda 1,15 ve 30. günler ve takiben ayda bir intravenöz infüzyonla uygulanır.¹⁹

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmanın protokolü, çalışma başlangıcında Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik araştırmalar etik kurulunun değerlendirmesine sunuldu. 03 Aralık 2013 tarihli 2013/0094 karar ile etik kurulu onayı alındı.

3.1.HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran ‘‘Romatoid artrit’’ tanısı ile izlenmekte olan ardışık 97 hastaya yapıldı.1987 ACR ve/veya 2010 ACR/EULAR kriterleri Romatoid Artrit tanısı konulmuş hastalar seçildi.18 yaş altı hastalar alınmadı.

3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmada, hastaların yaş ve cinsiyetleri, akut faz reaktanlarının(CRP, ESH) değerleri, RF ve anti-CCP değerleri ve kullandığı ilaçlar not edildi. Hastalara her iki ayak MTF ve el MKF eklemlerine sıkıştırma testi yapıldı. Sıkıştırma testi MTF ve MKF eklemlerine lateral ve medialden sıkıştırılarak yapıldı. Direk palpasyonla eklem hassasiyet olanlar pozitif kabul edildi. Hastaların MKF ve MTF eklemlerine aynı gün, hasta bilgilerine kör başka bir araştırmacı tarafından ultrasonografi yapıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılarak sıkıştırma testinin artrit saptanmasındaki duyarlılık ve özgüllüğü değerlendirildi.

3.3.İSTATİKSEL ANALİZ

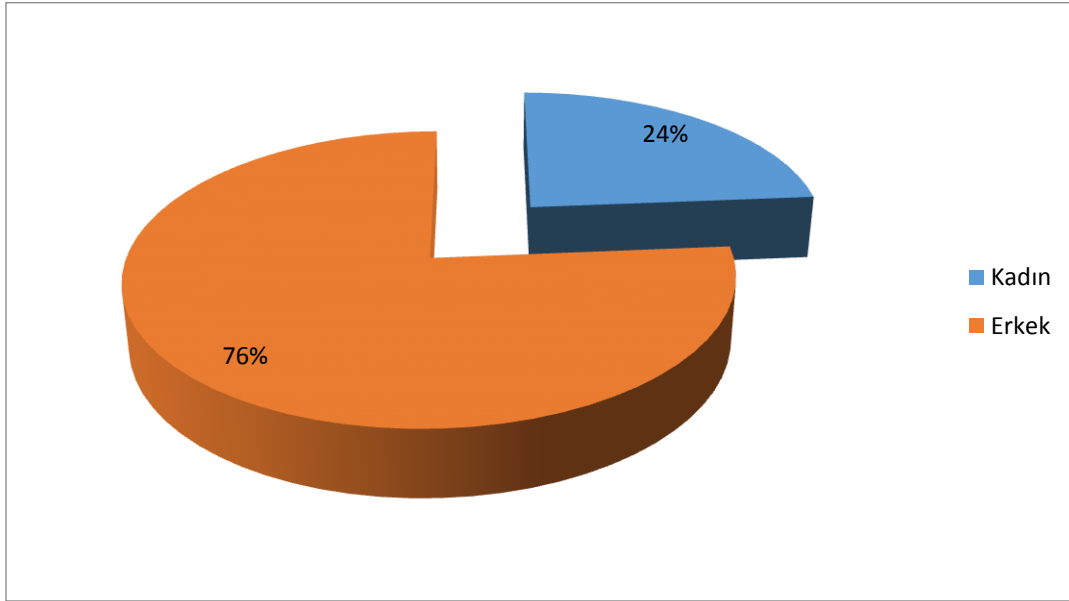
Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS 16. 0 programı kullanıldı. Verilerin sıklığı (yüzde ve niceliksel olarak), ortalama ve standart sapma, ortanca değer ile birlikte minimum ve maksimum değerleri hesaplandı. Sıkıştırma testi ile artiriti saptanan hastaların ultrasonografik incelemeleri arasındaki farklılık analizi ki-kare veya Fisher’s exact testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık düzey p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğinde Ocak 2014 ile Nisan 2014 tarihleri romatoid artrit nedeniyle takip edilen 97 hasta çalışmaya dahil edildi.

