

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DAHİLİYE KLİNİĞİ**



**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ
PROGNOZ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

**DR. GÜLTEN KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
UZM.DR. MUSTAFA ÖZMEN**

İZMİR - 2013

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DAHİLİYE KLİNİĞİ**



**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ
PROGNOZ VE HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

**DR. GÜLTEN KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
UZM.DR. MUSTAFA ÖZMEN
İZMİR - 2013**

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

KISALTMALAR

ii

TABLolar VE ŞEKİLLER

iii

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.ROMATOİD ARTRİT.....	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Epidemiyoloji.....	3
2.1.3.Etyoloji.....	4
2.1.4.Patogenez.....	8
2.1.5.Tanı Kriterleri.....	17
2.1.6.Klinik.....	21
2.1.7. RA'da Ayırıcı Tanı.....	31
2.1.8.Laboratuar Bulguları	31
2.1.9.Radyolojik Bulgular.....	33
2.1.10.Tedavi.....	35
2.1.11.Romatoid Artritte aktivite saptanması.....	41
2.1.11.1:Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması.....	41
2.1.11.2:Laboratuar Bulgularıyla Aktivite Saptanması....	41
2.1.11.3:Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması.....	42
2.1.11.4.Genel İndeksle.....	42
2.1.12: RA da hastalık seyri / Prognoz ve Prognostik Faktörler...	45
2.2:NÖTROFİL LENFOSİT ORANI.....	50
3. GEREÇ ve YÖNTEM	53
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	60
6. ÖZET	63
7. SUMMARY	64
8. KAYNAKLAR.....	66

9. EKLER.....	80
-HAQ.....	80
-DAS 28.....	81



ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarımız, klinik şefimiz, sayın Yard.Doç. Dr. Barış Önder PAMUK'a, sayın Doç. Dr. Dilek Ersil SOYSAL ve sayın Uzm. Dr.Mehmet SONBAHAR'a; tezimin yazım aşamasında fikir ve tecrübelerinden istifade ettiğim gerçek bilim insanı ve her zaman ailemden biri olarak gördüğüm değerli ağabeyim sayın Uzm. Dr. Mustafa Özmen'e; beraber uzun nöbet geceleri geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, yaptığım rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, hiçbir maddi manevi destekten yoksun bırakmayan ve hiç kimseye muhtaç olmadan kendi ayaklarım üzerinde durabilecek noktaya getiren annem ve babama ve doğduğu günden beri evimizin ışığı, iyi ve kötü günde her zaman yanımda olan biricik kardeşime yürekten teşekkür ederim.

Dr.Gülten Korkmaz

KISALTMALAR

ACPA:Anti-citruline peptit antikor

ACR: Amerika Romatizma Derneği ,American Colege of Rheumatology
(Amerika Romatizma Derneği)

APC:Antijen sunan hücre

COMP:Kartilaj oligomerik matrix proteini

CRP: C Reaktif Protein

DİF: Distal interfalangeal

DMARD: Disease modifying anti rheumatısmal drug
(Hastalık seyrini değiştiren anti romatizmal ilaç)

ESH:Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR:Avrupa Romatoloji Birliği (European League Againt Rheumatizm)

HPA:hipotalamus-pituiter-adrenal aks

HPS:Isı şok proteini

IL-1 :İnterlökin - 1

IL-6:İnterlökin - 6

IL-8:İnterlökin - 8

IL-15: İnterlökin – 15

KS: Kortikosteroid

M-CSF:Makrofaj koloni uyarıcı faktör

MİF:Makrofaj – migrasyon inhibitör faktör

MKF: Metakarpofalangeal

MMP :matriks metalloproteinazlar

MTF: Metatarsafalangeal

MTX: Metotreksat

NLO:Nötrofil Lenfosit oranı

NO:Nitrik oksit

NSAİİ: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç

PGE2: Prostaglandin E2

PİF: Proksimal interfalangeal

PTH: Parathormon

RA: Romatoid Artrit

RANKL :Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand

RF: Romatoid Faktör

TNF- α :Tümör Nekroz Faktörü- α

UDPGD :Uridin difosfoglukoz dehidrogenaz

VEGF:Vasküler Endotelyal Groft Faktör



TABLolar:

- Tablo 1 : ACR Romatoid Artrit sınıflaması için önerdiği gözden geçirilmiş tanı kriterleri
- Tabo 2 : 2010 ACR/EULAR Romatoid Romatoid artrit tanı kriterleri
- Tablo 3 : Romatoid Artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar
- Tablo 4 :ACR RA hastalık aktivitesi kriterleri
- Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri
- Tablo 6: Hastaların tanı ve çalışma sırasındaki laboratuvar bulguları
- Tablo 7: Hastaların çalışma sırasındaki klinik özellikleri
- Tablo 8: Deformitesi varlığına göre hastalık aktivite göstergeleri ve NLO
- Tablo 9: Hastalık aktivitesine göre NLO, trombosit sayısı ve HAQ skoru

ŞEKİLLER:

- Şekil 1:T Hücre ile antijen sunan hücre arasındaki ilişki
- Şekil 2: T hücresi ve Romatoid Artrit arasındaki ilişki
- Şekil 3:El bileği ve el kemiklerinde ” çıplak alanlar “
- Şekil 4:Romatoid Artritte diz ekleminde femoral kondillerde invaze olmuş pannus görülmekte
- Şekil 5: IL-1 ve TNF- α ' nın romatoid artrit patogenezindeki rolü
- Şekil 6: RA'da kemik kaybı mekanizması
- Şekil 7: RA'da T lenfosit ile kırıldak yıkımı arasındaki ilişki.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) en sık görülen kronik inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Bugün için **patogenezi**nde başta T hücreleri olmak üzere **lenfositlerin** majör rol oynadığı kabul edilmektedir. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar **nötrofillerin** RA'in özellikle erken döneminde rolü olduğu vurgulanmıştır (1).

NLO değeri, nötrofil yüzdesinin lenfosit yüzdesine bölünmesiyle hesaplanan; inflamasyonun kolay ölçülebilen, tekrarlanabilir ve ucuz bir göstergesidir (2-6). Kanseri, sepsis ve kardiyovasküler hastalık gibi **inflamasyonun** önemli rol oynadığı hastalıklarda NLO'nun prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.

Yapılan araştırmalarda tedavi öncesi NLO, renal hücreli karsinom (2), kolorektal, pankreas, over, mide, meme (7), karaciğer (8) ve akciğer kanseri (9) gibi çeşitli **kanser** tiplerinde hastalığın seyri ve yaşam süresini tahmin etmede kullanılmış ve NLO'nun bir **prognostik faktör** olabileceği ileri sürülmüştür (2-6,10). Bu çalışmalarda kısa ve uzun dönem mortalite tahmininde NLO, diğer lökosit parametrelerine (nötrofil, lenfosit ve toplam lökosit sayısı) göre daha **üstün** bulunmuştur (5). Bu üstünlük, çeşitli fizyolojik, patolojik ve fiziksel faktörlerle değişebilen lökosit alt tiplerinin mutlak sayıları ile karşılaştırıldığında NLO'nun daha az değişken olmasına bağlanmıştır (7). Yüksek NLO, artmış nötrofil bağımlı inflamatuvar reaksiyonu ve azalmış lenfosit aracılı anti-tümör immün yanıtı gösterir (2,4,5).

Sepsisteki inflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur: nötrofiliye rölatif lenfopeni eşlik eder. Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salgırlar (11-14). Çalışmalarda APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related

Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla NLO arasındaki ilişki araştırılmış ve bu oranın hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu olduğu bulunmuştur. Bu nedenle NLO'na **nötrofil lenfosit stres faktörü** adı da verilmiştir (11-14).

Artmış NLO'nın, **kardiyovasküler girişim** geçiren hastalarda kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda NLO'nda yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (15,16).

RA'te **hastalık aktivitesi**, tedaviye yanıt ve **prognoz** tayininde klinik, laboratuvar parametreler (akut faz yanıtları gibi), radyolojik bulgular ve çeşitli hastalık değerlendirme indeksleri (DAS 28;HAQ, SF-36 gibi) kullanılmaktadır. Fakat son yıllardaki teknolojik gelişmelere rağmen RA'te aktivite ve prognozu pratik olarak değerlendirebilecek basit bir gösterge bulunamamıştır. Bu çalışmayı planlarken inflamasyonun olduğu diğer hastalıklarda NLO'nın hastalık aktivitesi ve prognoz hakkında verdiği bilgilerden yola çıkılmış ve RA'te de periferik kan NLO'nın bu konularda faydalı bilgiler verebileceği öngörülmüştür.

Bu çalışmada RA'li hastalarda periferik kan NLO'nın hastalık aktivitesini ve prognozu göstermedeki olası rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit (RA) primer olarak sinovial dokuları hedef alan etyolojisi bilinmeyen kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünyada tüm erişkinler arasında yaklaşık%0.8'lik bir prevalansla nispeten yaygındır. RA yaşam beklentisini kısaltır ve etkilenen hastaların çoğunda yaşam kalitesini anlamlı olarak bozar. Aslında tüm hastalarda yorgunluk,hafif derecede ateş,anemi ve akut faz reaktanlarında(Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) veya C-Reaktif Protein (CRP)) gibi sistemik özellikler görülür. Sistemik özelliklerin yanı sıra RA'nın primer hedefi sinovyumdur ve hastalığın değişken klinik özelliklerinin çoğundan bu sorumludur.Sinovyal dokular aşırı sıvı üretimine ve etrafındaki kemik, tendon ve bağlarda erozyona neden olacak şekilde kontrolsüz bir şekilde büyür. (17)

2.1.2. Epidemiyoloji

RA belli populasyon gruplarında farklılıklarla birlikte tüm dünyada dikkat çekici bir uyumla erişkinler arasında yaklaşık %0,5-1'lik bir sıklıkta görülür.Tam olarak bilinmeyen nedenlerle kadınlarda prevalans erkeklere oranla 2-3 kat daha fazladır. RA herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak erkeklerde 45 yaştan önce ortaya çıkması nadirdir.kadınlardaki RA insidansının 45 yaşlarına kadar yaşla birlikte arttığı daha sonra plato çizdiğini göstermektedir.Genç erkeklerde insidans oranı daha düşüktür ve bayanların yaklaşık üçte biri kadardır.Ancak bu oran yaşla birlikte yavaşça artar ve 65 yaş üzeri grupta kadınlarla aynı orana erişir.(17)

2.1.3. Etiyoloji

RA'in nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Etiyolojide rol oynadığı tahmin edilen faktörler; enfeksiyonlar, genetik faktörler, immün sistem bozukluğu, stres, cinsiyet, travma, endokrin ve çevre faktörleridir (18).

2.1.3.1: Enfeksiyon:

RA'in etiyolojisinde enfeksiyöz ajanların rol oynadığına dair kesin kanıtlar yoktur. Ayrıca yeni başlayan hastalığı olan vakalarda da, hastalığın başlangıcından önce enfeksiyon oranlarında herhangi bir artış saptanmamıştır (19). Bu gözlemlere rağmen, enfeksiyöz ajanlar RA'in potansiyel nedeni olarak düşünülmeye devam edilmiştir. Hayvan modellerinin sonuçlarına göre, spesifik ajanların sinovyumdan izolasyonu ve enfeksiyöz ajanların antijenik komponentleri ile sinovyum ve kıkırdak arasındaki benzerlikler, RA etiyolojisinde enfeksiyöz ajanların rolü olabileceğini düşündürmektedir (20). İlk yıllarda hastalığın piyojenik enfeksiyonlar ile ilgili olabileceği düşünülmüşse de bugün bu görüşten uzaklaşmıştır (18). RA'li olguların serumlarında, Ebstein-Barr virüsü antijenlerine karşı yüksek oranda antikor titreleri tespit edilmiştir (21). Araştırılan diğer bir virüste Parvovirüs B19'dur. Yapılan bir çalışmada RA'li kadınlarda Human Parvovirüs B19'a karşı yüksek oranda antikor titreleri saptanmıştır (22). Bunların dışında Proteus, Sitomegalovirüs, Mikoplazma gibi enfeksiyöz ajanlarla ilgili yapılan serolojik çalışmalar net sonuçlar vermemiştir (23). Her ne kadar hayvan çalışmalarında lentivirüslerin koyunlarda dejeneratif artrit yaptığı gözlenirse de Lentivirüslerin RA etiyolojisinde rol aldığı gösterilememiştir (18). RA'lı hastaların sinovyal sıvı T hücrelerinde. E. Coli dnaj proteinine karşı antikor tespit edilmiştir. Bir başka hipoteze göre RA standart yöntemlerle saptanamayacak ölçüde yavaş ve kronik bir bakteriyel enfeksiyondur. Histopatolojisinde sinovyumda CD4 T lenfositlerin egemen olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu görülmesi bunu desteklemektedir. RA'lı hastalarda araştırılan

diğer bir patojense *H.pylori*'dir. Türkiye, Japonya ve İtalya'da yapılan çalışmalarda RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda *H.pylori* saptanmıştır. Sonuç olarak enfeksiyon etkenleri tek başlarına RA'ya sebep olmasalar da genetik olarak yatkın kişilerde, mikroorganizmaların meydana getirdiği T hücre reaktivitesindeki küçük değişimler veya mikroorganizmaların girişi ile konakta yeni antijenlerin oluşması hastalığı başlatmak için yeterli olabilir (24).

2.1.3.2:Hormonların etkisi

RA'nın bayanlarda daha fazla görülmesi, gebelikte remisyona girip, gebelik sonrası %90 nüks etmesi, premenopozal ve post menopozal dönemlerde sıklık ve seyirlerinin farklı olması, erkeklerde daha az görülmesi bu hastalık üzerinde hormonal etkinin olduğuna işaret etmektedir (25). Doğum yapmamışlarda RA gelişme riski 2-3 kat daha fazladır. Östrojenler, T hücrelerinin antijen stimülasyon etkisini baskılar, T hücre süpresor aktiviteyi azaltır. Progesteron ise T hücre süpresor aktiviteyi artırır, fakat lenfosit proliferatif etki gösteren antijeni inhibe eder. Testosteron, T hücre süpresor aktiviteyi artırır, fakat sitotoksik hücre aktivitesini inhibe eder.

RA'lı hastalarda hipotalamus-pituiter-adrenal (HPA) aksında bir disfonksiyon söz konusudur (26). Stres yanıtı olarak salgılanan ve hücreleri ısı, bakteri ve oksijen radikallerinden koruyan ısı şok proteinleri (HSP)'nin de RA etiyolojisinde yeri olabileceği düşünülmüş ve bu konuda araştırmalar yapılmıştır. Mikobakterium tüberkülozisin bazı HSP'leri ile insan HSP'leri arasında %65'e varan oranlarda benzerlik vardır. RA'lı olgularda mikobakteriyel HSP'ye karşı oluşan antikor düzeyinde sinoviyal sıvıda daha fazla olmakla birlikte bir artış saptanmıştır. Etiyolojide rol alması beklenen olası mekanizmalar HSP'ler arasındaki moleküler benzerlik ve süperantijen etkisidir (18)

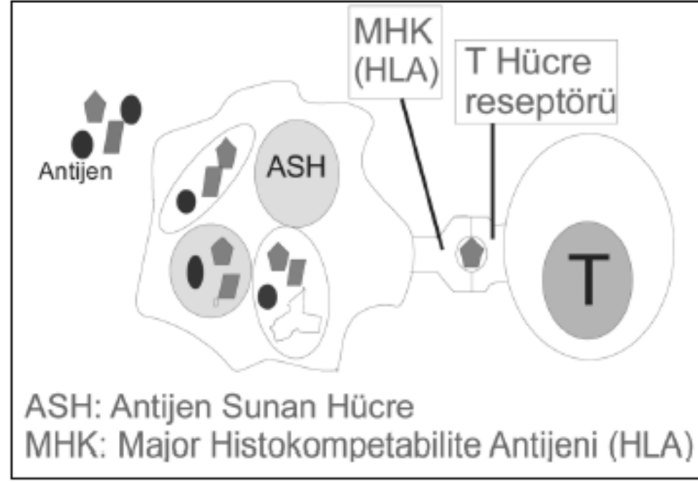
2.1.3.3: Genetik faktörler

RA'li tek yumurta ikizlerinde hastalığın ikinci ikizde çıkma riski, çift yumurta ikizlerine göre 5 kat daha fazla oluşu genetik faktörün önemini göstermektedir. Ancak tek yumurta ikizlerinde hastalığın iki ikizde birden çıkma olasılığının %50'nin çok altında olması, etiyopatogenezinde genetik dışındaki faktörlerin de önemli olduğuna işaret etmektedir (27).

RA, insan lökositlerindeki majör histokompatibilite kompleksi antijenlerinden DR4 ile kuvvetli bir ilişki göstermektedir. Beyaz ırk ile birçok dünya toplumunda rölatif risk 6 civarında iken Yunan, Şili ve Kuveyt halkı için daha düşük; İsraili Yahudiler, Yakima kızıladerilileri ve Bengalliler için ise anlamsız bulunmuştur. Öte yandan İsraililerde DR1, Bengalli ve İspanyollarda DRw10, Japonlarda Dw15 ve Yakima kızıladerililerinde ise Dw16'nın rölatif riskleri yüksek bulunmuştur. Bugün için, hastalığa yakınlık ve ağırlığı saptayan faktörün DRB1 geninin DRB1 zincirinin 3. aşırı değişken bölgesinde bulunan ve romatoid epitop veya sekans motifi denen bölümü ile bağlantılı olduğu kabul edilmektedir. Bu epitop DR4 ve non-DR4 genleri ile kodlanır (27).**Negatif ilişkiler:** Gut ve RA nadiren birlikte bulunurlar. Şizofrenilerde RA'ya yakalanma riski 4-6 kat daha az bulunmuştur (28)

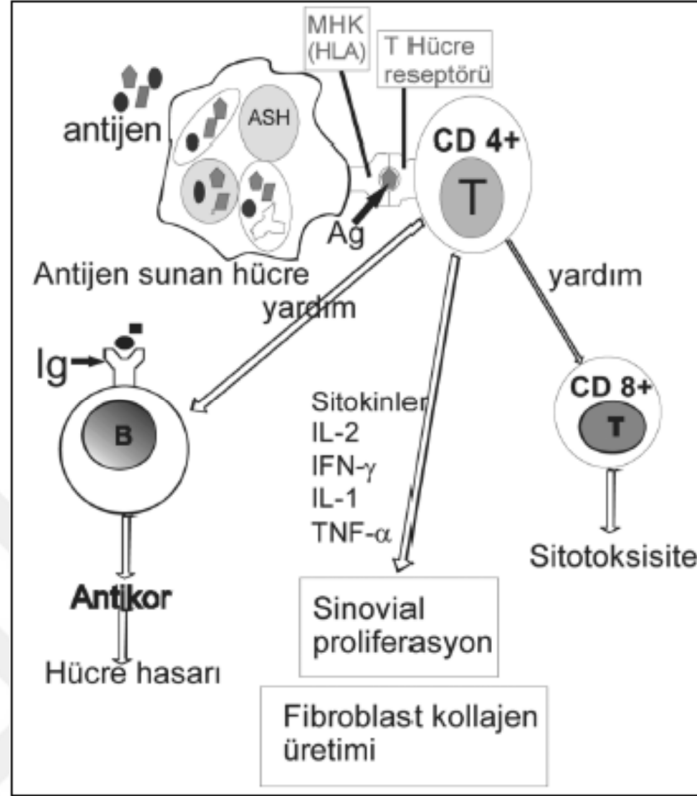
2.1.3.4: İmmün Sistem (Bağışıklık Sistemi)

Sinoviumun lenfositik infiltrasyonu, dolaşımdaki immün kompleksler (klasik romatoid faktör antikorları gibi) ve lenfositlerin poliklonal aktivasyonları immün sistemdeki anormal bir aktiviteye işaret ederler. T hücreleri, B hücreleri, makrofaj benzeri hücreler, mast hücreleri ve endotelial hücreler, romatoid artritli hastanın inflamatuvar sinoviasında bulunur. T hücreleri, makrofaj ve makrofaj benzeri hücreler olan antijen-sunan-hücrelerin yüzeylerinde bulunan antijeni tanırlar(29). (Şekil 1)



ŞEKİL1:T Hücre ile antijen sunan hücre arasındaki ilişki.

