



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ROMATOİD ARTRİT ÖN TANILI HASTALARDA EKLEM SİNOVYAL SIVISININ MİKROBİYOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ

Fizyoterapist Hakan AYDIN
FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gülhan BORA

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ROMATOİD ARTRİT ÖN TANILI HASTALARDA EKLEM
SİNOVYAL SIVISININ MİKROBİYOLOJİK AÇIDAN
İNCELENMESİ**

Fizyoterapist Hakan AYDIN
FARMASÖTİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
(TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ


DANIŞMAN
Doç. Dr. Gülhan BORA


VAN-2019

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Bilimleri - Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Hakan AYDIN tarafından hazırlanan “*Romatoid Artrit Ön Tanılı Hastalarda Eklem Sinovyal Sıvısının Mikrobiyolojik Açıdan İncelenmesi*” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/~~OY ÇOKLUĞU~~ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 22/02/2019


Doç. Dr. Hanifi KÖRKOCA
Muş Alparslan Üniversitesi
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Gülhan BORA (Danışman)
Van Yüzüncü yıl Üniversitesi
Jüri Üyesi


Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL
Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.


Prof. Dr. Semiha DEDE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Romatoid Artrit Ön Tanılı Hastalarda Eklem Sinovyal Sıvısının Mikrobiyolojik Açıdan İncelenmesi*” başlıklı tezimin; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Fzt. Hakan AYDIN

Tarih: 22.02.2019

İmza:



TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince, bilgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen, yol göstericiliğiyle çok faydalı olan tez danışmanım, kıymetli hocam Doç. Dr. Gülhan BORA ‘ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam süresince, çalışmanın en iyi şekilde tamamlanması için yol gösteren ve çok emek veren kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ömer AKGÜL ‘e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmam süresince, bilgi, emek ve iyi niyetini esirgemeyen kıymetli hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ata GÖKALP’e teşekkürlerimi sunarım. Her zaman yanımda olan eşim ve sevimliliği ile enerji kaynağım olan 15 aylık kızım Elif Ela’ya, babam, annem ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

HAKAN AYDIN

ÖZET

Aydın H, Romatoid Artrit Ön Tanılı Hastalarda Eklem Sinovyal Sıvısının Mikrobiyolojik Açıdan İncelenmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019.

Romatoid Artrit (RA) etyolojisi belli olmayan, temelde eklemlerde etki göstererek şekil bozukluklarına sebep olabilen; enflamatuvar, kronik ve multisistemik bir hastalıktır. Eklem tutulumu dışında patolojik bulguların, romatoid nodüllerin, göz komplikasyonlarının, laboratuvar bulgularının, akciğer bulgularının ve radyolojik bulguların da görüldüğü bilinmektedir. Araştırmamızda RA etyolojisinde etkili olabilecek ve sinovyal sıvıda bulunabilecek mikroorganizmaların rolünü ve septik artrit ile RA hastalığı arasında bağlantı olup olmadığını belirlemek için RA ön tanılı ve diz ekleminde akut ödem bulunan 139 (65K, 74E) hastanın eklem sinovyal sıvıları artrosentez yöntemiyle alındı. Örneklerin mikrobiyolojik açıdan incelenmek üzere kanlı agara, EMB (Eozin Methylen Blue) agara ve Mac-Conkey agara ekimini yaptık. Uygun koşullarda inkubasyona bıraktık ve üreme olan kültürlerde koloni morfolojisini, gram boyama, oksidaz-katalaz testlerini yaparak değerlendirdik. 5 kadın ve 7 erkek hastanın örneklerinde bakteri izole ettik. Elde edilen verileri pozitif sonuç sayısı-cinsiyet, bakteri türü-cinsiyet, bakteri türü-yaş grupları ve bakteri türü – antibiyotik duyarlılıkları olmak üzere 4 farklı kategoride değerlendirdik ve istatistik analizini yaptık. RA hastalarında sinovyal sıvıda bakteri izole edilebildiğini ancak bakteri ve cinsiyet arasında ilişki olmadığını gördük. İzole edilen bakteri türü ve sayısı ile cinsiyet ve yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık göremedik. Ancak diğer enfeksiyöz ajanlara göre *S. aureus* karşımıza daha çok çıktı. Buna ek olarak bakteri türleri ve antibiyotik duyarlılık-dirençlilik arasında da anlamlı bir farklılık elde edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyoloji, Romatoid Artrit, *S. aureus*, Septik artrit