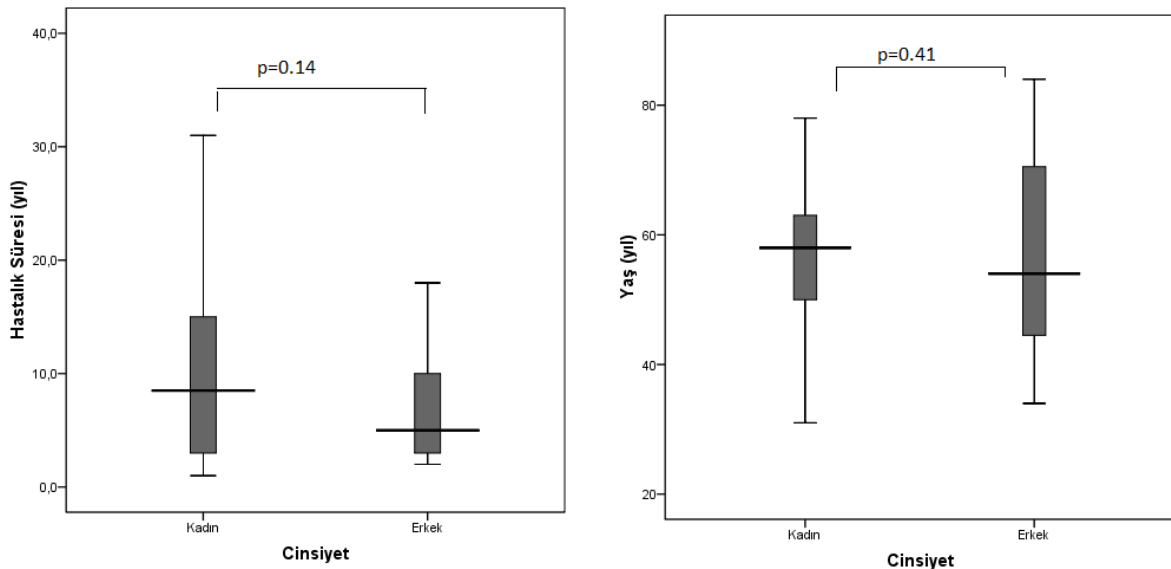
4.1. Sosyodemografik özellikler:

Çalışmaya alınan 97 hastanın 23'ü erkek (%23.7) ve 74'u (%76.3) kadın idi (Şekil.4.1.1).



Şekil 4. 1. 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tüm hastaların yaş ortalaması 57 ± 12 (min.-max:27-84) yıl iken cinsiyetler arası yaş ortalaması benzerdi (Şekil.4.1.2). Diğer taraftan hastaların ortalama hastalık süresi 8 (min.-max:1-40) yıl iken cinsiyetler arası anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (Şekil.4.1.2).



Şekil.4.1.2. Hastaların cinsiyete göre yaş ve hastalık süreleri arasındaki ilişki

4.2. Laboratuvar Bulguları

	RF		CCP	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Sayı (%)	44 (45. 4)	45 (46. 4)	28 (28. 9)	36 (37. 1)

		RF	
		Pozitif	Negatif
CCP	Pozitif	22 (22. 6)	6 (6. 1)
	Negatif	12 (12. 3)	23 (23. 7)

Tablo 4.2.1 Hastaların RF ve CCP oranları

Hastaların yaklaşık % 45. 4 (n=44)'ünde RF pozitifliği mevcutken, CCP pozitifliği ise % 28. 9 (n=28) idi. Her iki serolojinin pozitif olduğu hastaların oranı ise % 22. 6 (n=22) idi (Tablo 4.2.1).