T hücrelerinin romatoid artrit patogeneğinde kritik önemi vardır. Romatoid artrit patogeneğini açıklayan bir hipotezde; romatoid artritin antijenler tarafından yürütülen ve T hücre bağımlı bir hastalık olduğu ve inflamatuvar olayların CD4+ T hücrelerinin sinoviyal dokudaki antijenleri tanımları sonucu başlatıldığı öne sürülmüştür. Ancak farklı romatoid artrit hastalarının sinoviyalarında özel ve ortak bir antijene rastlanmamıştır.(29) Başka bir hipotezde ise bir lenfoproliferasyonun anomalisi ile periferik tolerans mekanizmasının bozulması ve sonuçta T hücre homeostazındaki bozulmanın hastalığı tetiklediği öne sürülmüştür.(30) Buna göre romatoid artrit hastalarında immün sistem, kendi kendine aktivite kazanan fazla sayıda fonksiyone T hücresi içermektedir. (Şekil 2)



ŞEKİL 2: T hücresi ve Romatoid Artrit arasındaki ilişki.

2.1.4. PATOGENEZ

1-Eklem Hastağının Patogenezi

a.Sinovyal Patoloji

Romatoid artrit kronik poliartiküler sinovit, kıkırdak ve kemikte ilerleyici erozyon ile karakterizedir. Fibroblast benzeri sinovistler ve sinoviyal makrofajlar kıkırdak ve kemik hasarının çoğundan sorumludur. Her iki hücrepopülasyonu matriks metalloproteinazlar (MMP), IL-1 (interlökin-1), TNF- α (Tümör Nekroz Faktörü- α) ve cathepsin gibi romatoid artrit patogenezinde önemli rol alan doku yıkımına neden olacak enzimleri üretebilirler.(31) Sinovyumun en önemli fonksiyonu, eklem kıkırdağının beslenmesini sağlayan ve eklem sürtünmesiz hareketi için kayganlaştırıcı olan sinoviyal sıvıyı salgılamaktır. Sinovyanın iki hücre

katmanı vardır. İç hücre dizisi "intimal lining" olarak adlandırılır, gevşek organize olmuştur ve avaskülerdir. Sinoviyal sıvının üretiminden sorumludur. İç hücre dizisinde iki temel hücre tipi mevcuttur. **Tip A hücreler** "makrofaj benzeri" hücrelerdir ve kemik iliğinden köken alırlar. Fagositöz, antijen sunumu, sitokinler, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentezi ve sekresyonu, birçok inflamatuvar mediatörün ve doku yıkımına neden olan enzimlerin üretimi gibi çok sayıda fonksiyonel karakteristikleri vardır. Romatoid artritte makrofajlar intimal, subintimal tabakalarda ve kıkırdak pannus birleşiminde birikirler.(31) Başlıca IL-1 ve TNF- α salgırlar. Ayrıca yeni kan damarlarının oluşumunda (neoangiogeneze) önemli rol oynarlar. Yeni kan damarları kıkırdak ve kemiğe komşu daha derin alanlara girdikçe yıkıma neden olan maddeler daha fazla hasar oluştururlar. Diğer hücre tipi **Tip B hücreler** olup, mezenkimal kökenden gelirler ve "fibroblast benzeri" morfolojileri vardır. Granüllü endoplazmik retikulum ve ribozom dizileri gibi belirgin salgılayıcı elemanları vardır. Hyaluronik asit sentezinde rol oynayan Uridin difosfoglukoz dehidrogenaz (UDPGD) üretimini yaparlar. Sitokinler, MMP'ler ve araşidonik asit metabolitleri gibi birçok inflamatuvar ve yıkım mediatörlerini sentezleme kapasiteleri vardır. Kıkırdak ve kemik yıkımında birincil etkin rol oynayan hücrelerdir. İkinci hücre katmanı dış hücre tabakası olup, "sublining" olarak adlandırılır göreceli olarak aselülerdir ve kan damarları ve fibroblastlar içerirler. Sinoviyal yüzeyin altında zengin bir mikrovasküler damar ağı mevcuttur. İntimal hücrelerin hemen yakınında kapiller damarlar mevcuttur. Bu kapiller damarlar çocukların sinoviyalarında belirgin olup yaşla beraber sayıları azalır ve doku fibrotik bir hal alır.

a- 1. Kronik İnflamatuvar Artrit Sinovya

Romatoid artritte sinovyal doku ödem, çok sayıda katlantılar ve villuslar nedeniyle kalınlaşmıştır. Hastalığın erken safahsında doku ödemi, yeni kan damarı yapımı ve intimal hücrelerin hiperplazisi görülür. Kronik fazda ise intimal hücre hiperplazisi daha belirgin hale gelir ve on sıra hücreden daha kalın diziler oluşturur. Bu hiperplazi Tip B hücrelerin lokal

olarak çoğalmasına ve makrofaj benzeri Tip A hücrelerinin kemik iliğinden migrasyonuna bağlıdır. Kronik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olarak sublining yani dış hücre sırası hiperpalzisi de belirgindir. Bu tabakada T lenfositler (çoğunluğu CD4+), B-lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri birikir. Bu evrede artmış kan damarları gözlenir. Ancak bu bulgular romatoid artrit için spesifik değildir ve bu nedenle sinovyal biyopsi romatoid artrit hastalığının tanısında yer almaz.(32)

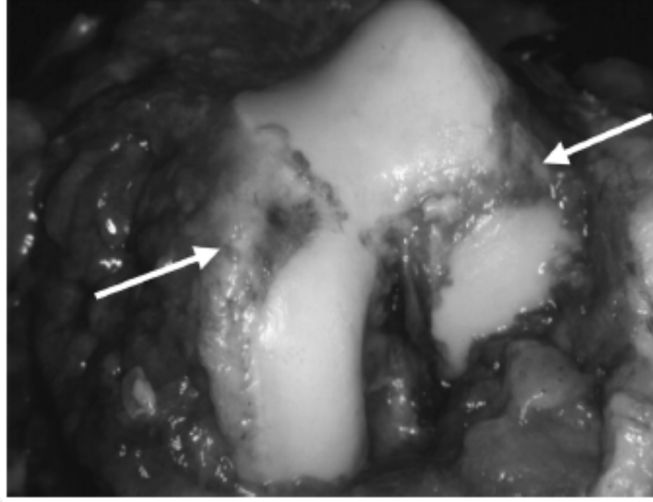
a-2. Pannus

Eklem kıkırdağı, subkondral kemiği sinoviyal invazyondan ve sinoviya tarafından salgılanan bir takım inflamatuvar maddelerin yıkıcı etkilerinden koruyan bir bariyer olarak görev yapar. Eklem kıkırdağı ve sinoviyum arasında yer alan "çıplak alanlar" hipertrofik sinoviyumun yıkıcı etkilerinden korunamaz (Şekil 3).



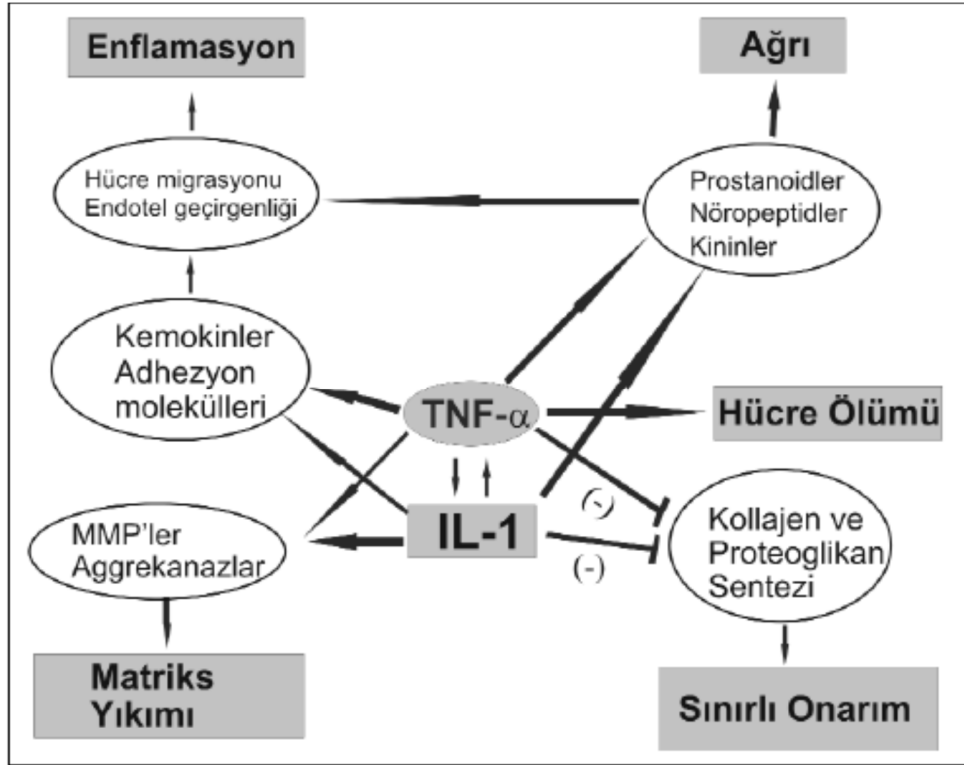
Şekil 3: El bileği ve el kemiklerinde "çıplak alanlar"⁷⁹

Romatoid sinovyumun kıkırdağı, kemiği ve bağları erozyona uğratan invaziv kısmına "pannus" denir (Şekil 4).



Şekil 4: RA'da diz ekleminde femoral kondillere invaze olmuş pannus görülmekte (beyaz oklar).

Kıkırdak-pannus bileşkesinde, fibroblast benzeri sinovistler ve makrofajlar kıkırdağı penetre eden dokuda kümeleşirler. Sinoviyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve pannus kıkırdak hasarına neden olur. Bu enzimler fibroblast benzeri Tip B hücreler tarafından salgılanan metalloproteinazlar (kolajenaz -1, kolajenaz-2, stromelysin), ve makrofaj benzeri (Tip A) ve fibroblast benzeri (Tip B) hücreler tarafından sentezlenen serin, sistin (katepsin-B) proteazlardır (33). Pannustaki sitokinler IL-1, IL-6, ve TNF- α olup, pannositlerin (fibroblast benzeri sinoviyal hücre) çoğalmasına, kondrosit matriks üretiminin azalmasına ve metalloproteinaz üretiminin artışına neden olur. Polimorfonükleer hücreleri ortama çeken (chemoattractant) IL-8 veya T-hücre aktivasyonu yapan IL-15 gibi diğer sitokinler, enflamatuar cevabın oluşmasında etkili olurlar. Romatoid artritte proteinazlar ve inhibitörleri arasındaki denge eklem yıkımına neden olan proteinazlar lehine bozulmuştur (34). MMP'lerin kıkırdak ve kemiğin matriks yapısını yıkmaya özellikleri vardır. Enflamatuar pannus kapsüler sınıra dayandığında komşu kıkırdak ve kemikte invazyon meydana gelir. Bu durum radyolojik incelemede, romatoid artrit için tipik olan marjinal erozyon şeklinde görülür. Sitokinler, nitrik oksit ve prostaglandinler gibi enflamatuar maddelerin etkileri sonucu eklem kıkırdağında incelme görülür (Şekil 5).

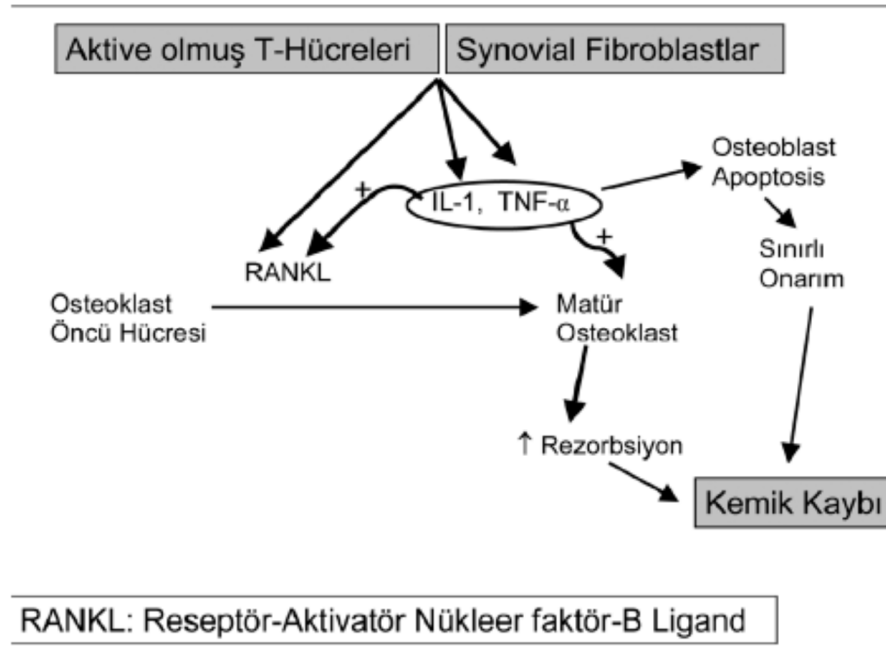


ŞEKİL 5: IL-1 ve TNF-α'nın romatoid artrit patogenezindeki rolü (31).

b. Kemik Patolojisi

Kemik döngüsü, kemik yapan (osteoblastlar) ve yıkan (osteoklastlar) hücreler arasındaki dengeye bağlıdır. Osteoblastlar farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden köken alırlar. Parathormon (PTH), 1-25-(OH)₂ Vitamin D, glukokortikoidler, prostaglandinler ve östrojen için reseptörlere sahiptirler. Tip 1 kollajen ve osteokalsin üretirler. Kalitonin tarafından inhibe edilirler. Osteoblastlar yeni oluşmuş osteoid tarafından çevrelendiklerinde osteosit halini alırlar, kemik yüzeyinde bulunan aktif hücreler de istirahat halindeki hücrelerle yer değiştirirler. Osteositler erişkin iskelet hücrelerinin %90 kadarını oluştururlar ve kemik stoğunun korunmasını sağlarlar. Ayrıca ekstrasellüler kalsiyum ve fosfor düzeylerinin korunmasına yardımcı olurlar. Kalsitonin tarafından uyarılıp, PTH tarafından inhibe edilirler. Osteoklastlar hematopoetik dokudan köken alırlar. Pürüzlü yüzeyleri kemik rezorpsiyonu için önemli role sahiptir. "İntegrin" adı verilen

tutunma proteini aracılığıyla kemik yüzeylere tutunurlar. Organik matriksi proteolitik sindirim ile yıkarlar (sistein proteinaz,katepsin K) ve hidroksiapatit kristallerinin çözünürlüğünü arttırmak için hidrojen iyonları açığa çıkarırlar.Bu fonksiyon kalsitonin tarafından direkt olarak regüle edilir. Kemikteki rezorptif ve sentetik olaylar sitokinler ve hormonlar tarafından hassas bir şekilde düzenlenir. Romatoid artritte enflamasyon, enflamatuar sitokinler aracılığıyla osteoklastik kemik yıkımını artırır. Enflamasyon osteoklastların periferik kandan gelmelerini, maturasyon hızlarını ve aktivite seviyelerini artırır. Osteoklastik farklılaşma için etkili olan faktörlerden, Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand (RANKL), IL-1, ve TNF- α romatoid sinoviyumda bulunmuştur (35). RANKL osteoklastik farklılaşmada önemli role sahiptir. IL-1 ve TNF- α , RANKL üretimini artırır. Romatoid sinoviyumda fibroblastlar ve aktif T hücreleri, RANKL sentezlerler ve bu şekilde osteoklast migrasyonunu ve aktivitesini arttırırlar. IL-1 osteoklastların aktivasyonunu ve TNF- α erken osteoklast öncüllerinin farklılaşmasını uyarır. Makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) osteoklast çoğalması ve farklılaşmasında önemlidir (36). IL-1 ve TNF- α osteoklast çoğalması ve farklılaşmasında önemlidir ve her iki faktör de osteoblast apoptozunu artırarak yeni kemik yapımını engellerler (37). RA'da bu inflamatuvar sitokinler sinoviumda, sinoviyal sıvıda ve sistemik dolaşımda artarak rezorpsiyonun artması ve kemik yapımının azalması sonucunda lokal ve sistemik kemik kaybına yol açarlar (Şekil 6).



ŞEKİL 6: RA'da kemik kaybı mekanizması.

Romatoid artritteki azalmış yeni kemik yapımı olması, subkondral skleroz ve ostofit oluşumu gibi aşırı kemik yapımıyla giden osteoartritten ayırımında önemlidir. Fokal ve sistemik kemik kaybı romatoid artrit morbiditesine katkıda bulunur. Fokal erozyonlar eklemlerin iki farklı kısmında görülür. Bunlar eklem kenarları ve subkondral kemiktir. Pannus marjinal erozyonların oluşumundan direkt olarak sorumludur. Pannus kemik iliğine de geçebilir ve burada inflamatuvar maddeler subkondral kemikte rezorpsiyona neden olacak osteoklastik aktivasyona yol açarlar. Subkondral kemik eklem kıkırdığına mekanik destek sağlar. Subkondral kemikteki mekanik yetersizlik sinoviyal eklemlerde çökme ve deformiteye neden olur. Bu da kıkırdak kaybını hızlandırır. Eklem kıkırdığı kenarındaki kemik kaybı damarlanmada artışa, pannusun direk invazyonuna ve inflamatuvar moleküllerin eklem içinde veya çevresinde dolaşımına bağlıdır (38). Sistemik kemik kaybı inflamatuvar olay sonucu üretilen sitokinlere bağlıdır ve fonksiyonel yetersizliğe bağlı olarak azalmış mobiliteye neden olurlar (39,40). Metotreksat ve steroidler gibi bazı ilaçlar da yaygın kemik kaybına neden olurlar (41).