ABSTRACT

Aydın H, Microbiological Examination of Joint Synovial Fluid in Patients with Rheumatoid Arthritis Pre-diagnosis, Van Yuzuncu Yil University, Health Sciences Institute, Faculty of Pharmacy, Basic Pharmacy Sciences, Department of Pharmaceutical Microbiology, Master's Thesis, Van, 2019.

Rheumatoid Arthritis (RA) is an inflammatory, chronic and multisystemic disease that can cause deformities by acting mainly in the joints. It has an unknown etiology. In addition to joint involvement pathological findings, rheumatoid nodules, eye complications, laboratory findings, respiratory system complications and radiological findings can be seen. In our study, we wanted to determine the role of microorganisms which may exist in synovial fluid and be effective in the etiology of RA. And also, we wanted to know whether there is a connection between septic arthritis and RA disease. For this purpose, joint synovial fluids of 139 (65 women, 74 men) patients with RA pre-diagnosis who has acute edema of the knee joint were obtained by arthrocentesis. For the microbiological examination of the samples, we prepared the blood agar, EMB (Eosin Metylen Blue) agar and Mc-Conket agar. We incubated under favorable conditions and evaluated colony morphology in cultures with reproduction, gram staining and oxidase-catalase tests. After isolating bacteria in 5 female and 7 male patients. We evaluated the data in 4 different categories including positive results-gender, bacterial species-gender, bacterial species-age groups and bacterial species-antibiotic susceptibility. And then, we performed statistical analysis. In RA patients, we found that bacteria could be isolated in synovial fluid but there was no relationship between bacteria and gender. We didn't find any significant difference between the types and number of isolated bacteria and gender-age groups. But according to other infectious agents, *S.aureus* appeared more. In addition, there was no significant difference between bacterial species and antibiotic susceptibility-resistance.

Keywords: Microbiology, Rheumatoid Arthritis, *S. aureus*, Septic arthritis

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Romatoid Artrit'in Tarihçesi.....	2
2.2. Romatoid Artrit'in Etiyolojisi	3
2.2.1. Kalıtsal (genetik) faktörler	4
2.2.2. Enfeksiyöz ajanlar	4
2.2.3. Hormonal faktörler.....	8
2.2.4. İmmün sistem	9
2.2.5. RA'da eklem etkileniminin patogenezi.....	11
2.3. RA'da Tanı ve Klinik.....	23
2.3.1. RA'da eklem bulguları	26
2.3.2. RA'da ekstra-artiküler bulgular	27
2.3.3. RA'da laboratuvar bulguları	31
2.3.4. RA'da radyolojik bulgular	32
2.4. Yaklaşım ve Tedavi.....	35
2.4.1. Medikal tedavi.....	35
2.4.2. Fizyoterapi ve rehabilitasyon	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38

4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	52
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	62
EKLER.....	63
Ek 1. Etik Kurul Raporu.....	63
Ek 2. Tez Orjinallik Raporu	65



SİMGELER VE KISALTMALAR

RA	: Romatoid Artrit
HLA	: Human Leukocyte Antigen
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
HSP	: Bakteriyel Isı Şoku Proteini
EBV	: <i>Ebstein-Barr</i> virüsü
<i>H.pylori</i>	: Helicobakter Pylori
RF	: Romatoid Faktör
ASH	: Antijen Sunan Hücreler
IL-1	: İnterlökin-1
MMP	: Metalloproteinazlar
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
UDPGD	: Uridin Difosfoglukoz Dehidrogenaz
PTH	: Parathormon
RANKL	: Reseptör-Aktivatör Nükleer Faktör-B Ligand
M-CSF	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
GYA	: Günlük Yaşam Aktiviteleri
NO	: Nitrik Oksit
PGE-2	: Prostaglandin E2
ARA	: American Rheumatism Association
MCP	: Metacarpophalangeal eklem
PIP	: Proksimal Interphalangeal eklem
MTP	: Metatarsophalangeal eklem
CRP	: C Reaktif Protein
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
DMARD	: Disease Modifying Antirheumatic Drugs
MTX	: Metotreksatlar
EHA	: Eklem Hareket Açıklığı
TENS	: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
EMB	: Eozin Methylen Blue