		ESR		CRP	
		Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
Sayı (%)		56 (57. 7)	26 (26. 8)	67 (69)	11 (11. 3)
			ESR		
			Pozitif		Negatif
CRP	Pozitif	48 (49. 4)		19 (19. 6)	
	Negatif	4 (4. 1)		7 (7. 2)	

Tablo 4.2.2 Hastaların ESR ve CRP oranları

Hastaların yaklaşık % 57. 7 (n=56)'sinde ESR pozitifliği mevcutken, CRP pozitifliği ise % 69 (n=67) idi. Her iki akut faz reaktanının da pozitif olduğu hastaların oranı ise % 49. 4 (n=48) idi (Tablo 4.2.2).

4.3. Sıkıştırma testinin kestirim gücü

Tablo 4.3.1. Sağ MKF eklemin sıkıştırma testi ile USG/PD arasındaki ilişki

		USG (PD)		P
		Pozitif	Negatif	
Sıkıştırma testi	Pozitif	6	8	0.84
	Negatif	32	48	

Tablo 4.3.2. Sağ MKF eklem için sıkıştırma testinin tanısal doğruluk değerleri

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	LR (+)	LR (-)
Sıkıştırma testi	15.7	85.7	42.8	60	1.10	0.98

Sıkıştırma testinin sağ MKF artrit için tanısal etkinliğine bakıldığında sensitivite %15.7, spesifite %85.7, PPD %42.8 ve NPD %60 olarak belirlendi (Tablo 4.3.2). Sıkıştırma testi ile sağ MKF ekleminde artiriti saptanan hastaların ultrasonografik incelemesi ile aralarında istatistiksel farklılık yoktu ($p=0.84$; Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.3. Sol MKF eklemin sıkıştırma testi ile USG/PD arasındaki ilişki

		USG (PD)		
		Pozitif	Negatif	P
Sıkıştırma testi	Pozitif	6	6	0.17
	Negatif	22	60	

Tablo 4.3.4. Sol MKF eklem için sıkıştırma testinin tanısal doğruluk değerleri

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	LR (+)	LR (-)
Sıkıştırma testi	21	92	50	74	2.35	0.86

Sıkıştırma testinin sol MKF artrit için tanısal etkinliğine bakıldığında sensitivite %21, spesifite %92, PPD %50 ve NPD %74 olarak belirlendi (Tablo 4.3.4). Sıkıştırma testi ile sol MKF ekleminde artiriti saptanan hastaların ultrasonografik incelemesi ile aralarında istatistiksel farklılık yoktu ($p=0.17$; Tablo 4.3.3).

Tablo 4.3.5. Sağ MTF eklemin sıkıştırma testi ile USG/PD arasındaki ilişki

		USG (PD)		
		Pozitif	Negatif	P
Sıkıştırma testi	Pozitif	4	13	0.47
	Negatif	12	65	

Tablo 4.3.6. Sağ MTF eklem için sıkıştırma testinin tanısal doğruluk değerleri

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	LR (+)	LR (-)
Sıkıştırma testi	25	83	23	84	1.50	0.90

Sıkıştırma testinin Sağ MTF artrit için tanısal etkinliğine bakıldığında sensitivite %25, spesifite %83, PPD %23 ve NPD %84 olarak belirlendi (Tablo 4.3.6). Sıkıştırma testi ile sağ

MTF ekleminde artiriti saptanan hastaların ultrasonografik incelemesi ile aralarında istatistiksel farklılık yoktu ($p=0.47$; Tablo 4.3.5).