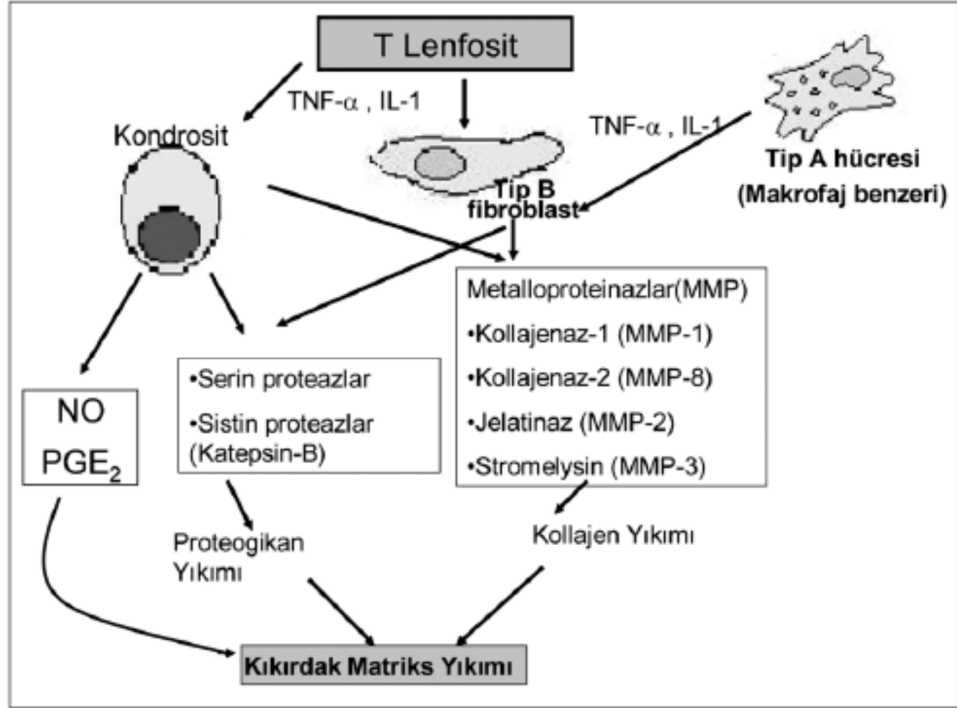
c. Tendon ve Başların Patolojisi

Proliferatif sinovit, tendonları infiltrate eder, nodüller oluşturur, yapısal özelliklerini değiştirir, fonksiyon bozukluğuna ve bazen de spontan rüptürlere neden olur. Romatoid artritli hastaların %50 kadarında el ve el bileği tendonlarını çevreleyen tenosinoviyal dokularda çoğalma görölür. Tendon tutulumu olan hastaların yarısında tenosinovyum tendona invaze olur ve bu invazyon rüptüre neden olur (41). Romatoid artritte tendon tutulumunun üç mekanizması vardır. İlk mekanizmada tendonun inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu veya pretendinöz inflamatuvar hücreler tarafından salınan yıkıcı enzimlerin tendon matriks organizasyonunun bozulması ve orijinal matriksin skar dokusu ile yer değiştirmesidir. Bu enzimatik aktivitenin başlıca romatoid sinoviyumda üretilen kollajenolitik matriks metlloproteinazlarla (MMP-1 [kolajenaz -1] ve MMP-13 [kolajenaz -3]) ilişkili olduğu düşünölmektedir (42). İkinci mekanizmada hipervasküler ve inflame sinovyum tendon yüzeyine doğru büyür ve orijinal yoğun matriksin yerini alır. Tendon matriksinde yıkıma ve zayıflamaya neden olur. Üçüncü mekanizmada tendon boyunca mevcut olan kemik çıkıntılar mekanik yıkıma neden olurlar ve aşırı eklem yıkımı sonrası tendon dislokasyonları görölabilir (41).

d. Kıkırdak Patolojisi

Romatoid artritteki fonksiyon kaybı, kronik infalamatuvar olayın neden olduğu eklem kıkırdağındaki geri dönüşsüz hasarın sonucudur. Kıkırdak erozyonu, kıkırdak ile sinovyum birleşme yüzünde bulunan "çıplak alandan" başlar (Şekil 3).Eklem kıkırdağının yapısında eklem tensil gücü ve yük taşıma kapasitesinde sorumlu olan ve temelde tip II kollajen ile proteoglikanlardan meydana gelen hücre dışı matriks bulunmaktadır. Matriks içerisinde yer alan kondrosit hücrelerinin fonksiyonu, ekstraselüler yapıyı sentezlemek ve yıkmaktır. Normal koşullarda matriksin sentezi ve yıkımı sitokinler ve büyüme faktörleri

tarafından bir dengede tutulur. Romatoid artritte ise bu denge yıkım lehine bozulmuştur ve IL-1 ile TNF- α bu yıkımda başrolü oynarlar (34). (Şekil 7)



ŞEKİL 7: RA'da T lenfosit ile kıkırdak yıkımı arasındaki ilişki.

Romatoid artritte IL-1 ve TNF- α pannusta bulunan sinovyal fibroblastı yıkıcı enzimler üretmesi için uyarırlar (43). Ayrıca kondrositleri de aktive ederek yıkıcı enzimler salmalarını sağlarlar. MMP'ler (kollajenaz, jelatinaz ve stromelisin) kıkırdak yıkımında rol alan en önemli yıkıcı enzimlerdir (44). Kollajenaz-1 (MMP-1) tip II kollajenin üçlü heliks yapısını bozar. Stromelizin proteoglikanları yıkar ve latent kollajenazları aktive eder. Oysa jelatinazlar kollajenazlar tarafından ayrılmış olan kollajen yapısını yıkarlar. MMP'lere ek olarak, kondrositlerden IL-1, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin E2 (PGE2) yapımını uyarır. IL-1 aynı anda başlıca tip II kollajen olmak üzere diğer kollajen yapıları ve büyük proteoglikan moleküllerinin de (accresan) yapımını azaltır. IL-6 varlığının IL-1'in

proteoglikan sentezini azaltması için gerekli olduğu gösterilmiştir ve bu da IL-6'nın kıkırdak yıkımında bir ko-faktör olarak rol oynadığına işaret etmektedir (45). Artritteki kıkırdak hasarı temel olarak yüzeyel katlarda görülür. Yüzeyel katlardaki kondrositler IL-1'e, derin katlarda bulunanlardan daha duyarlıdır. Bu hücreler aynı zamanda IL-1 reseptörlerine artmış afinite gösterirler (46). Sonuç olarak RA'daki eklem hasarı sinovyal intimal tabakanın komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için çoğalması sonucunda meydana gelir. Pannustaki temel hücreler fibroblast benzeri sinovitler ve makrofajlardır. Fibroblast benzeri tip B sinovisitler MMP'ler, sitokinler ve araziidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar ve yıkıcı enzimler üretirler (47). Bunlar kıkırdak ve kemik yıkımında etkili olan temel hücrelerdir. Makrofajlar IL-1 ve TNF- α üreterek patolojik döngüyü hızlandırırlar, yeni kan damarları oluşumunu artırarak çoğalan pannusun daha derine inmesini sağlarlar (48,49).

2.1.5. Tanı Kriterleri

RA, tanısı klinik olarak konulan bir hastalıktır. 1987 ACR (Amerikan Romatizma Birliği)(Tablo 1)ve 2010 ACR/EULAR(Avrupa Romatizma Birliği) sınıflama kriterleri (Tablo 2) tanıya yardımcı olur. 2010 yılında, 1987 kriterleri revize edilmiş ve RA'lı hastaları erken evrede teşhis etmek amaçlanmıştır. Bu kriterler inflamatuvar artriti, inflamatuvar olmayan artritleri ayırmada çok iyidir ancak RA dışındaki romatolojik hastalıklarda da bu sınıflama kriterleri bulunabilir. RA tanısı konulurken bu hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. Seronegatif RA, erken evre RA ve inaktif RA'lı hastalar sınıflama kriterlerinin dışında kalabilir. RA başlıca eklem tutulumu ile gitmesine rağmen şiddetli hastalığı olan kişilerde ekstraartiküler tutulum da görülür. Ekstraartiküler olarak kas-iskelet sistemi, deri, göz, akciğer, kalp, böbrek, kan damarları, tükürük bezleri, merkezi ve periferik sinir sistemi ve kemik iliği tutulumu görülebilir.(50)Tablo 1:ACR Romatoid Artrit sınıflaması için önerdiği gözden geçirilmiş tanı kriterleri (51)

1. Sabah Tutukluğu	Eklem ve çevresinde en az bir saat süren sabah tutukluğu.
2. Üç veya daha fazla eklemden artrit	Doktor tarafından gözlenen en az üç eklem bölgesinde artrit, doku şişliği veya sıvı (sadece kemikte aşırı büyüme değil) (14 muhtemel eklem bölgesi [sağ veya sol] PIF, MKF, el bilekleri, dirsekler, dizler, ayak bilekleri ve MTF eklemler)
3. El eklemlerinde artrit	El bilekleri, MKF veya PIF eklemlerden en az birinde şişlik.
4. Simetrik artrit	Vücudun her iki tarafında (bilateral) aynı eklem bölgelerinin bir biri ardı sıra tutulması (kriter2’de olduğu gibi)PIF, MKF ve MTF eklemlerin tutulumu simetri olmaksızın kabul edilebilir.
5. Romatoid artrit	Doktor tarafından belirlenen kemik veya ekzostoz yüzeyler veya juksta artiküler bölgelerde subkutan nodüller.
6. Serum romatoid faktör.....	Herhangi bir metotla gösterilen anormal miktarda serum “romatoid faktör”. Normal kontrol bireylerin %5’inden azında pozitif olabilir.
7. Radyolojik değişiklikler	Posteroanterior el ve el bilek grafilerinde RA için tipik değişiklikler; Mutlaka erozyonları ve tutulan eklem komşu kemikte kalsifikasyonlarını içermelidir (tek başına osteoartrit değişiklikler değerlendirmeye alınmaz)

Bu kriterlerden en az dört tanesi (ilk 4 kriter için en az altı haftadır mevcut olması şartıyla) bulunuyorsa romatoid artrit var demektir (51).

Tablo2 : 2010 ACR/EULAR Romatoid Romatoid artrit tanı kriterleri

Taranması gereken hedef populasyon

1) Klinik olarak en az bir eklemde uzman değerlendirci tarafından saptanan aktif sinoviti olan(şişlik) hastalar:Bu kriterler yeni hasta populasyonunu hedef almaktadır.Ek olarak ,erozif hastalığı mevcut veya tedaviyle olsun veya olmasın inaktif hastalığı mevcut 2010 kriterlerine göre RA tanı sınıfına giren hastalar içinde geçerlidir

2) Ayrıca saptanan sinoviti açıklayacak daha olası bir tanı yokluğunda bu kriterler uygulanmalıdır: Ayırıcı tanıda Sistemik Lupus Eritematozus,GUT,Psöriyatik Artrit gib hastalıklar bulunmaktadır.yetersiz ayırıcı tanı bilgisinde romatolog tarafından konsülte edilmelidir

Tanı:puanlama sonucunda ,skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir.Puanlama sonucu $<6/10$ olan hastalar RA sınıfına girmese de ,takip edilmeli;zamanla kriterleri karşılayabilir

A-Eklem tutulumu:	Puanlama
1 büyük eklem.....	0
2-10 büyük eklem.....	1
1-3 küçük eklem.....	2
4-10 küçük eklem.....	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem olmalı) ...	5
Eklem tutulumu;fizik muayene sonucu ağırlı veya şi eklem saptanması veya görüntülemeler sonucu sinovitin mevcudiyeti.DİF(distal interfalangeal eklem),1.KMK (karpometakarpal eklem) ve 1.MTF (metatarsofalangeal eklem) muayene dışı tutulmuştur.Eklemler tutulum sıklıkları ve lokalizasyonlarına göre değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Büyük eklemler: omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bilekleği eklemleri Küçük eklemler:MKF(metakarpofalangeal eklem), PİF(proximal interfalangeal eklem), 2-5 MTF, el bileği, başparmak interfalangeal eklemi ve bileği	
B- Seroloji: Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir	Puanlama
Negatif RF VE Negatif ACPA.....	0
Düşük titrede pozitif RF VEYA Düşük titredeACPA	2
Yüksek pozitif RF VEYA Yüksek pozitif ACPA	3
Negatif,normalin üst limitne eşit veya altında laboratuar değerlerini ifade eder Düşük pozitif,normalin üst limitinden 3 veya daha az katı yükseklik Yüksek pozitif: normalin üst limitinden 3 veya daha fazla katı yükseklik Eğer romatoid faktör(RF) ile ilgili bilgi sadece pozitiflik veya negatifliği içeriyorsa ,pozitiflik düşük pozitif olarak değerlendirilir	
C- Akut Faz Reaktanları:Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir	Puanlama
Normal CRP VE Normal ESR	0
Anormal CRP VEYA Anormal ESR	1
D-Semptom Süresi:semptomların süresi,tedaviden bağımsız ve şikayet(ağrı,şişlik,hassasiyet)bizzat hastanın ifadesi doğrultusunda	Puanlama
• < 6 hafta	0
• > 6 hafta	1

ACPA:Anti sitriline peptit antikor;

ESR:Eritrosir sedimentasyon hızı;

CRP:C-reaktif protein

Kriterler skora dayalı bir algoritim içermekte olup, hastanın RA tanısı alabilmesi için A-B-C-D kategorilerinde toplam skorunun $6 \geq 10$ olması gereklidir(52).

2.1.6 Klinik

RA'in başlangıçtaki klinik özellikleri hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastalık sadece eklemleri değil, kaslar, hematolojik sistem, karaciğer, akciğer, kalp, göz, böbrekler ve damarlar da dahil olmak üzere birçok organ ve sistemi tutabilir (53,54). Bu hastalıktaki mortalite oranı genel popülasyondan daha fazladır (55,56). Hastaların %70'inde birkaç hafta ve hatta aya yayılan sinsi bir başlangıç söz konusudur. Bu süre içerisinde hafif bir ateşin de eşlik ettiği halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Zamanla artraljiler, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlikler oluşur. Tutulan eklem sayısı da giderek artar. Hastalar, giderek günlük işlerini yapmada aşırı zorlandıklarını ve eklem fonksiyonlarının azaldığını fark ederler (57). Hastaların %20 kadarında da akut bir başlangıç vardır. Bir gün önce asemptomatik olarak yatan kişi, ertesi gün yaygın eklem ağrıları, şişlik ve sabah tutukluğu nedeni ile yataktan kalkamaz. Bu tür başlangıç hastalığın ilk günlerinde ayırıcı tanı da güçlükler yaratır (57). Tek veya az sayıda eklemi tutan başlangıç, nadir görülen başlangıç şekillerinden biridir. Bu tür başlangıç daha çok genç kadın hastalarda görülür. Diz veya dirsek gibi bir veya birkaç eklem kronik veya aralıklı tutulumu vardır. Genellikle akut faz yanıtı yoktur ve romatoid faktör(RF) negatiftir. Diğer hastalıkları dışlamak için sinovyal biyopsi gerekebilir (57). Sistemik başlangıç, daha çok orta yaşta erkeklerde görülen bir başlangıç şeklidir. Ağırlıklı bulgular eklem dışındadır ve ateş, anemi, kilo kaybı, halsizlik, kas ağrıları, plörezi, perikardit, döküntü ve organ büyümeleri görülür. Teşhis poliartritini yerleşmesi ve malignite dahil diğer nedenlerin dışlanması ile konulur (57).

Palindromik başlangıç ise ortalama iki-üç gün süren, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan akut mono veya oligoartiküler artrit ile karakterizedir. Tutulan eklemler genellikle eritemlidir ve bu da gut tanısına yol açar. Ataklar sırasında akut faz yanıtı vardır ancak ataklar arasında normal bulunur. Bu tür başlangıç gösteren hastaların yarısında bir kaç aydan 20 yıla kadar değişen süre içinde klasik romatoid artrit tablosunun oturduğu bildirilmiştir (57). Polimiyaljik başlangıç, ileri yastaki kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konur (57). RA'te eklem belirtileri en sık rastlanan belirtilerdir. Sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik görülür. En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangial, proksimal interfalangial ve el bilekleri eklemleri gelir(%70-90 arasında).Dizler, dirsekler ve metatarsofalangial eklemler de %60'ların üzerinde bir oranla olaya katılırlar. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle C1 ve C2 daha az tutulan eklemlerdir. Temporomandibuler eklem tutulması nispeten az oranda görülmesine karşın, başlangıçta hastanın yanlış başvurularına sebep olabilir. Dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalangial(DİF) eklemlerin tutulması olağan değildir. Kalça eklemleri de seyrek olarak tutulur (18).

2.1.6.1.Romatoid Artrit'in Eklem Bulguları

2.1.6.1.1: Sabah tutukluğu

Eklemelerde tutukluk RA'in en temel semptomlarından biridir. Günün erken saatlerinde belirir ve iş gücünü etkiler.1-2 saatten önce düzelmez. Sabah tutukluğuna sinoviyumdaki inflamasyon ve ödemin neden olduğu düşünülmektedir. Süresi ise inflamasyonun derecesi ile ilgilidir. Hastalığın remisyon döneminde gerileyip kaybolmaktadır (25,58,59).

2.1.6.1.2: Sinoviyal inflamasyon

Sinovitin klinik bulguları silik veya subjektif olabilir. Ağrılı, şiş ve kızarıklık, sıcak eklemler genellikle inflamatuvar sinovitin en aktif fazında görülür. Ağrı RA'li hastaların en önemli problemidir. Eklem hassasiyeti direk palpasyonla tespit edilir. Boyun, omuz, kalça gibi direk palpasyonu

zor olan eklemlerde hareketle olan ağrı eklem hassasiyetine işaret eder. Şişlik en kolay MKF, PİF, dirsek, ayak bileği, MTF ve diz eklemlerinde fark edilir. RA'te hastalığın geç döneminde inflamasyon bulguları silik olabilir. Bunun nedeni kronik inflamasyona bağlı olarak sinovyumun damarlanmasının azalması ve yerini granülasyon dokusu ve fibrozisin almasından kaynaklanır. Buna karşılık sabah tutukluğu, halsizlik, yorgunluk, anemi, yüksek sedimantasyon, radyolojik eklem harabiyetinin progresyonu dikkat çekicidir. Kıkırdak kaybı ve periartiküler kemikte erozyon yapısal hasarın karakteristik bulgularıdır (25,58,59).

2.1.6.1.3: Eklem deformitesi

RA'te eklem deformitesi çeşitli mekanizmalar ile oluşur. Hepsinde ortak olan sinovitle olan ilişki ve hastanın eklemine, ağrıyı en az hissettiği pozisyonda tutmaya çalışmasıdır. Diğerleri ise kıkırdak ve kemik harabiyeti ile tendon, bağ ve kaslarda değişikliklerdir. Eklemdeki inflamasyon tendon kılıflarının iltihabına da neden olur. Bu da kılıfta kalınlaşmaya, tendon nodüllerinin oluşmasına ve tendon rüptürlerine neden olur (25,58,59).

2.1.6.1.4: Spesifik eklemlerdeki bulgular

2.1.6.1.4.1. Servikal Vertebralar

RA'li hastaların üçte birinde tutulum mevcuttur. En sık atlantoaksiyel (C1-C2) eklem tutulumu görülür. C1-C2 tutulusu, 4 ayrı formda gelişebilir:

1) *Anterior atlantoaksial sublüksasyon*: C2 odontoidi ile C1 arkı arasındaki aralığın 3mm'den daha fazla olması ile saptanır. Sublüksasyonun mekanizması, C1 anterior arkı ile odontoid arasındaki eklem sinovyasında proliferasyon oluşması sonucu transvers ve alar ligamanların yırtılma ve zorlanmalarıdır.

2) *Vertikal atlantoaksial sublüksasyon*: C1 ve C2 arasındaki lateral artikülasyonların kollapsı ile oluşur. Odontoidin yukarı doğru yükselmesi nedeniyle, beyin sapını etkileme riski yüksektir.

3) *Lateral atlantoaksial sublüksasyon*: Rotatuar bir tiptir. Lateral eklemlerin tek taraflı olmasıyla oluşur

4) *Posterior atlantoaksial sublüksasyon*: Odontoidin destrüksiyona uğraması veya aksisten kırılarak ayrılması ile oluşur. Klinik olarak servikal sublüksasyonun en erken ve olağan belirtisi, oksiputa doğru yayılan ağrıdır. Daha az olarak yavaş seyreden spastik kuadriparezi ve ellerde ağrısız duyu kaybı yer alır. Ayrıca medüller disfonksiyon gezici epizotlar halinde görülebilir. C2-C3 ve C3-C4 arasındaki faset eklemler de tutulabilir. Ayrıca pannusun foramen Luschka'dan girerek diski tutması ile romatoid diskit oluşabilir (18).