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. 1482-1485 yıllarında Sandro Boticelli'nin 'bir gencin portresi' çalışmasında RA belirtileri	3
Şekil 2. T hücre ile antijen sunan hücre arasındaki ilişki	10
Şekil 3. T hücresi ve RA arasındaki ilişki	10
Şekil 4. Sinovyum katmanları	12
Şekil 5. Normal sinovyumun histolojik görünümü	13
Şekil 6. Romatoid sinovyumun histopatolojik görünümü	14
Şekil 7. RA'da diz ekleminde femoral kondillere invaze olmuş pannus	14
Şekil 8. IL-1 ve TNF- α 'nın romatoid artrit patogenezindeki rolü	15
Şekil 9. RA'da kemik kaybı mekanizması	18
Şekil 10. RA'da romatoid nodüller ve tendon-bağ patolojisi	20
Şekil 11. RA'da T lenfosit ile kırıldak yıkımı arasındaki ilişki	21
Şekil 12. Kollajenin 3'lü heliks yapısı	22
Şekil 13. RA'da görülen düğme iliği deformitesi	24
Şekil 14. RA'da görülen kuğu boynu deformitesi	25
Şekil 15. RA'da görülen ulnar deviasyon	25
Şekil 16. Brown Sendromu	29
Şekil 17. RA hastalarında görülebilen pulmoner nodül ve efüzyon	30
Şekil 18. RA'da görülen sistemik tutulumlar	31
Şekil 19. RA'da kalça ekleminde görülen radyolojik değişiklikler	34
Şekil 20. RA'da görülen atlanto-aksiyel eklem subluksasyonu	34
Şekil 21. RA hastalarında bakteri izole edilen örnek oranları ve cinsiyete göre dağılımları	42
Şekil 22. RA hastalarında izole edilen bakteri türleri ve cinsiyete göre dağılımları	45
Şekil 23. RA hastalarında izole edilen bakteri türleri ve yaş gruplarına göre dağılımları	48
Şekil 24. RA hastalarında izole edilen bakteri türlerinin antibiyotik duyarlılıkları	51

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Osteoblast ve osteoklastların genel özellikleri.....	16
Tablo 2. RA için ARA kriterleri	23
Tablo 3. RA hastalarında bakteri izole edilen örnek oranları ve cinsiyete göre dağılımları.....	40
Tablo 4. Tablo 3'teki bulguların SPSS vaka değerlendirmesi.....	40
Tablo 5. Tablo 3'teki bulguların SPSS Crosstab sonuçları	41
Tablo 6. Tablo 3'teki bulguların SPSS Ki-Kare analiz sonuçları.....	41
Tablo 7. RA hastalarında izole edilen bakterileri türleri ve cinsiyete göre dağılımları .	43
Tablo 8. Tablo 7'deki bulguların SPSS vaka değerlendirmesi	43
Tablo 9. Tablo 7'deki bulguların SPSS Crosstab sonuçları.....	44
Tablo 10. Tablo 7'deki bulguların SPSS Ki-Kare analiz sonuçları	45
Tablo 11. RA hastalarında izole edilen bakterilerin yaş gruplarına göre dağılımı	46
Tablo 12. Tablo 11'deki bulguların SPSS vaka değerlendirmesi	46
Tablo 13. Tablo 11'deki bulguların SPSS Crosstab sonuçları.....	47
Tablo 14. Tablo 11'deki bulguların SPSS Ki-Kare analiz sonuçları	48
Tablo 15. RA hastalarında izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları	49
Tablo 16. Tablo 15'te sayılarla ifade edilen antibiyotikler	49
Tablo 17. Tablo 15'teki bulguların SPSS vaka değerlendirmesi	50
Tablo 18. Tablo 15'teki bulguların SPSS Crosstab sonuçları.....	50
Tablo 19. Tablo 15'teki bulguların SPSS Ki-Kare analiz sonuçları	51

1. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) etyolojisi belli olmayan, temelde eklemlerde etki göstererek şekil bozukluklarına sebep olabilen; enflamatuvar, kronik ve multisistemik bir hastalıktır. Multisistemik bir hastalık olarak adlandırılmasının sebebi vücutta eklem bölgeleri dışında da tutulum gösterebilmesidir. Hastalık, tutulum gösterdiği eklem sinovyal sıvısında proliferasyon ve enflamasyona alt yapı oluşturarak başlar ve zaman içerisinde sinovyal dokularda pannus formasyonu oluşturur. Eroziv etkiye sahip olan pannus öncelikle sinovyal sıvıdan kıkırdak ve kemik dokulara migrasyon gösterir, daha da ilerleyen dönemlerde periartriküler dokuları da (bağlar, kaslar, tendonlar, vb.) yıkıma uğratarak sonuçta eklemlerde tahribata yol açar. RA kronik bir hastalıktır ancak alevlenme dönemlerinde gösterdiği akut etkilerden dolayı remisyon dönemiyle alevlenme döneminde farklı etkiler oluşturmakta ve tedavisi de buna göre değişkenlik gösterebilmektedir.

Etyolojisi kesin olarak belli olmayan RA hastalık grupları içerisinde otoimmün hastalıklar arasında değerlendirilmektedir. Genetik yatkınlık, enfeksiyöz ajanlar, hormonal faktörler, immün sistem, cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, alkol kullanımı, yaşam tarzı ve çevresel faktörler RA mekanizmasında farklı derecelerde yer edinmiş etkenler olarak karşımıza çıkmaktadır.

RA dünyada bütün ırklarda görülür ve kadınlarda görülme olasılığı daha yüksektir. Kadınlarda RA görülme oranı erkeklere göre 3 kat daha fazladır. RA'nın en sık görüldüğü yaş aralığı 30-50 olarak bilinmektedir. Farklı popülasyonlarda binde 5 ile %1 arasında prevalansa sahiptir (Keşkek, 2004). RA sonucunda farklı dokularda oluşan primer veya sekonder etkilenim sonucunda kalp krizi ve stroke (inme) gibi çok ciddi tablolar komplikasyon olarak görülebilmektedir. Bunun dışında günlük yaşam aktivitelerinde ciddi kısıtlamalara sebep olur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit'in Tarihçesi

Amerika yerlilerinin vücutlarında 3000 yıl önce RA ile benzer değişikliklerin bulunması hastalığın çok eski çağlarda var olduğunu göstermektedir (Storey ve ark., 1994). RA isminin ilk olarak 1858'de kalıtsal metabolik hastalıklar açısından önemli keşiflerde bulunan İngiliz hekim Archibal Garrod ve oğlu Alfred tarafından kullanıldığı bilinmektedir (Rolleston ve Bart, 1925). Ancak bu tanımlama o dönemde poliartriküler osteoartrit ile birlikte enflamatuvar poliartriti de içermekteydi (Tekin, 2007). Sadece enflamatuvar poliartriti içeren tanımlamaysa 1922'de yapılırken, 1972 ve 1987 yıllarında bu kapsamdan çıkarılan seronegatif artritlerden sonra tanımlama daha da spesifik hale getirilmiştir (Arnett ve ark., 1988).

RA'ya ülkemizde ve Avrupa'da 15. yüzyıldan sonra rastlanmaya başlanmıştır. Bu bölgelerde RA ile ilgili ilk bilgilere, dönemin ünlü ressamlarının tablolarından ulaşılabilmektedir. Özellikle Boticelli ve Da Vinci bu ressamlar arasındadır (Şekil 1). Bu dönem, 16.yüzyılın başlarında Amerika'nın keşfedildiği döneme denk gelmektedir. RA bu döneme kadar Avrupa'da çok görülmemişken Amerika'nın keşfiyle birlikte Amerika'dan Avrupa'ya bazı enfeksiyonların taşınmasıyla veya Avrupa'nın bu vesileyle tütünle tanışmasıyla hastalığın genetik olarak yatkınlığı bulunan bireylerde tetiklendiği görüşü desteklenmiştir: Sanayileşmenin yoğun olduğu ülkelerde RA'nın daha ağır progresyon göstermesi ve alevlenme dönemlerinin hem daha çok tekrarlanması hem de daha ağır seyrettiği görüldüğünden sanayileşmenin de RA etyolojisinde dolaylı olarak rolü olabileceğini düşündürmektedir (Anonim 1, 2019).