Tablo 4.3.7. Sol MTF eklem sıkıştırma testi ile USG/PD arasındaki ilişki

		USG (PD)		
		Pozitif	Negatif	P
Sıkıştırma testi	Pozitif	5	13	0.13
	Negatif	9	67	

Tablo 4.3.8. Sol MTF eklem için sıkıştırma testinin tanısal doğruluk değerleri

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	LR (+)	LR (-)
Sıkıştırma testi	35.7	83.7	27.7	88.1	2.19	0.76

Sıkıştırma testinin sol MTF artiriti için tanısal etkinliğine bakıldığında sensitivite %35.7, spesifite %83.7, PPD %27.7 ve NPD %88.1 olarak belirlendi (Tablo 4.3.8) Sıkıştırma testi ile sol MTF ekleminde artiriti saptanan hastaların ultrasonografik incelemesi ile aralarında istatistiksel farklılık yoktu ($p=0.13$; Tablo 4.3.7).

TARTIŞMA

RA tanısında geleneksel olarak kullanılan parametreler eklem hassasiyeti, şişliği, ağrı, kavrama gücü, yürüme mesafesi, sabah tutukluluğu, ESH ve RF titresidir.⁷³ Günümüzde ise daha duyarlı ve kantitatif incelemeye olanak sağlaması nedeniyle USG kullanımı daha ön plana çıkmıştır. USG ve PDUS RA aktivasyonunu belirlemede kriter geçerliliği kabul görülmekle beraber klinik uygulamada geleneksel yöntemlerin kullanılması aktivasyonu doğru olarak belirlemede yardımcı olacaktır.⁷³ Biz bu çalışmada PDUS ile saptanan RA'da sinovyal inflamasyonu tanıma gücünün sıkıştırma testine göre daha fazla olduğunu gösterdik. (Tablo 4.3.1.- 4.3.8.)

RA tanısı ve izlemi için görüntüleme yöntemlerinin etkin kullanımı önemlidir. Konvansiyonel radyografi sadece hastalığa ait geç dönem bulguları görüntüleyebilmesine karşın, manyetik rezonans görüntüleme ve kas iskelet sistemi ultrasonografisinin(USG) ilgili eklemlerdeki erken inflamatuvar ve destrüktif değişiklikler için oldukça duyarlı olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır. Destruktif değişiklikler, eklemlerde deformitelerin gelişebileceğinin ilk işaretidir ve RA'da son yıllardaki tedavi alanındaki ilerlemeler ile hedef, eklem grafisindeki destrüktif değişikliklerin ve buna bağlı olarak deformitelerin gelişimini engellemektir.¹ Çalışmamızda klinik değerlendirmenin yanında USG sinovyal artrit pozitif saptanan hastaları tanı koydurucu özelliği açısından altın standart kabul ettik.

Sıkıştırma testi sinoviti göstermede yardımcı bir klinik muayene yöntemidir. Wiesinger ve Ark.'ları sıkıştırma testi pozitif olan 229 hasta ile negatif olan 222 hastayı cinsiyet, yaş, hastalık süresi, RF pozitifliği, ayrıca hastalık aktivite skoru, şiş ve hassas eklem sayısı, ağrı, sabah sertliği, fonksiyon kaybı, akut faz reaktanları, RF ve Anti CCP düzeyi açısından karşılaştırmıştır. Hastalık aktivite skoru, hassas ve şiş eklem sayısı ile fonksiyon kaybı dahil olmak üzere tüm klinik parametreler sıkıştırma testi pozitif olan grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.³ Sıkıştırma testi ile eklem hassasiyeti arasında güçlü bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda sıkıştırma testi PDUS'ye göre sinoviti göstermede yeterli olmadığı görülmüştür.

MKF) ve MTF eklem sıkıştırma manevrası ile aktif artrit olan eklemlerde hassasiyet tespit edilebilir. Bu eklem grubundan 3-4 eklem hassasiyeti hemen daima RA'ya özgü bir bulgudur. Şişme en kolay PİF, MKF, dirsek, ayak bileği, MTF ve diz ekleminde fark edilir. Üç veya daha fazla eklemde artrit bulgusu olan hastalarda 30 dk veya daha uzun süren sabah tutukluğu MKF ve/veya MTF eklemlerde sıkıştırma testi ile ağrı saptanır.⁵⁷ Sıkıştırma testiyle artrit olduğunu öngördüğümüz hastaların oranı PDUS incelemeye göre daha düşüktü. (Tablo 4.3.1.-4.3.8.)