2.1.6.1.4.2: Omuz

En sık tutulan eklemlerdendir. Eklem hareketinin kaybı aktif artrit gelişiminin bir bulgusudur. Hastalar ağrıları nedeniyle eklem hareketlerini azalttığından kolayca donuk omuz (frozen shoulder) sendromu gelişebilir (25).

2.6.1.4.3. Dirsek

Sık tutulan bu eklemlerde ağrı ve şişlik dışında ekstansiyon kusuru ilk belirtilerden biridir. Ancak fleksiyon kusuru eşlik etmedikçe günlük aktivitelerde bir azalma görülmez. Olekranon bursasının tutulumu sıktır. Romatoid nodüller en sık bu bölgede görülür (57).

2.1.6.1.4.4: El bileği ve eller

RA en zengin ve karakteristik değişikliklerini el ve el bileklerini simetrik tutması sonucu yapar. Erken dönemde, ekstansör ve fleksör tendonlarda ağrılı şişmeler (tenosinovit), metakarpofalangial eklemlerin şişmesi sonucu yumruk yapıldığında bu bölgedeki girintilerin kaybolması, proksimal interfalangial eklemlerin iç şeklinde şişmeleri, ulnar stiloid çevresinin şişmesi ile bu bölgenin düzleşmesi görülür. Bir diğer erken dönem bulgusu, el bileğindeki sinovite bağlı olarak medyan sinirin sıkışması sonucu gelişen karpal tünel sendromudur. Distal interfalangial eklemlerin tutulması seyrek ve bu özellik, osteoartroz ve psöriatik

artritten ayırmada yardımcı olur. Hastalığın ilerlemesi sonucu klasik geç dönem deformiteleri gelişir. Bunlar, el sırtının kas atrofisi sonucu içbükey bir görünüm kazanması, metakarpofalangial eklemlerde subluksasyon, parmakların metakarpofalangial eklemlerden itibaren ulnar tarafa doğru çarpılmaları (ulnar deviasyon; %45); proksimal interfalangialeklemlerde hiperekstansiyon ve distal interfalangial eklemlerde fleksiyon ile kendini belli eden kuğu boynu deformitesi(%20), veya bunun tam tersi olan düğme iliği deformitesi(%10) ve bas parmakta Z deformitesi(%40) olarak tanımlanan sekil bozukluklarıdır. Ayrıca ekstansör tendonlarda gevşeme ve/veya kopma sonucu düşük parmaklar görülebilir (57).

Hastalığın klasik radyolojik özelliklerini, el ve el bileği bulguları oluşturur. Genel radyolojik görünümler kapsamında; elde ulnar stiloid çıkıntısındaki rezorpsiyon yanı sıra, el bileğinde karpal kemikler düzeyinde kemiğe benekli görünüm veren küçük lakünler ortaya çıkar. Zamanla karpal kemikler arasındaki eklem yüzleri silinerek bu kompartımanda adeta kemik yığını görünümü oluşur. PİF eklemler çevresinde sinovyal distansiyona bağlı yumuşak doku şişliği ortaya çıkar. Eklem yüzleri ve çevresinde osteolizler saptanır. Kenardaki erozyonlar RA'in erken bulgularından biridir. Bazen RA'te metakarpaların başındaki erozyonlar bu kısmın adeta "emilmiş bir şeker"görünümünde harap olmasına neden olur (60).

2.1.6.1.4.5. Kalça

Hareket ve yük binmesi ile ağrı oluşması ve hareket kısıtlılığı kalça ekleminin tutulumunu gösterir. Kıkırdak harabiyeti diğer eklemlerden daha hızlı ilerler (25). Eklem aralığında daralma RA'te osteoartrozdan farklı olarak medialde daha belirgindir. Kortikosteroid tedavisi uygulanan hastalarda avasküler nekroz gelişebilir (60).

2.1.6.1.4.6: Diz

Sık tutuldukları gibi hastaların % 15 kadarında ilk tutulan eklemlerdir ve bu hastaların büyük kısmı da tanıdan önce bir menisküs

operasyonu geçirmiş olurlar. RA, dizlerin her iki kompartımanını tutması ile sadece medial bölümü tutan osteoartrozdan ayrılır. Diz tutulmasında karşılaşılabilecek bir durum, sinoyal sıvının popliteal fossaya doğru uzanması sonucu gelişen Baker kistidir. Diz arkasında sert bir şişlikle kendini belli eden bu kist, diz içi basıncının artışı sonucu rüptüre olabilir. Sinovyal sıvının bu şekilde açığa çıkarak bacağın aşağılarına doğru ilerlemesi ile tromboflebiti andıran bir durum gelişebilir (57).

2.1.6.1.4.7: Ayaklar

Ayaklar, hastaların %20'sinde ilk tutulan eklemlerdir. Yük taşımaları nedeni ile bu eklemlerin tutulması üst taraf eklemlerine göre daha fazla ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açar. Ayaklarda en sık metatarsofalangial, daha sonra subtalar ve en az da tibiotalar eklemler tutulur. Medial malleolun hemen arkasında bulunan ve posterior tibial sinirin geçtiği tarsal tünelin sinovit sonucu sıkışması ile ayak tabanında yanma ve uyuşmalar görülebilir. Metatarsal eklemlerin tutulması sonucu ayak ön kısmında genişleme, halluks valgus ve çekiç parmak şeklinde deformiteler geç dönem belirtileridir. Ayak statığının bozulması sonucu gelişen kallus, bunyon ve kronik fistüller yürümeyi oldukça zorlaştırır (57).

2.1.6.2: Romatoid Artrit'in Eklem Dışı Tutulumları

2.1.6.2.1: Subkutan Nodüller

Subkutan nodüller seropozitif hastaların % 20'sinde görülürken, seronegatif olanlarda daha nadirdir. Bu nodüller hastalığın aktivitesini gösterir ve ağır olgularda daha sıktır (61). Nodüller daha çok dirsek ekstansör yüzü, parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum ve aşil tendonu gibi basınç alanları üzerinde yer alır. Nodüller ağrısız, sert ve sıklıkla alttaki periosta yapışık şişliklerdir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak ufalır hatta kaybolabilirler. Fakat metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile nodüllerde büyüme olabilmektedir (62,63).

2.2.6.2.2: Karaciğer Tutulumu

Aktif RA'te karaciğer enzimlerinde özellikle serum glutamik oksaloasetik transaminaz ve alkalen fosfatazda yükselmeler görülebilir (64). Romatoid. inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla karaciğer enzimlerindeki yükseklik normale döner. Nonsteroidal anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı ile karaciğer enzimlerinde yükseklik görülebilirse de genellikle ilaç kesildikten sonra normale döner ve nadiren ciddi karaciğer bozukluğuna yol açar. Felty sendromunda hastaların % 65'inde karaciğer tutulumu vardır. Bu sendromda karaciğer enzimleri normal olsa bile histolojik bozukluklar olabilir (65).

2.2.6.2.3: Hematolojik Anormallikler

RA'te eklem tutulumunun şiddeti ile ilişki gösteren çok nedenli bir anemi görülür. Anemi genellikle normokrom, normositerdir. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir (66). Trombositoz aktif RA'te sık görülür. Trombositozun derecesi aktif sinoviti olan eklem sayısı ile ilişkilidir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak trombositoz trombotik olaylarda artışa yol açmadığı gibi neoplaziye de işaret etmez (66). Trombositopeni RA'te nadir görülür ve genellikle ilaçlara ya da Felty sendromuna bağlıdır. RA'te koagülasyon inhibitörlerinde artma ve nadir olarak da hiperviskozite görülebilir. Hiperviskozite sendromu daha çok RF yüksekliğinde ortaya çıkar ve damarlarda tıkanmayla birlikte nörolojik komplikasyonlara yol açabilir (66). RA'te görülen eozinofilinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Altın tuzları başta olmak üzere tedavide kullanılan bazı ilaçlar da eozinofiliye yol açabilir. RA'te görülen pulmoner komplikasyonlar eozinofili ile ilişkilendirilmiştir (67). Aktif RA hastalarında lenfadenopati siktir ve genellikle aksiller, inguinal ve epitrokleal bölgelerde görülür. Bu lenfadenopatiler genellikle mobildir ve hassas değildirler. Hastalık aktivitesi kontrol altına alındıkça lenfadenopati de geriler. Lenfadenopati sıklıkla Felty sendromu olmasa bile splenomegali ile

birliktedir. Aktif RA'li hastaların klinik olarak % 5-10'unda ,radyonüklid inceleme ile de %58'inde splenomegali saptanmıştır (68).

2.2.6.2.4. Akciğer Tutulumu

RA'te akciğer tutulumu sıktır buna rağmen klinik bulgular siliktir. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir. Plevral tutulum sık görülen tutulumlardan biridir ve genellikle asemptomatiktir. Otopsi çalışmalarında hastaların % 50'sinde plevral tutulum olduğu rapor edilmiştir (69). Plevra sıvısı hücre sayısı düşük transüda şeklinde olabileceği gibi, genellikle lenfosit hakimiyetinde hücre artışıyla seyreden eksüda şeklindedir. Plevral sıvıdaki glukoz sıklıkla düşüktür. Plörezi ve plevral efüzyon hastaların % 25'inde bilateralir. Spontan olarak gerileyebilir (66). Parankimal pulmoner nodüller, yaygın sinoviti ve nodülleri olan seropozitif hastalarda görülür ve genellikle asemptomatiktir. Periferik yerleşimlidirler ve çapları 1cm'den 6-8cm'e kadar değişir. Kaviteleşebilir, plevral efüzyona ve bronkoplevral fistüle neden olabilirler. Parankimal pulmoner nodüllerde ayırıcı tanı için eksizyonel biyopsi yapılması gerekebilir. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla nodüller sıklıkla geriler (66). RA'te parankimal tutulum için en klasik örnek diffüz interstisyel fibrozistir (70). En yaygın bulgu, PA akciğer grafisinde bilateral baziller interstisyel tutulumdur ve genellikle asimimetrik (71). RA'te akciğer tutulumunun seyrek görülen diğer şekilleri arasında; hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Kaplan sendromu, romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir görülen ve ağır prognozla seyreden izole pulmoner arterit sayılabilir (66). Ayrıca RA tedavisinde kullanılan metotreksat, D penisilamin ve parenteral altın gibi ilaçlar da akciğer komplikasyonlarına yol açabilirler (71).

2.2.6.2.5: Göz Tutulumu

RA'te en sık görülen göz tutulumu %10-35 oranla keratokonjonktivitis sikkadır. Hastalık şiddeti ile ilişki göstermez ve tedavisi semptomatiktir. Bir diğer tutulum episklerittir ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir, selim seyirlidir ve tedavisiz iyileşir. Daha nadir görülen sklerit, nodüler,

diffüz ve nekrotizan şekilde karsımıza çıkar, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. Romatoid vaskülit, subkutan nodül, perikardit, ilerlemiş ve aktif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. RA kontrol altına alınsa bile ilerleyebilir. Zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanabilir. RA’te görülen diğer göz tutulumları arasında üveit, episkleral nodülozis, ülseratif keratit sayılabilir (66).

2.2.6.2.6: Nörolojik Tutulum

RA hastalarında sinir kompresyonu ve periferik tuzak nöropatileri sık görülür. Bu tür nöropatiler, hastalığın süresi veya aktivitesinden ziyade lokal sinovitin şiddetiyle ilgilidir. En sık medyan, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseöz dalı tutulur. Tanı klinik semptomlar ve nörolojik bulgularla konur. Karpal tünel veya tarsal tünel üzerinde yapılacak olan perküsyonla semptomlar ortaya çıkar (Tinel işareti). Sinirlerin tutulumuna bağlı olan ağrı ve paresteziler noktörmal şiddetlenme ve çevreye yayılım gösterebilir (66). Odontoid proses ya da C1 transvers ligamentinin erozyonuna bağlı olarak atlantoaksial subluksasyon görülebilir ve odontoid prosesin posteriora kaymasıyla servikal miyelopatiye yol açabilir (72). Subaksiyal servikal vertebra tutulumu ile subluksasyon, spondilodiskitis ve apofizyal eklem değişiklikleri meydana gelerek ağrı ve nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Servikal, torasik ve lomber vertebralardaki ekstradural nodüller sinir köklerine bası yaparak miyelopati yapabilirler (66).

2.2.6.2.7: Böbrek Tutulumu

RA’te genellikle böbrek tutulumu görülmesi de düşük dereceli membranöz nefropati, glomerulit, vaskülit ve sekonder reaktif amiloidoz tanımlanmıştır. 110 hastanın renal biyopsisinin yapıldığı bir çalışmada en yaygın histopatolojik bulgunun mesengial glomerulonefrit, nefrotik sendromu olanlarda ise en yaygın amiloidozis olduğu görülmüştür (73). Ayrıca RA’te altın tuzları, siklosporin, D-penisilamin ve NSAİİ kullanımına bağlı olarak da böbrek tutulumu gelişebilir. RA’te hastaların %25’inde

mikroalbüminüri saptanmıştır ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (74).

2.2.6.2.8 : Amiloidozis

RA'in nadir görülen bir komplikasyonudur. Kronik aktif inflamasyona sekonder olarak sistemik amiloidozis görülür (75). RA'deki amiloidozda böbrek tutulumu en göze çarpan tutulum, proteinüri de en sık bulgudur ve hastaların % 70'inde görülür (76).

2.2.6.2.9 : Kas Tutulumu

RA'te görülen kas zayıflığı, genellikle eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisine bağlıdır. Nadiren inflamatuvar miyopati de görülür ve serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyinde yükselme olabilir. RA'te görülen kas tutulumları daha çok sekonder olup ilaçlara bağlıdır. D-penisilamine bağlı yaygın polimiyozit, kronik steroid kullanımına bağlı kas atrofisi veya hidrosiklorokine bağlı nöromiyopati gelişimi buna örnek olarak gösterilebilir (66).

2.2.6.2.10: Romatoid Vaskülit

RA'te görülen birçok klinik bulguların temelinde küçük damar vaskülit rol oynar. Subklinik vaskülit daha çok seropozitif hastalarda yaygındır ve bu hastalardan yapılan cilt biyopsisinde immün depozitler saptanmıştır. Subklinik vaskülitin uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Ekstremiteler ve periferik sinirlerdeki damarlarda belirgin olmak üzere küçük ve orta çaplı arterlerin inflamasyonu sık görülür. Bu hastalarda HLA-DRB1 'in pozitiflik oranı vaskülit olmayan hastalara göre daha yüksektir (77). Patolojik olarak erken dönemde damar duvarında fibrinoid nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, geç dönemde ise arter duvarında fibrozis, oklüzyon ve rekanalizasyon görülebilir. Sistemik vaskülit ise daha nadir olup genellikle 10 yıldan uzun sürmüş olan RA hastalarında görülür. Nadiren hastalığın başlangıcında mevcuttur. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Bu hastalar destrüktif eklem hastalığı, romatoid nodüller ve yüksek titrede RF pozitifliği ile daha ağır hastalık kliniğine sahiptirler. Küçük damar vaskülit daha çok cildi tutar ve tırnak yatağında infarkt,

parmak uçlarında gangren ve bacak ülserlerine neden olur. Klinik hastaların çoğunda bu belirtiler ile sınırlı kalır. Vaza nervorumların tutulması sonucu distal sensoriyal nöropati, daha seyrek olarak sensorimotor nöropati ve mononöritis multipleks görülür. Venlerin tutulması sonucu palpabl deri purpuraları, daha büyük damarların tutulması sonucu mezenter veya serebral arterit gelişebilir (66).

2.2.6.2.11: Kalp Tutulumu

RA'deki kalp tutulumu değişik şekillerde olmakla birlikte, genellikle klinik olarak belirgin kalp hastalığına yol açmaz (78). RA'te görülen kardiyak tutulum şekilleri, perikardit, miyokard disfonksiyonu, koroner arterit, iletim sistemi tutulumu, kalp kapak tutulumu, aortit ve pulmoner hipertansiyondur (79,80). RA vaskülit, nodül formasyonu, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozis mekanizmalarıyla kardiyak hastalığa yol açar (81).

2.1.7: RA'da Ayırıcı Tanı

Poliartrit semptomlarıyla gelen bir hastada iyi bir anamnez ve fizik muayene en önemli tanı araçlarıdır. Eklem yakınmalarıyla başvuran bir hastada ilk olarak mekanik mi osteoartroz veya iltihabi bir olaya mı bağlı olduğu araştırılmalıdır. Romatoid artrit ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar içinde osteoartroz, still hastalığı, seronegatif spondiloartropatiler, polimiyaljiya romatika, palindromik romatizma, viral enfeksiyonlar, kalsiyum pirofosfat birikimi (kondrokalsinosis) ve diğer kollajen doku hastalıkları gelir (51,82,83).

2.1.8: Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları, RA'e özgü değildir ve esas olarak klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılırlar. RA'li hastalarda İmmünglobülin G (IgG)'nin Fc parçasına karşı oluşmuş çoğunlukla IgM yapısında olan ve romatoid faktör (RF) olarak adlandırılan otoantikör bulunur. RF, hastaların % 60-

80'inde pozitifdir. Hastalığa özgü değildir ve ilerleyen yaş ile birlikte artan sıklıkta olmak üzere, normal kişilerde de görülebilir. Ayrıca; sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz, interstisyel pulmoner fibrozis, infeksiyöz mononükleoz, hepatit B, tüberküloz, lepra, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, viseral leşmanyazis, şistozomiazis ve malarya hastalıklarıyla beraber görülebildiği gibi aşılama ve kan transfüzyonu sonrası normal bireylerde de görülebilir (27). Epidemiyolojik çalışmalar, RF'ün yüksek titrede pozitif bulunduğu kişilerde, hastalığın daha ağır seyrettiğini, romatoid nodül ve vaskülit gibi eklem dışı belirtilerin daha sık görüldüğünü ve daha hızlı progresyon izlediğini göstermiştir (84,85).

Romatoid artritte RF 'den ayrı olarak başka otoantikordlarda tespit edilebilmektedir. Bunlar arasında antiperinükleer faktör (APF), antikeratin antikor (AKA) ve anti-illagrin antikorı sayılabilir. Bu otoantikorlar, içerisinde aminoasit sitrülün içeren antijenik yapıları bağlarlar (86,87). Sitrülün rezidülerinin RA otoantikorları tarafından tanınan antijenik determinantların temel kısımları olduğu gösterilmiştir (88).

Son yıllarda RA'li hastalarda bu otoantikorların dışında, ACPA(anti-cyclic citrullinated peptide antikor) da sıklıkla ölçülmektedir. Siklik sitrulin içeren peptide (CCP) karşı oluşan bu antikorlar, RA için oldukça spesifik bir markerdir. Çalışmalarda ACPA'nın RA tanısı için özgüllüğü %91-98, duyarlılığı ise %41-67 oranında değişmektedir (89,90). Ayrıca ACPA eroziv artrit gelişimi ve radyolojik hasar ile de ilişkili olduğu ve erken RA teşhisinde kullanılabilecek bir test olabileceği bildirilmiştir (91-96).Meyer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'li 191 hastayı beş yıl süre ile takip etmişler ACPA pozitif hastalarda radyolojik hasarın, erozyonların ve eklem darlığı gelişiminin üç kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır (97). Benzer şekilde Vencovsky ve arkadaşlarının, Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da bu ilişki gösterilmiştir (90,98).

Aktif RA'li hastalarda genellikle normokrom, normositik anemi görülür. Anemi ve trombositozun derecesi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Lökosit sayısı genellikle normaldir fakat hafif bir lökositoz da görülebilir.

Felty sendromuna bağılı olarak lökopeni olabilir. Eozinofili genelde, ağır bir hastalık tablosunun göstergesidir (27). Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri aktif hastalıkta artmıştır ve bu artış hastalık aktivitesi ve progresif eklem hasarı ile ilişkilidir (27) Sinoviyal sıvı analizi inflamatuvar artrit özelliğı gösterse de spesifik değildir. Sıvının viskozitesi azalmış, protein içeriğı artmış, glukoz içeriğı ise hafif azalmış veya normaldir. Beyaz küre sayısı 5-50.000 hücre/mikrolitre arasında değişir ve polimorfonükleer lökositler baskındır. Total hemolitik komplemanlar ve C3, C4 seviyeleri azalmıştır (27).

2.1.9: Radyolojik Bulgular

RA'in radyolojik özelliklerini erken ve geç evre bulguları olarak ayırmak mümkündür. Erken bulgular klinik tanı konmadan ortaya çıktığı için önem taşımaktadır. Gerçekte RA'in tek ve spesifik bir röntgen bulgusu yoktur. Bulguların birikimi, lezyonun özellikle bazı eklemleri seçmesi tanıya önemli katkılar sağlamaktadır. RA hastalığının aktivitesine göre erken, ilerleyici ve geç hastalık olarak sınıflandırılır.

2.1.9.1: Erken hastalık

Klinik olarak eklem harabiyeti henüz yoktur, radyolojik olarak kemik ve kırık yıkımı görülmez. Hastalığı bu evrede yakalamak çok önemlidir. Çünkü erken evrede inflamasyon yoğundur. Kemik erozyonu oluşum hızı fazladır, daha sonra platoya ulaşır. Yine bu dönemde remisyon daha çok oluşur. Hastaların bir kısmı bu evrede kalır, diğerlerinde ise ilerlemeye devam eder (26,28,99). Erken Evre Bulguları *a. Yumuşak doku şişikleri:* Eklemi örten tendon demetleri içerisinde sinovyal bir sıvının varlığı ve periartiküler dokulardaki ödem, radyogramlarda yumuşak doku şişliğine neden olur. Genişleyen yumuşak dokuda belirgin bir kalsifikasyon görülmez. RA'te saptanan yumuşak doku şişliği en çok ulnanın sitiloid çıkıntısı hizasında ve PIF eklemler çevresinde dikkat çeker. Bir süre sonra bu şişliğe kemik rezorpsiyonu eşlik eder (60). *b: .Ekleme Komsu*

Kemiklerde Osteoporoz Subkondral olarak ortaya çıkan osteoporoz, bazen hastalığın tanısında önemli olan bir bulgu olabilir. Başlangıçta bant tarzında görülen osteoporozun oluşmasında hipereminin etkisinin yanı sıra, ağrıya bağlı kullanmama da rol oynar. Rutin radyogramlarda bu özelliğin yorumlanmasında güçlük olduğu durumlarda, normal grafipler ile kıyaslama gerekir (60). **c.Eklem Aralığı Daralması:** RA'te önceleri ortaya çıkan sıvı birikimi nedeni ile eklem aralığı bir miktar geniş görülür. Bu bulgu, küçük eklemlerdeki sıvı varlığında gözden kaçabilir. Eklem yüzü boyunca pannus formasyonunun dağılarak kartilajı harap etmesi sonucu, eklem aralığı daralır. Daralma RA'te tipik olarak bütün eklem boyunca yayılır (60). **d.Kemik Katılımı(Erozyonlar):** RA'te sinovyanın kartilaj ve daha sonra direkt subkondral kemiğe etkisi ile marjinal erozyonlar oluşur. Erozyon çevresinde skleroz minimal ve geç bir bulgudur. RA'deki erozyonlar; kompresyon erozyonları, yüzeysel erozyonlar ve psödokist şeklindedir. Erozyonlar karpal kemiklerde, proksimal falanksların kaidelerinde, metakarp başlarında, kalkaneus posterior bölümünde ve aşıl tendonu yapışma yerinde görülür. ilerlemiş olgularda klavikulanın distal ucunda kemikte rezorpsiyonu oluşabilir (60).

2.1.9.2: İlerleyici hastalık

Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. inatçı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır. Sonuçta destrüktif, sakatlık gelişen tablodur (26,28).

2.1.9.3: Geç hastalık:

Kesin eklem hasarının olduğu ve bazı komplikasyonların eşlik ettiği evreyi tanımlar. Olguların çoğunda hastalık süresi uzundur. Hasar oranı hastalığın şiddetini yansıtır (26,28). Geç Evre Bulguları: RA'te geç evre bulgularının başında **lüksasyon ve sublüksasyonlar** gelir. En sık görülen deformasyon parmakların **ulnar deviasyonudur**. PIF eklemlerde ve DIF eklemlerdeki deformiteler bazen rutin radyogramlara tipik görünümde yansiyabilir. RA'in iskelet sistemindeki genel dağılımı göz önüne alınırsa, kraniyo-servikal ve servikal bölge değişiklikleri de tanıda önemli bir özellik

oluşturur. Kraniyo-servikal bölgede atlanto-aksiyal subluksasyon görülebilir. Odontoid çıkıntı ile transvers ligaman arasında bulunan sinoviyal inflamasyon, transvers ligamanın gevşemesine ve subluksasyona yol açar. Odontoidde oluşan erozyonlara bağlı olarak, eklem aralığı genişler. Bazen de odontoid çıkıntının tama yakın erozyonu nedeni ile kemikte amputasyonlar oluşabilir. Subluksasyon sonucu posterior deplasman oluştuğunda spinal korda bası ortaya çıkabilir. RA'te eklem ve kemik deplasmanları kapsamında servikal vertebra seviyesinde olaya yol açan bir diğer neden de lezyonun diskovertebral tutulum göstermesidir (60).

2.1.10 TEDAVİ

RA tedavisi hastadan hastaya farklılık gösterir. Çünkü hastalık seyri ve tedaviye verdiği cevap kişiden kişiye değişmektedir. RA tedavisi semptomları gidermeye yönelik NSAİİ ve steroidlerin yanı sıra, hastalık aktivitesini kontrol altına almaya yönelik ilaçlar (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs* -DMARD) ile fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarından oluşur (100,101).

TABLO 3:RA TEDAVİSİDE KULLANILAN İLAÇLAR

1.Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar		
2.Kortikosteroidler		
3.Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD'ler)		
Hidroksiklorokin Sülfasalazin Altın tuzları D-penisilamin	İmmünosupresifler	. Biyolojik ajanlar
	a)Azatiopürin	a)Tümör nekrozis faktör- α blokerleri
	b)Siklofosamid	-infliksimab
	c)Metotreksat	-etanersept
	d)Leflunomid	-abalimumab
		-certolizumab
		-golimumab
		b)Anakinra
		c)Abatasept
		d)Rituksimab

1-NSAİ:

Bu ilaçlar siklooksijenaz enzimi üzerinden prostoglandin, prostosiklin ve tromboksan üretimini engelleyerek analjezik, antiinflatuar ve antipiretik etki gösterirler.İnflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. NSAİ'ler hemen hemen her RA hastasında kullanılmasına karşın hastalığın seyrini değıştirmezler. Etkileri alındığı sürece devam eder.Genelde karaciğerde metabolize edilip böbrekten itrah edilirler. Geniş bir toksik yan etki spektrumuna sahiptirler. En sık gastrointestinal sistem yan etkileri (gastrik irritasyon) olmak üzere, nefrotoksik (azotemi), trombosit fonksiyon bozukluğu, alerjik rinit ve astım alevlenmesi gibi yan etkileri vardır (102,103).

2-KORTİKOSTEROİDLER:

Kortikosteroidler, inflamasyon semptomlarını güvenilir ve hızlı bir şekilde azaltabildikleri için RA tedavisinde sıklıkla oral, intravenöz ve intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanılırlar. Düşük doz oral(<10mg/gün prednizolon veya eşdeğeri diğer kortikosteroidler), pulse (100-1000mg/gün intravenöz metil prednizolon) ve yetişkin bir insan için bir seferde 1-2mg olacak şekilde lokal intraartiküler steroid enjeksiyonları, RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidirler(104). Sistemik glukokortikoid tedavi, RA'lı hastalarda etkin semptomatik etki sağlayabilmektedir. Düşük doz prednizolon (5-7,5 mg) semptomları kontrol etmede yararlı kabul edilmektedir. Özellikle DMARD tedavinin etkisinin başlamasına kadar geçen sürede semptomları rahatlatmak için kullanılırlar. Ayrıca düşük doz steroidin eklem hasarını önleyici etkileri de mevcuttur (105,106).

3-HASTALIĞI MODİFİYE EDİCİ İLAÇLAR (DMARD'LER)

Metotreksat: Folik asit antagonistidir. İmmünomodülatör ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Haftada bir gün tek dozda alınır. RA'da (özellikle agresif seyirli olanda) genel olarak ilk tercih edilmesi önerilen ilaçtır (102). Başlangıç dozu 7,5-10 mg/haftadır. Doz yeterli klinik yanıt alınana kadar her ay 2,5-5 mg artırılır. Genelde idame dozu 15-20 mg/haftadır. 20 mg üzerindeki dozlarda ilacın absorpsiyon oranı ve biyoyararlanımı azaldığı için parenteral yol tercih edilir. Metotreksat alan hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, kilo kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri görülebilir. Hepatotoksitesi dozdan bağımsızdır (103). Tedavi başlangıcında karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselme gözlenebilir, ancak genelde birkaç haftada normale döner. Tedavi süresince ilk altı ay aylık sonra üç ay ara ile kan sayımı, kreatinin ve transaminaz takibi yapılmalıdır (101). Metotreksat kullanan hastaların folik asit kullanması gerekmektedir. Folik asitin metotreksatın

etkisini düşürmediği gibi gelişebilecek yan etkilerini de azalttığı bilinmektedir (107).

Sulfosalasin: RA'da erozyon gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (108). Başlangıç dozu 0,5 gr/gün olup her hafta 0,5 gr arttırılarak dört haftada iki grama çıkılır. Terapötik etkisi genelde dört ile sekiz haftada başlar. Yan etkileri de genelde ilk üç ayda ortaya çıkar. Bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı, deri döküntüsü nispeten sık, hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi daha az görülen yan etkileridir (103). İlk üç ay iki-dört hafta arayla daha sonra her üç ayda bir kan sayımı ile takip edilmelidir (101).

Antimaleryaller: RA'da hidroklorokin ve klorokin kullanılmaktadır. Non-erozif hafif seyirli olanlarda veya kombine tedavide tercih edilirler. Klinik ve laboratuvar etkileri gösterilmiştir. Radyolojik olarak erozyonları engelleyemezler. Etkileri tam olarak bilinmemektedir. Fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini engellemesi, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Başlangıç dozu hidroklorokin için 400 mg/gündür. İdame dozu 200 mg/gündür. En önemli yan etkisi toksik retinopatidir. Bu yüzden 12 haftada bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar takibi gerekmemektedir (101).

D-Penisilamin: Günümüzde daha az kullanılmaktadır. Bazı araştırmacı ve yazarlar vaskülit ve Felty sendromu gibi bazı ekstraartiküler tutulum varlığında önermektedirler (109).

Siklosporin: İmmünsüpresif ve immunomodülatör etkili bir ilaçtır. Başlangıç dozu 2,5-3,5 mg/kg/gündür. Dört-sekiz hafta sonra bir-iki aylık aralar ile 0,5-1 mg/kg/gün arttırılabilir. Maksimum dozu 5 mg/kg/gündür. Klinik cevap genellikle üç ay içinde görülür. Altı ay içinde cevap alınamazsa ilaç kesilmelidir. Nefrotoksisite, hipertansiyon, gastrointestinal toksisite, lökopeni, trombositopeni gibi ciddi yan etkileri olabilir (103).

Altın preparatları: Ülkemizde bulunmayan bu ilaçlar antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve enzim inhibisyonu etkileri vardır. Klinik ve laboratuvar

iyileşmeye ek olarak radyolojik iyileşme de sağlarlar. Gastrointestinal, dermatolojik, kemik iliği supresyonu ve nefrotoksik yan etkileri vardır (110).

Leflunamid: İmmunomodülatör bir ilaçtır. Dihidrofolat enzimini baskılayarak aktive lenfositler üzerinden etkilerini ortaya çıkarır. Genelde üç gün 100 mg.lık yükleme dozunu takiben 10-20 mg/gün idame dozu ile devam edilir (103). Karaciğer, gastrointestinal sistem yan etkileri ile dermatit yapabilir. İlk altı ay aylık, sonra iki ayda bir kan sayımı ve kreatinin takibi yapılmalıdır (101).

TNF- α İnhibitörleri:Romatoid artrit, inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF- α merkezi rol oynar. RA'lı hastaların sinovyumlarında TNF- α ve TNF- α reseptörlerinin aşırı miktarda bulunduğu tespit edilmiştir.TNF- α inhibitörlerinin RA tedavisinde monoterapi şeklinde etkili oldukları gösterilmiştir TNF- α inhibitörleri hastaların çoğunda RA'nın belirti ve semptomlarını azaltır ve olguların çoğunda kemik erozyonlarının progresyonunu durdurur. Ancak hiçbiri hastalığın tam remisyona neden olmaz ve çoğu bireyde ilaç kesildikten birkaç hafta sonra eklem semptomları tekrarlar.İnfliksımab kimerik anti TNF- α monoklonal antikorudur.Antikor 3-10mg/kg/8 hafta intravenöz infüzyon yolu ile verilir. Önerilen doz rejimi ilk uygulamadan sonra (0. hafta) 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında ise 8 haftada bir infüzyonlar şeklinde 3mg/kg'dir. Eğer hastada belirgin bir yarar sağlanamaz ise, doz artırılabilir veya doz aralığı kısaltılabilir. Yarı ömrü 8-9.5 gündür Etanersept,TNF reseptörünü IgG'nin Fc kısmına bağlayan dimerik bir füzyon yapısıdır. Yarı ömrü ortalama 102 saattir.Etkinlik 2 hafta sonra başlar ve 3 ay süre ile giderek artar. Uygulama ya haftada bir kez 50 mg ya da haftada 2 kez 25mg'lik cilt altı enjeksiyon şeklindedir.Daha önceden monoterapi ile tedavi edilmiş orta derecede aktif RA'lı hastalarda etanersept ve metotreksat kombine tedavisinin radyografik progresyonu inhibe ettiği gösterilmiştir.Adalimumab TNF- α 'ya karşı etkili, tamamen insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. Bu rekombinan insan IgG1 monoklonal antikorunun en önemli avantajı daha az immünojenik olması ve daha uzun yarı ömrünün olmasıdır.Yarı ömrüortalama 14 gündür. 40

mg dozunda 15 günde bir deri altı enjeksiyon olarak verilir veya yetersiz olan hastalarda haftada bir verilebilir. Bu ajanla birlikte zeminde metotreksat kullanımının, olasılıkla ilaç klirensini yavaşlatma yoluyla yanıt süresini uzattığı gözükmemektedir. PREMIER çalışmasında erken agresif RA hastalarında adalimumab ve metotreksat kombinasyonunun adalimumab ve metotreksat'ın tek başınakullanımına göre hastalığın semptomlarını ve belirtilerini iyileştirmede, radyografik progresyonu inhibe etmede ve klinik remisyonu sağlamada daha üstün olduğu bildirilmiştir. TNF- α inhibitörleri ile kombinasyonda şuan klinik uygulamada ilk seçeneğin metotreksat olduğu, metotreksat'ın kontrendike olması durumunda leflunomidin yararlı bir alternatif olduğu bildirilmiştir. Tümör nekrozis faktör- α antagonistlerinin yan etkileri arasında enfeksiyonlara yatkınlık, tüberküloz reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, malignansiler, demiyelinizan hastalıklar, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve deri erupsiyonları yer almaktadır(111).

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. Tedaviye cevap vermeyen ağır olgularda metotreksat ile kombine veya tek başına kullanımı önerilmektedir (112). Önerilen kullanım şekli 100mg/gün subkutan uygulamadır. Anakinra'nın fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu gösterilememiştir.

Rituksimab: Olgun B hücrelerine özgü gösterge olan CD 20'ye karşı kimerik bir monoklonal antikordur. Anti TNF tedaviye refrakter RA'lı hastaların tedavisi için FDA onayı almıştır. RA'da rituksimabın etkinliği çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Keystone ve arkadaşları RA'da rituksimabın tekrarlayan dozlarının yeni yan etki olmaksızın klinik yanıtı devam ettirdiğini bildirmişlerdir.(111). Etkinin başlaması üç ayı bulabilir. 1000 mg iki hafta ara ile iki doz şeklinde intravenöz uygulanır.(102,113)

Abatasept: T lenfositlerin yüzeyindeki CD28'e yapışarak fonksiyon görmesini engeller. 60 kilo altına 500 mg, 60-100 kilo arasına 750 mg, 100 kilo üstüne 1000 mg intravenöz yolla iki hafta üst üste yapılır. Sonra ayda bir kez uygulanır(102,113).

Fizik Tedavi: RA'da medikal tedavinin yanında çeşitli egzersiz, fizik tedavi ajanları,yardımcı cihazlar günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırmaya yönelik rehabilitasyon programları kullanılmaktadır (102,113).

2.1.11:ROMATOİD ARTRİTTE HASTALIK AKTİVİTESİ SAPTANMASI

2.1.11.1:Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması

Klinik olarak eklemlerin durumunu saptamak için çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir. Ritchie artiküler indekste 52 periferik eklem hareket sırasında ağrı ve hassasiyet yönünden incelenir (114). Ayrıca 86 eklem incelenip hastalık aktivitesinin eklem büyüklüğüne göre değerlendirildiği Lansbury skalası, 68 eklem değerlendirildiği CSSRD tarafından önerilen skala, Ritchie, ACR ve Lansbury indekslerinin kombine edildiği Thompson skalası gibi indeksler de kullanılmaktadır (115-117). Fuchs ve arkadaşlarının tanımladığı skala ise EULAR tarafından RA hastalık aktivitesinin tayini ve sonuç ölçümü için standart olarak kabul edilmiştir (118). RA'te aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum tespiti de kullanılabilir. Steinbrocker'ın 1949'da önerdiği fonksiyonel klasifikasyon bugün bile kullanılmaktadır (119). Bu klasifikasyon ACR tarafından 1981'de revize edilmiştir (Tablo 4) (120).Hastaların genel sağlık durumunun tayininde HAQ, AIMS (Artrit Etkisini Değerlendirme Ölçeği-*Arthritis Impact Measurement Scale*) kullanılabilir. Ancak bunlar eklem mekaniği ve diğer noninflamatuvar durumlardan etkilenirler (121).

2.1.11.2:Laboratuar Bulgularıyla Aktivite Saptanması

Akut faz proteinleri aktivite tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölçümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır. Ancak hangi göstergenin aktiviteyi daha iyi yansıttığı tartışmalıdır. CRP

doku inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir. ESH özgün olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (122-124).

2.1.11.3: Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması

Hastalık aktivitesini saptamada radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düşüktür. Bunun nedeni eklem hasarının geçmişteki hastalık aktivitesinin bir birikimi olmasıdır ve oluşmuş bulgular gerilemez. Erken evrelerde tedaviyi değerlendirmede önemi vardır. İlk olarak Steinbrocker radyolojik değişiklikleri evrelendirmiş ve RA progresyonunda kullanmıştır (119). Sonradan Kellgreen, Larsen, Sharp tarafından değişik skorlama sistemleri önerilmiştir (125-127).