USG noninvaziv, kolay kabul edilebilir ve düşük maliyetinin yanında aynı anda birden fazla bölgeyi değerlendirebilme, tendonları dinamik olarak değerlendirebilme ve girişimsel manevralarda iğne pozisyonuna yön verme gibi avantajları bulunmaktadır.⁵⁶ PDUS özellikle yavaş kan akımlı dokular için uygun olup, sinoviyadaki kan akım değişikliklerini ve sinovyal inflamatuvar aktivitenin derecesini daha spesifik olarak gösterebilmektedir.⁷² Demir ve Ark. yapmış olduğu çalışmada klinik olarak aktif el bilek tutulumu (ağrı ve şişlik) olmayan hastalarda da USG ve PDUS bulguları ile hastalık aktivitesi gösterilmiştir.⁷⁴ Bizim çalışmamızda da sıkıştırma testiyle aktif MKF ve MTF saptanmayan hastalar PDUS bulguları hastalık aktivitesi ile uyumlu bulundu. (Tablo 4.3.1.-4.3.8.)

Erken RA hastalarında USG ve MRG'nin sinovyal inflamasyonu saptamada klinik muayene ve konvansiyonel radyografiden daha duyarlıdır. Bourty ve ark.'ının yaptığı çalışmada erken RA hastalarında hem USG hem de MRG sinovyal inflamasyonu konvansiyonel radyografi ve klinik muayeneden daha yüksek duyarlılıkla tespit etmişler.⁵⁷ Çalışmamızda artrit göstermede PDUS sıkıştırma testine göre daha yüksek duyarlılıkla olduğunu saptadık. (Tablo 4.3.1.-4.3.8.)

RA'te hastalık aktivite düzeyi geleneksel olarak, subjektif klinik muayene, laboratuvar ölçümleri ve radyografik bulgular ile değerlendirilir. Bununla beraber eklem ağrısı ve şişmesi klinik muayene ile yeterli olarak değerlendirilmeyebilir ve konvansiyonel radyografi sinovyal eklem değişikliklerini göstermeyebilir. Yapılan bazı çalışmalarda PDUS eklem şişmesi ve sinoviti göstermede daha etkili olduğunu göstermiştir.⁷⁵ Naredo ve Ark. 94 RA hastada sinovyal inflamasyonu göstermede PDUS ve klinik muayeneyi karşılaştırmışlar. PDUS bulguları klinik muayeneden daha duyarlı olarak bulunmuştur.⁷⁶ Çalışmamızda PDUS artrit saptamada sıkıştırma testinden daha değerli bulundu. (Tablo 4.3.1.-4.3.8.)

Fizik muayene ile sinovitin tespit edilmesi, özellikle elin küçük eklemlerinde mümkün olmayabilir. Sıkışma testi MKF ve MTF eklemlerinin artritinin saptamasında yardımcı bir klinik test olarak kullanılabilir. Sıkıştırma testi ile ağrının tetiklenmesinin sinoviti gösterebildiği düşünülmektedir.³³ Ancak çalışmamızda sıkıştırma testinin sinoviti saptaması PDUS'a göre anlamlı derecede düşük saptandı.(Tablo 4.3.1.-4.3.8.)

Carlo ve Ark.'nın DMARDs ile tedavi edilen erken RA'li hastalarda hem aktif hem de remisyon döneminde rezidüel hastalık aktivitesini klinik muayeneye göre USG daha fazla duyarlılıkta saptayabildiğini göstermiştir.⁷⁷ Çalışmamızda her iki gruptanda hastalar alınmıştı ve literatürle benzer şekilde USG'la artrit göstermede sıkıştırma testinden daha duyarlı bulundu. (Tablo 4.3.1.-4.3.8.)