2.1.11.4. Genel İndeksler

Hastalık aktivitesini ölçebilecek basit ve tek bir metot olmadığından klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri kapsayan indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler arasında Lansbury (115), DAS sayılabilir (128). Klinik çalışmalarda uniformite sağlamak için ACR tarafından hastalık aktivitesi tayin kriterleri önerilmiştir (Tablo 4) (129,130).

Tablo 4 :ACR RA hastalık aktivitesi kriterleri:

Hassas eklem sayısı:	68 eklem değerlendirilir (2 temporomandibüler, 2 akromiyoklaviküler, 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bilek, 10 MKF, 2 başparmak IP, 8 PIF, 2 kalça, 2 diz, 2 ayak bilek, 8 ayak parmak PIF)
Şiş eklem sayısı:	Kalça eklemleri hariç
Hastanın ağrısı değerlendirilmesi:	VAS ile
Hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirilmesi:	VAS ile
Doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirilmesi:	VAS ile
Hastanın fiziksel fonksiyonunu değerlendirilmesi:	HAQ
Akut faz reaktanı değeri:	ESH veya CRP değeri

Hastanın fiziksel fonksiyonunun değerlendirilmesi: dolaylı olarak hastalık aktivitesini gösterir. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler jenerik ve hastalığa özgü olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Jenerik ölçütler; genel popülasyonda kullanılan, çeşitli sağlık durumları ve hastalıklara uygulanabilen, geniş ilgi alanlarını değerlendiren ölçütlerdir. Hastalığa özgü ölçütler ise sadece o hastalık grubunda kullanılan ölçütlerdir (131,132).

Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36):

SF-36 jenerik ölçütler içerisinde en yaygın kullanılanıdır. Yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça sık kullanılan bir ölçüttür. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir. Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir (131,133). Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık, genel sağlık olmak üzere sekiz alt skalada 36 soru içerir. Fiziksel komponent (Physical Component Scale, PCS) ve mental komponent (Mental Component Scale, MCS) olmak üzere iki özet skalası vardır. Fiziksel komponent özet skalası; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık alt skalalarından, mental komponent özet skalası ise; canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık alt skalalarından oluşur (133-135).

Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire, HAQ):

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) 20 sorudan oluşmuş sekiz aktiviteyi: giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama ve günlük işleri sorgular . Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir (136).

VAS (Visual analog skala, Görsel analog skala)

Hasta global değerlendirmesi (Visual analog skala = VAS) 10 cm.lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığını değerlendirmesi istenir. Bu

çizginin bir ucunun en iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak işaretletirilir. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçülür. (0-100 mm).

DAS 28

Hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın genel sağlığının değerlendirildiği görsel analog skala (VAS) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) kullanılarak hesaplanır . DAS 28, RA hastalık aktivitesini belirlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla sık kullanılan bir yöntemdir. DAS 28 skoru 2,6'nın altında remisyonu, 2,6-3,2 arası düşük hastalık aktivitesini, 3,2-5,1 arası orta hastalık aktivitesini ve 5,1'in üzeri yüksek hastalık aktivitesini gösterir.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde DAS 28 skoru aşağıda verildiği gibi hesaplanabilir.

$$DAS28 = (0,56 \times HES^{1/2}) + (0,28 \times \text{ŞES}^{1/2} + (0,7 \times \ln[ESH]) + (0,014 \times HGD[VAS\text{-}mm])$$
 Bu hesaplamaları yapan özel tip hesap makineleri ve bilgisayar yazılımları mevcuttur.

2.1.12:RA'te hastalık seyri - Prognoz ve Prognostik Faktörler

RA sinoviyal inflamasyon sonucu eklem destrüksiyonu, özürlülük ve morbidite ile seyreden kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. En önemli karakteristikleri eklem ağrı ve şişliği ile hareket kısıtlılığıdır. Artiküler semptomların yanında ekstraartiküler tutulumlar da görülür. Romatoid nodüller, enfeksiyon, malignensi, hematolojik bozukluklar, vaskülit, renal tutulum, pulmoner tutulum, kardiyak tutulum bunlardan bazılarıdır. Ekstraartiküler tutulumlar, RA'in ciddi prognostik göstergelerinden biridir (137).

Romatoid artritinin seyri : kişiler arasında farklılık göstermektedir. Özellikle ilk iki yıl içinde ilerlediği ve eklem harabiyetine yol açtığı bilinmektedir. Romatoid artritli hastaların çok az bir kısmı, tanı sonrası ilk 2 yıl içinde spontan remisyona girer. Yaklaşık %20'si ise tedaviye rağmen kronik progresif hastalığa ilerlemektedir. Bir çok klinisyene göre hastalığın erken kontrolü, morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir. Bu da erken dönemde agresif tedaviye başlamak demektir. Prognostik faktörlerin tanımlanması RA'li hastada hastalığın kötü seyredeceğini ve erken agresif tedaviye ihtiyacı olacağını göstererek hastalığın sınırlanmasını sağlayacaktır. Ayrıca daha iyi prognozlu hastaların aşırı tedavileri önlenerek hem toksisite hem de yüksek maliyet engellenmiş olacaktır (137) .

RA'te prognoz : RA yakın zamana kadar göreceli olarak benign bir hastalık olarak düşünülmekteydi. Ancak RA'nın hastaların çoğunda anlamlı morbidite ve yine hastaların pek çoğunda erken ölüme neden olan yaşam boyu süren ilerleyici bir hastalık olduğu açık olarak ortaya konmuştur. Uzun dönem çalışmalar RA hastalarının %50'sinin 10 yıl sonunda işini bırakmak zorunda kaldıklarını göstermiştir (ortalamanın yaklaşık on katı). Muayenede deformiteler ve radyografide erozyonlar tespit edildiğinde oluşan hasarlar büyük oranda geri dönüşümsüzdür. Erozyonların hastaların çoğunda ilk 1-2 yılda ortaya çıktığı ve radyografik hasar oranının erken tedavi ile azatılabileceği açıkca ortaya konulmuştur. Bu nedenle erken DMARD tedavisi kritik öneme sahiptir. Uzun dönem veriler henüz yeterli olmasa da, kısa dönem veriler günümüz hastalarının yeni tedavi prensiplerinin pratikte uygulanması ile çok daha fazla yarar göreceklere kuvvetle desteklemektedir (137).

Romatoid Artritte İyi ve Kötü Prognoz Göstergeleri

1) İnflamasyon: Romatoid artritte sinoviyal inflamasyon (sinovit), erken eklem hasarının nedenidir. İnflamasyon göstergeleri olan sedimentasyon

(>28 mm/saat)ve C-reaktif protein değerleri (CRP) (>20 mg/Lt) ile eklem hasarı arasında pozitif yönde bir ilişki mevcuttur. Özellikle kalıcı olarak yüksek CRP değerleri kötü prognostik değere sahiptir. Fakat inflamatuvar aktivite azalsa bile eklem hasarı gelişebilmektedir. Bu nedenle “inflamasyondan çok patolojik sürecin kendisi destrüktif olaylardan sorumludur” denilmektedir .

2) RF (Romatoid Faktör) ve ACPA (Anti-Cyclic Citrullinated Peptides):Romatoid artrit ciddi hastalık gelişimini gösteren en önemli antikolar RF ve anti-CCP'dir. Bu ikisinin kombine veya tek başına varlığı, erken erozyon gelişimi ve hastalık progresyonu için önem taşımaktadır. Anti-CCP, sitrülünli proteinlerin sirküler formuna karşı gelişen antikordur. Sitrülünli proteinler, hem RA'lıların hem de normal kişilerin sinoviyal sıvısında bulunur. RA'li sinoviyadaki sitrülünli proteinler, otoimmün yanıtın majör hedefidir. Bu proteinlere karşı olan ACPA, sinoviyal B hücreleri tarafından üretilir. ACPA, RA'da erken tanısal belirteçtir; oldukça spesifik ve sensitiftir. Hastalık aktivitesiyle yüksek korelasyon gösterir. Sadece tanıda değil prognozda da değerlidir. Başlangıçtaki ACPA seviyeleri, özellikle eroziv hastalığa progresyonu gösterir. Romatoid faktör, IgG'nin Fc kısmına karşı gelişen antikordur. IgG, IgM veya IgA tipinde olabilir. RF pozitifliği kronik enfeksiyon, yaşlılık, lösemi, dermatomyozit, skleroderma, sistemik lupus eritematozus ve RA gibi bir çok durumla ilişkili olabilir. Ancak RA'ya özgü semptomlarla birlikteliği durumunda ve >20 IU/ml değerlerinde tanısal olabilir. RA'da %80 oranında pozitifliği söz konusudur. IgM RF (+) olması, hem ilk bir yıl içinde hem de uzun dönemde eklem hasarının en önemli göstergelerinden biridir. IgA RF (+)'liğinin de eklem hasarı göstergesi olduğu gösterilmiştir .

3) Anti IL-1 α (Anti- interlökin-1): IL-1 α , RA'daki en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Vücutta bu sitokinlere karşı anti IL-1 α antikolarının geliştiği gösterilmiştir. Bu antikolar IL-1 α 'ya bağlanarak, IL-1 α 'nın etki etmesini önlerler. Anti IL-1 α (+) olan artritli hastalarda daha az eklem harabiyeti geliştiği bilinmektedir .

4) HLA-DR4 ve HLA-DRB1*04: HLA-DR4 (+) olan RA'li hastalarda daha fazla erozyon gözlenir. Özellikle ekstraartiküler tutulumlu hastalarda bu ilişki daha açıktır. HLA-DR4(+)'liğin erozyonla ilişkisi, sinoviti indüklemesi olabilir. Homozigot HLA-DR4B1*O4 allelleri, ciddi eroziv hastalıkla ilişkilidir fakat tek başına bir gösterge değildir.

5) Kadın Cinsiyeti: Erkeklerde subkutan nodüllerin, akciğer tutulumunun ve diğer ekstraartiküler tutulumlar daha sık görülmesine rağmen prognoz kadınlarda daha kötüdür. Kadınlarda RA, daha hızlı ilerlemekte, daha ciddi seyretmekte ve erkeklere oranla daha düşük remisyon oranları göstermektedir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda östrojen yüksek seviyelerde RA'yi stimüle ederken, düşük dozlarda inhibe etmektedir. Örneğin hamilelikte özellikle 3. Trimesterde RA, remisyona girmektedir .

6) Başlangıç Yaşı: Yaşlı hastalarda genç hastalara göre hastalık başlangıcında daha şiddetli eklem tutulumu olduğu gösterilmiştir. Elli yaş üzerinde RA gelişen hastalarda, daha genç hastalara göre prognoz daha kötüdür. Yaşlılarda hastalık daha çok özürlelikle seyreder. Bu nedenle morbidite ve mortalite daha fazladır. Fakat 60 yaş üzerindeki hastalarda, akut başlangıç ve ödemle kendini gösteren benign RA formu da gelişebilir.

7) Sinsi Başlangıç: Akut başlangıçlılarda sinsi başlangıç olanlara göre, yaştan bağımsız olarak prognoz daha iyidir. Bu durum, akut hastalık gelişenlerin daha erken tedavi edilmesine bağlanabilir.

8) Uzun Süreli Kronik Sinovit: Uzun süredir kronik sinoviti olan RA'lılarda, daha çok eklem hasarı gelişir ve fonksiyonel durum bozulur. Fonksiyonel aktivite bozukluğu ve hastalık ciddiyeti yaşam beklentisini gösteren önemli faktörlerdir.

9) Ekstraartiküler Tutulum: Ekstraartiküler tutulumlar, RA'da prognozla yakından ilişkilidir. Özellikle 50 yaş ve altında olup ekstraartiküler tutulumu olanlarda mortalite yüksektir.

10) Eğitim Seviyesi: Düşük eğitim seviyesi, hastanın problem çözme yeteneğini ve stresle baş edebilme kapasitesini bozar. Ayrıca düşük

eğitilmişler, hastalık takiplerine düzenli gitmez ve ilaçlarını düzenli kullanmazlar. Bu hastalarda komorbidite de daha sıktır. Bu nedenlerle düşük eğitim seviyesi, RA'da kötü prognozun göstergesidir.

11) COMP (Kartilaj Oligomerik Matriks Proteini):COMP, artiküler kartilajdaki tip 2 kollajen liflerini bağlayarak stabilizasyonunu sağlayan bir glikoproteindir. Sinoviya, tendon ve menisküs gibi diğer yapılarda da yer alır. COMP'un serum seviyelerindeki değişiklik, kartilaj turnoverındaki değişikliklerin potansiyel belirtecidir. Sinoviyal sıvıdaki artmış COMP düzeyi diz travmalarında, osteoartritte ve RA'nın erken döneminde görülür. RA'da serum düzeyindeki artış, gelecekte özellikle küçük eklem hasarı olacağını gösterir . Ayrıca RA'da düşük COMP düzeylerinin biyolojik ajan tedavisine hızlı ve yüksek oranda yanıt vereceğinin belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.

12) CD4(+), CD28(-) T hücreler: CD4(+), CD28(-) T hücrelerin varlığı nodüler ve ekstraartiküler tutulumlarla ilişkilidir.CD28 kaybı, T hücrelerin erken yaşlanmasına neden olur. Bu da RA'nın patojenik mekanizmasına katkıda bulunur.

13) Makrofaj Migrasyon inhibitör Faktör (MIF): MIF, yıllarca anlaşılamamış bir sitokindir. TNF α , IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 gibi proinflamatuvar mediatör yapımını indükler. Romatoid artritlilerin sinoviyal sıvısında MIF oranları yüksek bulunmuştur. MIF'in sinoviyal inflamasyondaki rolü, TNF α (RA'daki en önemli inflamatuvar sitokin) üretimidir. MIF antagonistleri ile bu yanıtın azaldığı gösterilmiştir.Ayrıca MIF, metalloproteinazların ekspresyonuna neden olarak RA'da destrüktif olayları artırır.Yüksek serum MIF düzeylerinin radyolojik eklem hasarı ile korele olduğu gösterilmiştir. MIF 173C ve MIF CATT7 genetik varyantları RA'da MIF üretimini artırarak hastalık progresyonuna neden olur. Sinoviyal sıvı MIF düzeyi RA'da klinik aktiviteyi gösterir .

14) Fonksiyonel Kapasite Ölçümleri: Ciddi disfonksiyonu olanlarda morbidite ve mortalitenin arttığı bilinmektedir. HAQ (Health Assessment

Questionnaire), hastaların günlük yaşam aktivitelerindeki performanslarını ve kapasitelerini değerlendiren ölçüm sistemidir. Bu nedenle, RA'da mortalitenin en güçlü göstergelerindendir (137).

2.2:NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NLO)

Periferik kanda NLO, inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır.

Romatoid Artrit patogeneğinde nötrofillerin rolü

Romatoid artrit en sık görülen kronik inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Bugün için etyopatogeneğinde başta T hücreleri olmak üzere lenfositlerin majör rol oynadığı kabul edilmektedir. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar nötrofillerin RA'in özellikle erken döneminde patofizyolojide rolü olduğunu vurgulamıştır (1).

Nötrofillerin yalnızca doku ve patojen hasarı yapan profesyonel fagositik hücreler olduğu görüşü son zamanlarda elde edilen verilerle gelişmektedir. RA gibi, kronik inflamatuvar koşullarda nötrofiller diğer hücrelerle etkileşime geçebilir ve onların fonksiyonlarını etkileyebilir. İnflamasyon sürecini değiştirebilen bir çok mediatör salgırlar ve kendileri de APC ya da osteoklast benzeri fonksiyon gösterebilecek fenotipleri edinebilirler. Özet olarak ,inflamasyon sürecinde nötrofiller yüksek şekil değişikliği gösterirler ve modülatör işlevleri şimdiye dek küçümsenmiş olabilir. Nötrofiller biraraya geldiklerinde iyileşmenin yanında immun fonksiyonları şiddetlendiren ve doku hararına sebep olan işlev de görebilen özel hücrelerdir. Edinilen yeni bilgiler inflamatuvar durumlarda nötrofillerin kronik süreci etkileyebildiklerini, eklem gibi dokuların harabiyeti yanında, hastalık şiddetini arttırabildiğini de göstermektedir (1).

NLO ve Kanser

İnflamatuvar hücre ve sitokinler, kanserin büyüme ve ilerlemesinde önemli rol oynarlar (138). Nötrofil lenfosit oranı (NLO), farklı kanser tiplerinde yer alan sistemik inflamasyonun kolay ölçülebilen, tekrarlanabilir ve ucuz bir göstergesidir (2-6). Tedavi öncesi NLO değerleri, renal hücreli karsinom (2), kolorektal kanser, pankreas kanseri, over kanseri, mide kanseri, meme kanseri (7), karaciğer (8) ve akciğer kanseri (9) gibi çeşitli kanser tiplerinde hastalığın seyri ve yaşam süresini tahmin etmede kullanılmış ve bir prognostik faktör olabileceği ileri sürülmüştür (2-6,10).

Kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda kısa ve uzun dönem mortalite tahmininde NLO, diğer lökosit parametrelerine (nötrofil, lenfosit ve toplam lökosit sayısı) üstün bulunmuştur(5). Bu üstünlük, çeşitli fizyolojik, patolojik ve fiziksel faktörlerle değişebilen lökosit alt tiplerinin mutlak sayıları ile karşılaştırıldığında NLO'nun daha az değişken olmasına bağlanmıştır (7).

Yüksek NLO, artmış nötrofil bağımlı inflamatuvar reaksiyonu ve azalmış lenfosit aracılı anti-tümör immün yanıtı gösterir. Bu durum agresif kanser biyolojisine, ilerlemesine ve kötü prognoza katkıda bulunur (2,4,5). Artmış nötrofil sayısı ve/veya azalmış lenfosit sayısı lenfokinin aktivite ettiği doğal katil hücreleri baskılayarak metastaza eğilimi arttırabilir (139). Dolaşımdaki nötrofillerin, kanserin ilerlemesine katkıda bulunan TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinleri ürettikleri ve anjiogenez faktörü olan VEGF(vasküler endotelial groft faktör) salgıladıkları gösterilmiştir (5). Rölatif bir lenfopeni, malignansiye karşı suboptimal lenfosit aracılı immün yanıtı neden olan düşük CD4+ T yardımcı lenfosit sayısını yansıtabilir (5). Tek başına nötrofil sayısı, azalmış lenfosit aracılı immün yanıtın prognostik bilgisini yansıtmayabilir. Tek başına düşük lenfosit sayısı da nötrofil üzerinden yürüyen tümör oluşum sürecini yansıtmayabilir. Bu nedenle tek başına nötrofil veya lenfosit sayısına göre NLO, bu iki sürecin prognostik bilgisini bir bütün ve daha güçlü olarak yansıtabilir (140).

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. NLO'nun, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (141,142). Preoperatif NLO'nun kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (143).

Bu arada yaşla beraber mutlak lenfosit sayısının azaldığı, mutlak nötrofil sayısının ise arttığı unutulmamalıdır (144,145)

NLO ve Sepsis

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan sepsiste bu iki alt grubun birbirine oranı inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (146-149). Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salgırlar (11-14). İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLO inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı da verilmiştir (11-14).

NLO ve Kardiyovasküler Hastalıklar .

Artmış NLO'nun, kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLO'da yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (15,16). Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (16)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1- Hasta seçimi

Çalışmaya, hastanemiz romatoloji polikliniğinde tanı alan ve en az 6 aydır takipte olan 43 romatoid artrit hastası alındı. Hastaların hepsi ACR kriterlerini karşılıyordu. Tanı anında hastalar analjezik ve/veya NSAİİ dışında her hangi bir romatizmal ilaç kullanmıyordu. Tanı ve değerlendirme sırasında ve son 1 ay içerisinde enfeksiyöz hastalık, majör cerrahi, ciddi travma geçirmemiş olanlar ve malignite ve ciddi kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayanlar çalışmaya alındı.

Hasta seçiminde özel bir yöntem kullanılmadı: Şubat - mayıs 2013 tarihleri arasında romatoloji polikliniğine başvuran, çalışmaya alınma ve alınmama kriterlerini karşılayan ve gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastanemiz etik kurulundan izin alındı (sayı / tarih: 22 / 07.02.2013).

3.2- Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların genel fizik bakısı yapıldı, özgeçmiş ve ek hastalıklar yönünden sorgulandı. Hastalar çalışmaya alındığı zaman deformite gelişimi yönünden (el sırtının kas atrofisi sonucu içbükey bir görünüm kazanması, metakarpofalangial eklemlerde subluksasyon, unlar deviasyon; kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi baş parmakta Z deformitesi olarak tanımlanan şekil bozuklukları, düşük parmak.vb) değerlendirildi.

Hastaların ilk tanı aldıkları ve henüz tedavinin başlamadığı zamanki ile çalışmaya alındığı tarihteki hemogram değerleri (nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları), eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri, hasta dosyalarından öğrenildi. Hastaların hem tanı zamanındaki hem de çalışmaya alındığı zamanki

NLO değerleri, n6trofil y6zdesinin lenfosit y6zdesine b6l6nmesiyle hesaplanarak bulundu.

Çalışmanın yapıldığı tarihteki hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde DAS 28 (ESH) kullanıldı. Hastaların g6nl6k yaşam aktivitesindeki performanslarının değerlendirmesi için HAQ kullanıldı. Fakat hastaların tanı anındaki DAS 28 ve HAQ değerleri, bunlara dosyalardan ulaşılamadığı için değerlendirmeye alınmadı.

3.3- İstatiksel y6ntem

Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. Verilerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilip normal dağılım g6sterenlere bağımlı veya bağımsız değişkenler için Student T testi, normal dağılım g6stermeyenlere ise Wilcoxon testi veya Mann Whitney U testi uygulandı. P değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel işlemler SPSS 16 programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

43 hastanın 31'i (%72) kadın, 12'si (%28) erkekti. Yaş ortalamaları 54±11 yılı (30-73). Hastaların ortalama hastalık süresi 41±29 aydı (6-162) (tablo 5). Hastaların 20'sinde (%47) ek hastalık varken 23'ünde (%53) yoktu. Mevcut ek hastalıklar NLO'nı etkilemiyordu.

Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri.

Cinsiyet (kadın/erkek)	31 (%72) / 12 (%28)
Yaş (yıl)	54±11
Hastalık süresi (ay)	41±29
Ek hastalık (var/yok)	20 (%47) / 23 (%53)

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tanı sırasında ortalama **lökosit** sayısı 8930/mm³±2655/mm³ (5340-15600); ortalama **nötrofil** sayısı 5770±2113/mm³ (2560-11400); ortalama **lenfosit** sayısı 2417±700/mm³ (1310-4500) olarak tespit edildi. Çalışmaya alındığı sırada ise ortalama lökosit 8967±2486 (5680-15800); ortalama nötrofil sayısı 5744±2029.(3210-11540); ortalama lenfosit sayısı 2406 ±778 (920-4130) olarak bulundu. Tanı ve çalışma sırasındaki bu değerler arasında anlamlı bir fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0.926, 0.945 ve 0.918). Fakat ortalama **trombosit** sayısı tanı sırasında 328000±88000 (181000-549000) iken çalışma sırasında 299000±82000 (160000-518000) idi ve bu fark anlamlıydı (p=0.011) (tablo 6).

Tablo 6: Hastaların tanı ve çalışma sırasındaki laboratuvar bulguları.

Parametre	Tanı sırasında	Çalışma sırasında	P
Lökosit sayısı (/mm ³)	8930±2655	8967±2486	0,926
Nötrofil sayısı (/mm ³)	5770±2113	5744±2029	0,945
Lenfosit sayısı (/mm ³)	2406±778	2406±778	0,918
Trombosit sayısı (/mm ³)	328000±88000	299000±82000	0,011
NLO	2,44±1,03	2,59±1,47	0,571
ESH (mm/saat)	37±23	24±15	<0,001
CRP (mg/dl)	3,77±5,56	1,95±1,09	<0,001

Tanı anında ortalama **NLO** 2,44 ±1,03 (0,99-6,8) iken çalışmaya alındığı anda ortalama NLO 2,59±1,47 (1,31-9,2) idi ve aralarında anlamlı bir fark yoktu (p=0,571) (tablo 6).

Tanı anında ortalama **ESH** 37±23 mm/saat (6-95), ortalama **CRP** düzeyi 3,77±5,56 mg/dL (0,12-22,9) olarak tespit edildi. Çalışmaya alındığı anda ortalama ESH 24±15 mm/saat (2-57), ortalama CRP düzeyi 1,99±1,09 mg/dL (0,17-5,32) olarak tespit edildi. Tanı ve çalışma anındaki hem ESH hem de CRP ölçümleri anlamlı olarak azalmıştı (her ikisi için p<0.001) (tablo 6).

Tanı sırasındaki ortalama NLO'nı tanı sırasındaki ortalama ESH ve CRP ile karşılaştırıldı. Ortalama **NLO** ile ortalama **CRP** düzeyi arasında orta-zayıf derecede ilişki vardı (p=0.033, r=0,343). Ortalama NLO ile ortalama

ESH düzeyi arasında ise orta-zayıf derecede ilişkiye eğilim vardı ($p=0.056$, $r=0.301$). **Çalışma** sırasındaki ortalama **NLO** ile ortalama **ESH** ve **CRP** arasında ise ilişki yoktu (p sırasıyla 0,661 ve 0,154).

Hastaların çalışma sırasında **DAS 28** ortalaması 3.64 ± 0.85 ve **HAQ** skor ortalaması 0.90 ± 0.80 idi.

Tanı sırasındaki **NLO** ile çalışmaya alındığı sırada hesaplanan ortalama **DAS 28** ve **HAQ** skoru arasında ilişki saptanmadı (p sırasıyla 0,32 ve 0,79). Çalışmaya alındığı zamanki ortalama **NLO** ile **DAS 28** ve **HAQ** skoru arasında da ilişki saptanmadı. (p değeri sırasıyla 0,205 ve 0,698)

Tablo 7: Hastaların çalışma sırasındaki klinik özellikleri.

DAS 28	3.64 ± 0.85
HAQ skoru	0.90 ± 0.80
Deformite varlığı (var/yok)	7 (%16) / 36 (%84)

Hastaların 7'sinde (%16) **deformite** varken 36'sında (%84) yoktu. Deformitesi olanların hepsi kadındı. 6 hastada otoantikor (RF ve/veya anti-CCP) pozitif. Çalışmaya alındığı sırada deformitesi olmayan hastalarda ortalama **DAS 28** $3,5 \pm 0,81$; deformitesi olan hastalarda ise $4,29 \pm 0,72$ olarak saptandı. Deformitesi olanla olmayanların ortalama **DAS 28** değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p:0,025$).

Çalışmaya alındığı sırada deformitesi olmayan hastalarda ortalama **HAQ** skoru $0,76 \pm 0,75$; deformitesi olan hastalarda ise $1,64 \pm 0,68$ olarak saptandı. Deformitesi olanla olmayanların ortalama **HAQ** skoru arasında anlamlı fark bulundu ($p:0,006$).

Çalışmaya alındığı sırada deformitesi olmayan hastalarda bakılan ortalama **NLO** $2,55 \pm 1,53$; deformitesi olan hastalarda ise $2,77 \pm 1,25$ olarak saptandı. Deformitesi olanla olmayanların **NLO**'ları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p:0,727$).

Çalışma sırasında deformitesi olmayan hastaların tanı sırasındaki ortalama **NLO** $2,34 \pm 0,81$; deformitesi olan hastaların ise $2,98 \pm 1,76$ olarak saptandı. Deformitesi olanla olmayanların tanı sırasındaki NLO'ları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p:0,133$) (tablo 8).

Tablo 8: Deformitesi varlığına göre hastalık aktivite göstergeleri ve NLO.

	Deformite yok (n=36)	Deformite var (n=7)	P
DAS 28	$3,5 \pm 0,81$	$4,29 \pm 0,77$	0,025
HAQ skoru	$0,76 \pm 0,75$	$1,64 \pm 0,68$	0,006
NLO-tanı	$2,34 \pm 0,81$	$2,98 \pm 1,76$	0,113
NLO-çalışma	$2,55 \pm 1,53$	$2,77 \pm 1,25$	0,727

DAS 28 değerine göre hastalar 2 gruba ayrıldı; 1. Düşük hastalık aktivitesi olanlar ($DAS\ 28 < 3,2$), 2. Orta ve yüksek hastalık aktivitesi olanlar ($DAS\ 28 \geq 3,2$). Buna göre çalışmaya alındığı sırada 29 (%67) hasta orta ve yüksek, 14 (%33) hasta ise düşük hastalık aktivitesine sahipti. Orta ve yüksek hastalık aktivitesi olan hastaların tanı sırasındaki ortalama **NLO** $2,53 \pm 1,14$, düşük hastalık aktivitesi olanların $2,26 \pm 0,72$ tespit edildi ($p:0,425$). Orta ve yüksek hastalık aktivitesi olan hastaların çalışma sırasındaki ortalama **NLO** $2,78 \pm 1,71$, düşük hastalık aktivitesi olanların $2,19 \pm 0,70$ bulundu ($p:0,228$). Çalışmaya alındığı zaman orta ve yüksek hastalık aktivitesi olan hastaların ortalama **trombosit** sayıları 314000 ± 90000 , düşük hastalık aktivitesi olanların 268000 ± 53000 olarak saptandı ($p:0,87$). Çalışmaya alındığı zaman orta ve yüksek hastalık aktivitesi olan hastaların ortalama **HAQ değerleri** $1,08 \pm 0,84$, düşük

hastalık aktivitesi olanların $0,53 \pm 0,58$ olarak bulundu ve aralarındaki fark anlamlıydı ($p:0,018$) (tablo 9).

Tablo 9: Hastalık aktivitesine göre NLO, trombosit sayısı ve HAQ skoru.

	DAS 28		P
	$\geq 3,2$ (n=29)	<3.2 (n=14)	
NLO-tanı	2.53+1.14	2.26+0.72	0.425
NLO-çalışma	2.78+1.71	2.19+0.70	0.228
Trombosit sayısı (/mm ³)	314000+90000	268000+53000	0.87
HAQ skoru	1.08+0.84	0.53+0.58	0.018

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda RA'li hastalarda NLO ile hastalık aktivitesi ve prognoz arasında ilişki bulunmamıştır.

RA'in seyri geniş bir yelpaze gösterir; bir tarafta hayat boyu sadece birkaç aktif dönemi olan hastalar, diğer tarafta tüm tedavi seçeneklerine rağmen hastalığa bağlı özürlülük gelişen ve hastaların yaklaşık %20'sini oluşturan hastalar. RA'te gerek aktif bulgular (artrit; şişlik ve ağrı) gerekse kronik değişiklikler (deformite gibi) **hareket kısıtlılığına ve özürlülüğe** neden olur. Bu durum günlük olağan işlerin yapılmasını çok zor veya imkansız yapabilir ve hastanın yaşam kalitesini ciddi olarak olumsuz yönde etkileyebilir. Hangi hastanın nasıl seyir göstereceğini baştan tespit etmek veya en azından tahmin etmek hangi hastaya **erken agresif tedavi** gerektiğini belirlemek için önemlidir. Bugün için bunu kesin bilmek mümkün değildir. Ancak prognostik faktörler bu konuda fikir verebilmektedir (137).

Yapılan çalışmalarda başta kanser olmak üzere inflamasyonun önemli rol oynadığı çeşitli hastalıklarda **NLO'nın** prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (2-6,10-16). Biz de çalışmamızda, inflamasyonun başrol oynadığı RA hastalarında NLO'nın hastalığın seyri hakkında bilgi verip veremeyeceğini ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırdık. **Çalışmamızda** hastalığın seyrini değerlendirmek için RA'e bağlı **deformite**, tedaviye rağmen hastalık aktivitesi (**DAS 28**) ve hastalığın günlük yaşama etkisi (**HAQ**) araştırılmıştır. Mortalite gibi diğer sonuçlar değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda tanı sırasındaki **hastalık aktivitesi** hasta dosyasındaki veri eksikliklerinden dolayı kompozit bir indeksle değerlendirilememiştir. Çalışma sırasındaki hastalık aktivitesi ise **DAS 28** (ortalaması 3.64 ± 0.85) ile değerlendirilmiştir. **HAQ** (ortalaması 0.90 ± 0.8) hastalık aktivitesi ile ilişkilidir fakat kuşkusuz aynı şey demek değildir. Çalışmamızda hastaların yine veri eksikliğinden dolayı sadece çalışma sırasındaki HAQ skorları vardır.

Tanı ve çalışma sırasındaki **hemogram parametrelerinden** ortalama lökosit sayıları, ortalama nötrofil sayıları ve ortalama lenfosit sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı. Fakat ortalama trombosit sayıları arasında anlamlı fark tespit edildi. Bu durum trombosit sayısının inflamasyonun bir göstergesi olması ile açıklanabilir.

Tanı ve çalışma sırasındaki ortalama **NLO**'ları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. NLO'nın diğer hastalıklarda aktivite ve prognostik faktör olmasından yola çıkılmıştı. RA pek çok faktörün rol oynadığı bir hastalıktır. Cinsiyet, otoantikör varlığı gibi faktörler ve kullanılan ilaçlar hastalığın seyrini etkilemektedir. Bu nedenlerle tek başına NLO değerlendirmesi RA'te yol gösterici olmayabilir.

Hastalar **deformite** varlığına göre iki gruba ayrıldı; hastaların %16'sında takip süresi içerisinde deformite gelişmişti. Deformite olan ile olmayan gruplar arasında hem DAS 28 hem de HAQ skorları arasında anlamlı fark tespit edildi. (p değerleri sırasıyla 0,025; 0,006). Deformite gelişen hastalarda günlük yaşamın daha olumsuz olarak etkilenmesi beklenen bir durumdur. Ayrıca deformite gelişenlerde hastalığın hala daha aktif olması RA'in tedaviye rağmen hızını pek kaybetmediğini düşündürmektedir.

Tanı sırasında DAS 28 gibi kompozit bir indeks kullanılmadığı için hastalık aktivitesi yerine en azından inflamasyon ile ilişkisini değerlendirmek için NLO'nın tanı sırasındaki ESH ve CRP ile ilişkisine bakıldı; ortalama **NLO** ile ortalama **CRP** düzeyi arasında orta-zayıf derecede ilişki vardı (p=0.033, r=0,343). Tanı sırasındaki NLO ile ortalama **ESH** düzeyi arasında ise orta-zayıf derecede ilişkiye eğilim vardı (p=0.056, r=0.301) **Çalışma** sırasındaki ortalama NLO ile ortalama ESH ve CRP arasında ise ilişki yoktu. Başlangıçtaki CRP ile ilişki ve ESH ile ilişkiye eğilim, NLO'nın inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma sırasında yani tedavi sonrasında bu ilişkinin kaybolması ilaç gibi diğer faktörlerin bu oranı etkilemesi nedeni ile olabilir.

Tanı sırasındaki ortalama NLO'nın hastalık seyrine dair bir bilgi verip veremeyeceğini değerlendirmek için çalışma sırasındaki ortalama DAS 28, ortalama HAQ skoru ve deformite varlığı arasında ilişki araştırıldı fakat bir ilişki saptanmadı. Bu sonuç NLO'nın en azından bakılan bu parametrelere göre hastalığın prognozu hakkında bilgi vermediğini düşündürmektedir.

Çalışma sırasındaki ortalama NLO'nın, hem deformite varlığına hem de hastalığın aktivite derecesine göre (düşük aktivite / orta ve yüksek aktivite) değişip değişmediği araştırıldı. Fakat her hangi bir fark tespit edilmedi. Bu durum yine NLO'nın hastalık seyri konusunda yeterli bilgi vermediğini düşündürmektedir.

Literatürde başta RA olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıklarda yapılan benzer bir çalışma bulunamadığından başka bir çalışma ile kıyaslama yapılamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarının başında NLO'nın hastalık aktivitesi ile ilişkisini belki daha gösterecek olan ilk tanı sırasında kompozit hastalık aktivite göstergelerinden birinin olmaması gelmektedir. Çünkü NLO'nı kullanan ilaçlar, yaş gibi etkileyen pek çok faktörler vardır. Çalışmamızda hasta sayısının az olması gerek hastalık aktivitesi gerekse prognostik önemi değerlendirmede kısıtlılık oluşturmuştur.

Sonuç olarak tanı sırasındaki ortalama NLO ile RA'in seyrinde bakılan ve hastalık prognozu hakkında bilgi veren parametreler (DAS 28, HAQ ve deformite varlığı) arasında, çalışma sırasındaki ortalama NLO ile hastalık aktivitesi (DAS 28) arasında bir ilişki saptanmamıştır. NLO'nın RA'li hastalarda hastalık aktivitesi ve prognozla ilişkisinin olup olmadığının ortaya konulması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Bu çalışmada RA'li hastalarda ölçümü oldukça kolay ve ucuz olan periferik kan NLO'nın hastalık aktivitesi ve prognozu göstermedeki olası rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya, hastanemiz romatoloji polikliniğinde tanı alan ve en az 6 aydır takipte olan 43 romatoid artrit hastası alındı. Hastaların hepsi ACR kriterlerini karşılıyordu. Tanı anında hastalar analjezik ve NSAİİ dışında herhangi bir romatizmal ilaç kullanmıyordu. Tanı ve değerlendirme sırasında ve son 1 ay içerisinde enfeksiyöz hastalık, majör cerrahi, ciddi travma geçirmemiş olanlar ve malignite ve ciddi kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayanlar çalışmaya alındı.

Çalışmamızda RA'li hastalarda NLO ile hastalık aktivitesi ve prognoz arasında ilişki bulunmamıştır.

Tanı sırasındaki ortalama NLO ile RA'in seyrinde bakılan ve hastalık prognozu hakkında bilgi veren parametreler (DAS 28, HAQ ve deformite varlığı) arasında, çalışma sırasındaki ortalama NLO ile hastalık aktivitesi (DAS 28) arasında bir ilişki saptanmamıştır; fakat tanı sırasında DAS 28 gibi kompozit bir indeks kullanılmadığı için hastalık aktivitesi yerine en azından inflamasyon ile ilişkisini değerlendirmek için NLO'nın tanı sırasındaki ESH ve CRP ile ilişkisine bakıldığında; ortalama NLO ile ortalama CRP düzeyi arasında orta-zayıf derecede ilişki ortalama ESH düzeyi arasında ise orta-zayıf derecede ilişkiye eğilim tespit edilmiştir. Çalışma sırasındaki ortalama NLO ile ortalama ESH ve CRP arasında ise ilişki saptanmamıştır. Başlangıçtaki CRP ile ilişki ve ESH ile ilişkiye eğilim, NLO'nın inflamasyonla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışma sırasında yani tedavi sonrasında bu ilişkinin kaybolması ilaç gibi diğer faktörlerin bu oranı etkilemesi nedeniyle olabileceği düşünüldü.

NLO'nın RA'li hastalarda hastalık aktivitesi ve prognozla ilişkisinin olup olmadığının ortaya konulması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

The objective of this study was to identify the role of easily measured and cheap peripheral blood NLR (Neutrophil Lymphocyte Ratio) to indicate the disease activity and diagnosis of the disease in patients with Rheumatoid Arthritis.