Tek başına klinik muayene ile artritleri saptamak her zaman yeterli olmayabilir. USG klinik muayeneden daha fazla oranda sinoviti gösterebilir. Wakefield ve Ark.'larının 80 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada sadece klinik muayeneye dayanarak artrit tanımlamasına yetersiz olabileceği ve USG ile daha duyarlı sonuç alınabileceğini göstermişlerdir.⁷⁸ Bizim

çalıamımızda da sıkıştırma testi ile saptayamadığımız MCP ve MTF eklemlerindeki sinovyal inflamasyonu PDUS ile daha fazla saptadık. (Tablo 4.3.1.-4.3.8.)

RA’te klinik eklem muayenesi USG incelemesinden daha daha az zaman alır. Le Boedec ve Ark.’ları TNF- α antagonisti alan 78 hastayı prospektif olarak incelemişler. Her hastada 38 eklemdaki sinovit değerlendirilmiş ve sonuçta özellikle MTF ve omuz eklemlerinde klinik muayene ile beraber USG yapılması artriti saptamada daha fazla bilgi vermiştir.⁷⁹ Çalışmamızda sıkıştırma testinin duyarlılığı düşük bulundu. Buda sıkıştırma testinin artriti saptamada yetersiz olabileceğini ve USG ile artriti saptamak daha güvenilir olacaktır. (Tablo 4.3.1.-4.3.8.)

Jüvenil idiyopatic artritte sıklıkla MCP ve MTF eklemler etkilenir. Bazı çalışmalarda periferik eklemlerdeki subklinik sinoviti saptamada USG’nın daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Breton ve Ark.’ları MCP ve MTF eklemlerdeki sinoviti göstermede klinik ve USG karşılaştırması yapmışlardır. Jüvenil idiyopatic artritte sinoviti saptamada USG’nin daha duyarlı olduğunu göstermişler.⁷⁸ Bizim çalışmamızın hasta popölasyonu her ne kadar farklı olsa da benzer yönde sonuçlar görölmüştür. Bu durum sıkıştırma testinin artriti göstermede USG kadar etkin olmadığını ve yetersiz kalabileceğini göstermektedir. (Tablo 4.3.1.-4.3.8.)

Çalışmamızın eksikliği sıkıştırma testi pozitif olan hasta sayısının az olmasıdır. Romatoloji polikliniğine başvuran ve romatoid artrit tanısı ile takip edilen tüm hastalar sırayla seçilmeksizin çalışmaya dahil edilmesi nedeni ile bu sayının yetersiz olduğunu düşünülmüştür. Çalışmamızda sıkıştırma testinin tek başına artriti saptamada yeterli olamayacağı, PDUS 'un daha yaygın kullanılması ile artriti saptamada daha hassas olduğu görülmüştür.

Sıkıştırma testinin, klinikte MTF ve MKF artritini saptamada yetersiz olduğu sonucuna varmadan önce çalışmanın daha geniş hasta gruplarında tekrar yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Salih Pay. Erken romatoid artrit tanısında ultrasonografi ve magnetik rezonans görüntülemenin rolü. *RAED Dergisi* 2009;1(Suppl):9-16.
2. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al: Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 290-297.
3. Wiesinger T, Smolen JS, Aletaha D, Stamm: Compression test (Gaenslen's squeeze test) positivity, joint tenderness, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013; 65(4):653-7.
4. de Jong PH, Weel AE, de Men YA, Huis man AM, Gerards AH, van Krugten MV, Luime JJ, Hazes JM: Brief Report: to squeeze or not to squeeze, that is the question! Optimizing the disease activity score in 28 joints by adding the squeeze test of metatarsophalangeal joints in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(10):3095-101.
5. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; supply1: 18-24.
6. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid Arthritis and scleroderma in Robins and Cotran Patologic Basis of Disease by Saunders, an imprint of Elsevier Inc 2010; 3121-5.
7. Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. *Crit Care Clin* 2002; 18(4): 841 54.
8. Emery P, Suarez-Almazor ME. Rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2003; 68(9): 1821-3.
9. Vogt T. Rheumatoid arthritis: clinical picture and important differential diagnoses. *Ther Umsch* 2005; 62(5): 265-8
10. Derk CT. Rheumatoid arthritis: an update. *Del Med J* 2005; 77(2): 59-63.
11. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Text book of rheumatology*. Fifth edition.