The study was conducted on 43 Rheumatoid Arthritis (RA) patients who were diagnosed in rheumatology clinic in the hospital and followed up for 6 months. All of the patients were meeting the ACR criteria. The patients during the diagnosis were not using any rheumatological drugs except the analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug ones. The study during the diagnosis and evaluation included the patients who did not have any infectious disease, major operation and serious trauma and those who did not have a disease history such as malignancy and serious cardiovascular problems.

In this study, no relationship between the NLR and disease activity and prognosis was found.

There was also no relationship found between the average NLR and the parameters that were determined during the diagnosis of RA and the prognosis of the disease (DAS 28, HAQ and existence of deformity). No relationship was also available between the average NLR and disease activity (DAS 28) during this study. When the relationship between NLR and ESR and CRP was examined in order to evaluate the relationship between the disease activity and inflammation during the diagnosis instead of a composite index such as DAS 28, moderately weak relationship between NLR and CRP level was found while the tendency between NLR and the average ESR was found to be also moderately weak.

No relationship was found between the average NLR and the average ESR and CRP. The initial relationship with CRP and the tendency to a relationship with ESR is considered to be a relationship between NLR

and inflammation. The disappeared relationship while the study was conducted is considered to be effects of other factors such as use of drugs after the treatment.

Further studies are needed to find out whether or not there exists a relationship between the NLR and disease activity and prognosis in Rheumatoid Arthritis patients.



8. KAYNAKLAR

1- Cascao R, Rosario H.S, Souto-Carneiro M.M, Fonseca J.E. Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors. *Autoimmunity Reviews*, 2010; 531–5

2- Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 184: 873–8.

3- Kao SC, Pavlakis N, Harvie R, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5805–13.

4- Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 614–22.

5- An X, Ding PR, Li YH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in advanced pancreatic cancer. *Biomarkers* 2010; 15: 516–22.

6- Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15–23.

7- Azab B, Bhatt V, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann W. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Short-and Long –Term Mortality in Breast Cancer Patients. *Official Journal of the Society of Surgical Oncology* 2012; 19: 217-224

8- Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, Woodland DC 4th, Luyten EJ, Mahadev S, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2009; 250: 141–51.

9-Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:425–8.

10-Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, et al. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology* 2007;73:215–20

11-Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.

12-Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5

13-Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56

14-Tousoulis D, Antoniadou C, Koumalos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33

15-Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7

16-Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:993-6

17-Goldman, Ausiello, Una L; Cecil Medicine 23. Baskı; 2. cilt; 12, 285; 2008; 2003-13

18-Gümüşdis G: Bag Dokusu Hastalıkları: Romatoid artrit: Gümüşdis G, Doganavsargil E (eds). Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası 1999, İstanbul, sf: 269-79

- 19-Symons DP, Bankhead CR, Harrison BJ et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* 1997;40:1955-61
- 20-Albert LJ. Infection and rheumatoid arthritis: guilt by association? *J Rheumatol* 2000;27:564-6
- 21-Kouri T, Peterson J, Rhodes G et al. Antibodies to synthetic peptides from Epstein-Barr nuclear antigen-1 in sera of patients with early rheumatoid arthritis and in preillness sera. *J Rheumatol* 1990;17:1442-9
- 22-Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS et al. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:137-9
- 23-Walker DJ, Griffiths ID, Madeley R. Autoantibodies and antibodies to microorganisms in rheumatoid arthritis: comparison of histocompatible siblings. *J Rheumatol* 1987;14:426-8
- 24-Oğuz H. *Romatizmal Ağrılar Atlas Tıp Kitabevi. Konya, 1992;368-421*
- 25-Gümüşdis G: *Bag Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit*. Gümüşdis G, Doganavsargil E (eds). *Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası* 2003; sf:209-27
- 26-Ergin S. *Romatoid Artrit ve Sjogren Sendromu*. Beyazova M, Gokce Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1549-76*
- 27-Anthony S, Eugene Braunwald, Kurt J. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Rheumatoid Arthritis. 14th edn. volume:2 sf:1880-8*
- 28-Oncel S, Peker O, Goğuş F. *Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuar Bulgular*. Goksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yuce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002;422-431,436-49*
- 29-Weyand CM. *New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology* 2000, 39(suppl 1):3-8

- 30-Goronzy JJ, Zettl A, Weyand CM. T cell receptor repertoire in rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol* 1998, 17:339-63.
- 31-Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002, 29 Suppl 65:39-43.
- 32-Hale LP, Haynes BF. Pathology of rheumatoid arthritis and associated disorders. In Koopman WJ (ed). *Arthritis and allied conditions*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, 1103-27.
- 33-Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004, 43(Suppl-3):III10-III16
- 34-Dayer JM. The process of identifying and understanding cytokines: from basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheum* 2004, 18(1):31-45
- 35-Goldring SR. Bone and joint destruction in rheumatoid arthritis: what is really happening? *J Rheumatol* 2002, 29 Suppl 65:44-8
- 36-Oelzner P, Franke S, Muller A, Hein G, Stein G. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999, 38(9):841-7
- 37-Lohmander LS, Hoerrner LA, Lark MW. Metalloproteinases, tissue inhibitors and proteoglycan fragments in knee synovial fluid in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1993, 36:181-9
- 38-Jofe I, Epstein S. Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. *Semin Arthritis Rheum* 1991, 20:256-72
- 39-Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: A review. *Br J Rheumatol* 1996, 35:309-22
- 40-Woolf AD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis-the critical view point. *Br J Rheumatol* 1991, 30:82-4
- 41-Brown FE, Brown ML. Long-term results after tenosynovectomy to treat the rheumatoid hand. *J Hand Surg* 1988, 13-A(5):704-8

- 42-Abhilash J, Fionula B, Jagdeep N. Treatment of rheumatoid tenosynovitis with cytokine inhibitors. *Lancet* 2002, 360:1565-6
- 43-Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology* 2002, 41:972-80
- 44-Johnson LL, Dyer R, Hupe DJ. Matrix metalloproteinases. *Curr Opin Chem Biol* 1998, 37:466-71
- 45-Nietfeld JJ, Wilbrink B, Helle M, et al. Interleukin-1-induced interleukin-6 is required for the inhibition of proteoglycan synthesis by interleukin-1 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1990, 33(11):1695-701
- 46-Hauselmann HJ, Flechtenmacher J, Michal L, et al. The superficial layer of human articular cartilage is more susceptible to interleukin-1-induced damage than the deeper layers. *Arthritis Rheum* 1996, 39:478-88
- 47-Firestein GS. Invasive fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors. *Arthritis Rheum* 1996, 39:1781-90
- 48-Bresnihan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol* 1999, 26(3):717-9.
- 49-Burmester GR, Stuhlmuller B, Keyszer G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid arthritis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum* 1997, 40:5-18
- 50-Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012;5(2):15-20
- 51-Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24
- 52-Yıldırım R, Yazıcı Y. Early Treatment in Rheumatoid Arthritis, *READ Journal* 2012;2
- 53-Hurd ER Extraarticular manifestations of RA. *Semin Arthritis Rheum*. 1979; 8(3):151-176

- 54-Portio V, Minisola G, Porzio F. Extraarticular manifestations of RA. *Clin Ter*; 1991; 139(5-6):233-236
- 55-Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953;249:553-663.
- 56-Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Lehtinen H. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin arthritis Rheum* 1995;25:193-202
- 57-Prof. Dr. G. İliçin, Prof. Dr. K. Biberoglu, Prof. Dr. G. Süleymanlar, Temel İç Hastalıkları, Romatoid Artrit. *Ertem Matbaası* 2003;2702-13
- 58-Yavuz K S. Romatoid artrit in eklem bulguları. Hamuryudan V (ed) *Romatoid Artrit MD Yayıncılık* 2002;16-19
- 59-Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. *JAMA* 1999;2:16
- 60-Gümüşdis G: Bag Dokusu Hastalıkları: Romatolojik hastalıklarda radyoloji Üstün E. *Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası* 1999;170-4
- 61-Wisnieski JJ, Askari AD, Rheumatoid nodulosis: a relatively benign rheumatoid variant. *Arch intern Med* 1981;14:615-9
- 62-Segal R, Caspi D, Tisher M et al. Accelerated nodulosis and vasculitis during metotrexate therapy for RA. *Arthritis Rheum* 1988;31:1182-5
- 63-Combe B, Didry C, Gutierrez M et al. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during metotrexate therapy for RA. *Eur J Med*. 1993;2:153-6
- 64-Fernandes L, Sullivan S, McFarlane JG et al. Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in RA. *Ann Rheum Dis* 1979;38:501-6
- 65-Thorne C, Urowitz MB, Wanless I et al. Liver disease in Felty's syndrome. *Am J Med*. 1982;73:35-40
- 66-M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen. *Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Eric L Matteson. Third edition 2003. Volume 1;781-92*

- 67-Crisp AJ, Armstrong RD, Grahame R at al. Rheumatoid lung disease, pneumothorax and eosinophilia. *Ann Rheum Dis* 1982;41:137-40
- 68-Isomaki H, Koivisto O, Kivinity K. Splenomegaly in rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol Scand* 1971;17: 23-61
- 69-Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and RA. *Medicine* 1968;47:501-20
- 70-Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *BMJ* 1948;2:816-23
- 71-Tanoue LT. Pulmonary manifestations 38- Pedersen LM; Nordin H, Svensson B. Microalbuminuria .in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 1995;54:1891-2
- 72-Lipson SJ. Rheumatoid arthritis of cervical spine. *Clin Orthop* 1984;182: 143-9
- 73-Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in RA. *Arthritis Rheum* 1995;38:242-7
- 74-Pedersen LM; Nordin H, Svensson B. Microalbuminuria .in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 1995;54:1891-2
- 75-Titinen S, Kaarela K, Helin H at al. Amyloidosis: incidence and early risk factors in patients with RA. *Scand J Rheumatol* 1993;22:158-161
- 76-Hazenberg BP, Van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1994;8:661-90
- 77-Weyand CM, Hickok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in RA. *Ann Intern Med* 1992;117:801-6
- 78-Wisłowska M, Sypuła S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24 hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler- Rose titre and duration of disease *Clin Rheumatol* 1998;17:369-77

- 79-Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis: a controlled autopsy study and review. *Arch Intern Med*. 1969;124:714-9
- 80-Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 1992;34:57-62.
- 81-Bely M, Apathy A, Beke-Martos E. Cardiac changes in RA. *Acta Morphol Hun* 1992;40:149-186
- 82-Fuchs HA, Sargent JS: *Rheumatoid Arthritis: The Clinical Picture*. Koopman WJ (ed): *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Williams and Wilkins, 13;1997;1041-70
- 83-Çakır N. Romatoid Artrit Tanı ve Ayırıcı Tanısı. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık, Ankara 2002,38-42
- 84-Conaghan PG, Green MJ, Emery P. Established romatoid arthritis. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999;13:561-75
- 85-Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatolgy* 2000;39:124-9
- 86-Schellenkes GA, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognize by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273-81
- 87-Girbal-Neuhauser E, Durieux JJ, Arnaud M et al. The epitopes targeted by the rheumatoid arthritis associated antifilaggrin autoantibodies are posttranslationally generated on various sites of (pro)filaggrin by deimination of arginine residues. *J Immunol* 1999; 162: 585-94
- 88-Tarcsa E, Marekov LN, Mei G, et al. Protein unfolding by peptidylarginine deiminase, substrate specificity and structural relationships of the natural substrates trichohyalin and filaggrin. *J Biol Chem* 1996; 271: 30709-16
- 89-Van Jaarsveld CH, Ter Borg EJ, Jacobs JW, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti citrullinated peptide antibodies and

rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999; 17:689-97

90-Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002; 41:809-814

91-Shellenkes GA, Visser H, De Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-63

92-Kroot EJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-5

93-Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:427-30

94-Cook AD, Gray R, Ramshaw J, et al. Antibodies against the CB10 fragment of type II collagen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 477-83

95-Salvador G, Gomez A, Vinas O, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide and antikeratin antibodies in palindromic rheumatism. An abortive form of rheumatoid arthritis? *Rheumatology* 2003; 42: 972-5

96-Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, Van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patient with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 67-8

97-Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-6

98-Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the Anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 870-4

- 99-Ertenli İ. (ed). *Prospect Tıp Dergisi*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;5:3
- 100-ACR; Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis *Rheum* 1988;31:315-24
- 101-American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(2):328-46
- 102-Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. 1968-77
- 103-Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG editor. *Basic & Clinical Pharmacology* New York: McGraw Hill; 2004;576-603
- 104-Update American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
- 105-Kirvan J. The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1995;333:142-6
- 106-Lim K, Kirwan JR. Do corticosteroids have a disease-modifying role in rheumatoid arthritis? *Therapy of systemic rheumatic disorders*. New York: Marcel Dekker; 1998:277-88
- 107-Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, Van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanism involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:277-92
- 108-Roins CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995;50:137-56

- 109-Lakhanpal S, Luthra HS. P-Penisilamine in Felty's syndrome. *J Rheumatol* 1985;12:703-6
- 110-Conagan PG, Brooks P: Disease modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and D-Penisilamin. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:167-73
- 111-Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences) 2010;74-84
- 112-Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24
- 113-Çalgüneri M. Romatoid Artrit. İn: Yasavul Ü Editör. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı Ankara: Prestij Basımevi; 2003;1477-95
- 114-Ritchie DM, Boyle JA, Mc Innes JM. Clinical studies with an articular index for the assesment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 147: 1968;393-406
- 115-Lansbury J. Report of a three year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1: 1958. 505-522
- 116-Deandrade JR, Casagrande PA. Cooperating Clinics Commite of the American Rheumatism Association: a seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 8: 1965;302-34
- 117-Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis: correlation with the acut phase response. *Arthritis Rheum* 1987;618-23
- 118-Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, Pincus TA. Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 32 (5): 1989;531-7
- 119-Steinbrocker O, Traeger CH, Battenman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 140:1949;659-82

- 120-Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35 (5):1992;498-502
- 121-Semle EL. Rheumatoid Arthritis: New Approaches for Its Evaluation and Management. *Arch Phys Med Rehabil* 76:1995; 190-201
- 122-Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* (suppl 44) 23:1996,23-30
- 123-Pepys MB. Rheumatoid arthritis: The role of acute phase proteins. *Br J Rheumatol* 32 (suppl 3):1993; 1-2
- 124-Emery P, Luqomani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 32 (suppl 3):1993; 3-8
- 125-Kellgren JH, Lawrence CS. Radiologic assesment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 16:1957, 485-93
- 126-Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standart reference films. *Acta Radiol* 18:1977;481-91
- 127-Sharp JT. Radiologic assesment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 32(2):1989; 221-9
- 128-Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 49:1990;916-20
- 129-Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The American Colloge of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 36(6):1993; 729-738,
- 130-Conference on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials, Maastricth, The Netherlands, April 29-May 3, 1992. *J Rheumatol* 20(3):1993,525-91
- 131-Quality Of Life Instruments Database. Eripim:<http://www.qolid.org>.

132-Bellamy N. *Principles of outcome assessment*. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Toronto: Mosby, 2003:21-30

133-van Riel PLCM, van Gestel AM, Welsing PMJ. *Evaluation and outcome of the patient with established rheumatoid arthritis*. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Toronto: Mosby, 2003:893-905.

134-Ware JE Jr, Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. *Med Care* 1992; 30 (6):473-83

135-Ware JE Jr, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. *Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study*. *Med Care* 1995; 33 (4 Suppl):AS 264-79

136-Küçükdeveci A, Şahin H, Ataman Ş, Griffiths B, Tennant A. *Issue in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire*. *Arthritis & Rheum* 2004;51:14-19

137-Gençay Can A, Günendi Z. *Prognostic Factors in Rheumatoid Arthritis*. *Rheumatism* 2008; 23: 60-2 of rheumatoid arthritis. *Clinic Chest Med*. 1998;19:667-85.

138-Balkwill F, Mantovani A. *Inflammation and cancer: back to Virchow*. *Lancet*. 2001;357:539-45

139-Shau HY, Kim A. *Suppression of lymphokine-activated killer induction by neutrophils*. *J Immunol* 1988;141:4395-402

140-Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, Eisenberger M, Pili R, Hammers H, Carducci M. *The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival, and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma*. *European Journal of Cancer* 48 2012;202-8

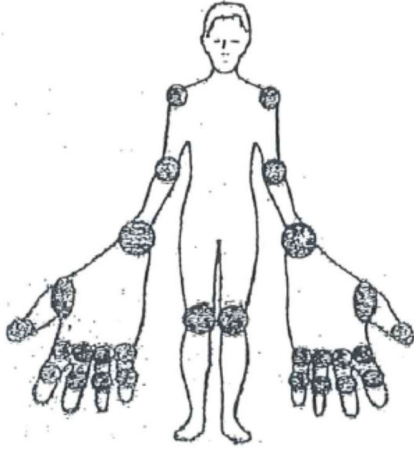
- 141-Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5
- 142-Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9
- 143-Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophillymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4
- 144-Dallman PR. Blood and blood-forming tissues. In: Rudolph AM,ed. *Rudolph's pediatrics*. 16th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977,1178.
- 145-Daniel RH. Examination of the blood. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williamshematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Inc:2006;12.
- 146-Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
- 147-Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-76.
- 148-O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869-75.
- 149-Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14

Ek-1:DAS28

AĞRI

Ağrısı Yok Şiddetli Ağrı

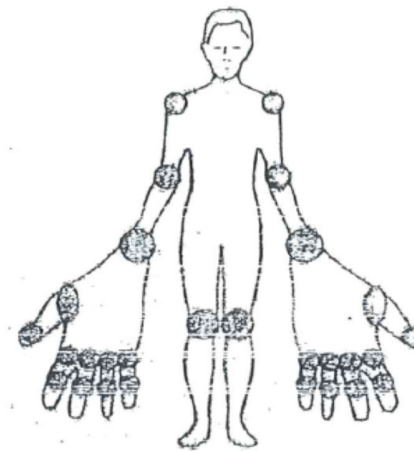
Şiş Eklemler



Toplam

--	--

Hassas Eklemler



Toplam

--	--

SEDİM:

CRP:

Hastalık Aktivitesinin Global Değerlendirmesi (HASTA)=

Aktif Değil Çok Aktif

Hastalık Aktivitesinin Global Değerlenmesi (DOKTOR)(1-5)=

- 1= Asemptomatik
- 2=Hafif
- 3=Orta
- 4=İleri derece aktif
- 5=Çok ileri derece aktif

Ek-2: HAQ Soru formu

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

Hiç Zorlanmadan

Biraz Zor Çok Zor Yapamıyorum

GİYİNME/ GENEL BAKIM

0

1 2 3

1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek

2-Saç yıkamak

OTURUP/ KALKMA

3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma

4-Yatağa yatıp kalkmak

YEMEK YEME

5-Bıçakla et kesmek

6-Dolu bir bardağı ağza götürmek

7-Açılmamış kordon bir süt kutusunu açmak

YÜRÜYÜŞ

8-Düz yolda yürümek

9-Beş basamak çıkıp, inmek

HİJYEN

10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?

- 11-Banyo yapabiliyor mu?
12-Tuvalet gidebiliyor mu?

UZANMA

- 13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?
14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?

KAVRAMA

- 15-Araba kapılarını açabiliyor mu?
16-daha önce açılmamış bir kavanoz Kapağını açabiliyor mu?
17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?

DİĞER AKTİVİTELER

- 18-Evin dışındaki işleri, örneğin Alışveriş yapabiliyor mu?
19-Arabaya binip, inebiliyor mu?
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu? Ufak tefek bahçe işleri gibi işler yapabiliyor mu?

TOTAL= TOTAL/20