United States of America, WB Saunders Company, 1997; 851-951.

12. Ergin S. Romatoid artrit ve sjögren sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y(eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1 549-1576. Ergin S.
13. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiol Rev* 1981; 3: 27-44.
14. Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 1: S31-8.
15. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4(3):130-6.
16. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuvar Bulgular. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002; 422-431, 436-449.
17. Bendixen M, Frisch M. Risk factors of rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger* 2003; 165(10): 1020-3.
18. Minnock P, FitzGerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(8): 995-1000.
19. Hamuryudan V: Romatoid Artrit in İliçin G. Biberoğlu K. Süleymanlar G. Ünal S. *İç Hastalıkları* 2012; 419-3: 2497-2505.
20. O'Dell J.R. Romatoid Artrit in L. Goldman, D. Ausiello, S. Ünal. *Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders*; 2011; 341-7: 2003-2014.
21. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5) :707-22.
22. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 379-87.
23. Dilşen N. Romatoid Artrit in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzengin F. Kaysı A. Ökten A. *İç hastalıkları* 2007; 581-7: 2709-2724.
24. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, Tirpan K, Demir T, et al. The

prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22(4): 416-20.002;60(6):465-73.

25. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4Suppl 3: 265-72.

26. Harney S, Wordsworth BP. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 2002; 60(6): 465-73.

27. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(2): 269-81.

28. Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, Pizzorni C ve ark. Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2002; 1(5): 284-9.

29. Takagi H, Ishiguro N, Iwata H, Kanamono T. Genetic association between rheumatoid arthritis and estrogen receptor microsatellite polymorphism. *J Rheumatol*. 2000; 27(7): 1638- 42.

30. Jorgensen C, Sany J. Modulation of the immune response by the neuro-endocrine axis in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1994; 12: 435-441.

31. Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 765-780, 2003.

32. Harris ED Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Pennsylvania, W.B. Saunders, 967-1000, 2001.

33. Edwards J, Paskins Z, Hassell A. ARC (autumn 2012). Hands On- The approach to the patient presenting with multiple joint pain; 7(1): 1-2012.

34. Peter E. Lipsky Romatoid Artrit. Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe 2000; 1928-1937.

35. Atsu SS, Ayhan-Ardic F. Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: a review. *Rheumatol Int* 2006; 26(9): 781-787.

36. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE ve ark. Extra-articular disease manifestationsin rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(8): 722-7.

37. Wu CC, Yu HC, Yen JH, Tsai WC ve ark. Rare extra-articular manifestation of

rheumatoid arthritis: scleromalacia perforans. *Kaohsiung J Med Sci.* 2005; 21(5): 233-5.

38. Shaw C, Banik S, Islam MN, Biswas MC. ve ark Rheumatoid arthritis and ocular involvement. *J Indian Med Assoc* 2003; 101(9): 537-8.

39. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med* 1998; 19: 667.

40. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology* 1984; 91: 1253.

41. Fujita M, Igarashi T, Kurai T, et al. Correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 808.

42. Matteson EL. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 781-792, 2003.

43. Wenham C, Gadsby K, Deighton C. Three significant cases of neutropenia with etanercept. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 376.

44. Baer AN, Dessypris EN, Krantz SB. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 209.

45. Whisnant JK, Pelkey J. Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (IMURAN (R)). Clinical side-effects and laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis* 1982; 41 Suppl 1:44.

46. Beliamy N: Principles of Osteome Assessment. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. Mosby, London 2nd ed. 1998; 3.14.1.

47. Ward MM: Clinical measures in RA: Which are most useful in assessing patients? *J Rheumatol*, 1994; 21(6): 1046-50.

48. Steiner G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 833-841, 2003.

49. Blackburn WD, Chatham WW Jr. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1089-1102, 1997.

50. Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2616-24.
51. Brower AC. Use of the radiograph to measure the course of rheumatoid arthritis. The gold standard versus fool's gold. *Arthritis Rheum*. 33(3):316-24, 1990.
52. Van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM, van De Putte LB, Limburg PC. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol*. 32 Suppl 3: 9-13, 1993.
53. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: results of an 8 year prospective study. *J Rheumatol*. 25(3):417-26, 1998.
54. Jevtic V, Watt I, Rozman B, Kos-Golja M, Rupenovic S, Logar D, Presetnik M, Jarh O, Demsar F, Musikic P. Precontrast and postcontrast (Gd-DTPA) magnetic resonance imaging of hand joints in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Radiol*. 48(3):176-81, 1993.
55. Ozgocmen S, Kiris A, Kocakoc E, Ardicoglu O, Kamanli A. Evaluation of metacarpophalangeal joint synovitis in rheumatoid arthritis by power Doppler technique: relationship between synovial vascularization and periarticular bone mineral density. *Joint Bone Spine*. 71(5):384-8, 2004.
56. Delle Sedie A, Riente L, Bombardieri S. Limits and perspectives of ultrasound in the diagnosis and management of rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2008;18: 125-31
57. Boutry N, Morel M, Flipo RM, Demondion X, Cotten A. Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 189(6): 1502-9.
58. Hyzy MD, Slavotinek J, Smith MD. Role of ultrasound in assessment of early rheumatoid arthritis. *Australas Radiol*. 2007; 51: 120-6.
59. Matthias Schneider, PhD, Martina Blumenroth, and Rebecca Fischer-Betz, MD The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol* 2011;9(2):56–61.
60. Krabben A, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Undifferentiated arthritis characteristics and outcomes when applying the 2010 and 1987 criteria for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 238-41

61. Van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helmvan Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American college of rheumatology criteria and the 2010 American college of rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 37-42
62. Arnett FC, Edworthy Sm, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.31: 315-324,1988.
63. Curkovic B, Babic-Naglic D, Durrigl T, Ivanisevic G. The prognosis of rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 1996;43(1): 10-5
64. Landewe RB. American College of Rheumatology recommendations for the treatment of RA: an issue of choices. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 5(1):8-9, 2009.
65. Lard LR, Visser H, Spever I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis; comparison of two cohort who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
66. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9
67. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic diseasemoodifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthrhritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-84.
68. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanism of action. *Arthritis Rheum*. Nov; 50(11) : 3408-17, 2004.
69. Swierkot J, Sjechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006; 58: 473-92.
70. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 54(1): 26-37, 2006.

71. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004; 30(2): 393-403.
72. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005 31: 699-714.
73. Buchanan WW, Tugwell P. Traditional assessment of articular disease. *Clin Rheum Dis* 1983; 9: 515-529.
74. Demir F, Gök H, Dinçer G, Koşucu P, Salih M. Romatoid artritli hastalarda aktivasyon ve remisyonu tanımlamada el bilek yumuşak doku ultrasonografisinin değeri. *Romatizma*, Cilt: 17, Sayı: 3, 2002
75. Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 966-71.
76. Naredo E. et al. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power doppler ultrasonography. *Annals of the Rheumatic Diseases* 64. 3 (2005): 375-381.
77. Scire, Carlo A. Ultrasonographic evaluation of joint involvement in early rheumatoid arthritis in clinical: power Doppler signal predicts short-term relapse. *Rheumatology* 48. 9 (2009): 1092-1097.
78. Le Boedec M, et al. Factors influencing concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40(3): 244-52.
79. Breton, Sylvain, et al. "Comparison of clinical and ultrasonographic evaluations for peripheral synovitis in juvenile idiopathic arthritis." *Seminars in arthritis and rheumatism*. Vol. 41. No. 2. WB Saunders, 2011.