Şekil 1. 1482-1485 yıllarında Sandro Botticelli'nin 'bir gencin portresi' çalışmasında RA belirtileri (Anonymous 2)

2.2. Romatoid Artrit'in Etyolojisi

RA etyolojisi henüz kesin olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. RA etyolojisinde birlikte veya tek başına rol oynayan birçok mekanizma vardır (Özsoy ve ark., 2006). Risk faktörlerine bakılacak olursa çevresel ve genetik faktörlerin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. RA etyolojisinde sigara kullanımı çevresel faktör olarak kanıtlanabilmiş tek etkidir (Criswell ve ark., 2002).

Genel olarak RA'da artrit oluşumunun başlangıç uyarısını (artritojenik uyarı) genetik olmayan faktörler tetiklerken; genetik faktörler ise hastalığın progresyonunun nasıl ilerleyeceğini, eroziv etkinin ne kadar oluşacağını, alevlenme dönemlerinin ne sıklıkla ve ne kadar ağır seyredeceğini, remisyon dönemlerindeki etkilenim miktarının ne kadar olacağına kadar geniş bir belirleyici rol üstlenmektedir.

Hastalık kendiliğinden sınırlı, eroziv veya kronik olabilir. RA'da genetik faktörler %15'lik etki oluştururken, genetik olmayan faktörlerin ise %85'lik bir etki oranına sahip olduğu düşünülmektedir (Huizinga, 2003).

2.2.1. Kalıtsal (genetik) faktörler

RA'da genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Birinci derece akrabalarda RA bulunma ihtimalinin 16 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.

6.kromozomda bulunan HLA (Human Leukocyte Antigen) genlerinin RA'da etkili genetik altyapıyı oluşturduğu ve birden fazla genin kombine şekilde RA'yı tetiklediği düşünülmektedir. HLA sistemi, immün sistemde T hücrelerine antijen sunulmasına ve böylelikle hücrelerin aktif hale getirilmesinde etkilidirler. Ayrıca timusta olgunlaşmamış T hücrelerinin seleksiyonunda da etkilidir.

RA ve HLA-DR arasında genetik olarak bağlantılı olduğu 1978 tarihli bir çalışmada tespit edilmiştir (Stastny, 1978). Çalışma sonucunda HLA-DR4 geninin yoğun olarak var olduğu etnik topluluklar için RA oluşma riskinin 3-6 kat daha fazla olduğu da belirtilmektedir.

Ancak yeni çalışmalarda RA ve HLA arasındaki bağlantının hastalığın daha çok kronikleşme eğilimi ve şiddeti üzerinde etkili olduğunu; hastalığın gelişimi veya sinovit oluşumuna yatkınlığıyla daha az ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin HLA DR-1 geninin aktif olduğu kişilerde RA'nın ciddi bir formu olarak bilinen Felty's sendromu oluşma riski daha da yükselecektir (Siman ve Pearson, 2002).

DR-4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda ise DR-1, DR-6 ve DR-10 genleri incelenmiş ve RA oluşumunda riski arttırdığı görülmüştür.

2.2.2. Enfeksiyöz ajanlar

Romatoid artritte iki hipotez olası mikrobiyal patogenezi açıklamak için ortaya konulmuştur.

Birinci hipoteze göre enfeksiyöz organizma erken dönem RA hastalarında ortaya çıkıp daha sonra immün sistem tarafından ortadan kaldırmaktadır. Ancak bir kez uyarıldıktan sonra artan immün sistem cevabı sonucunda intraartiküler olarak bulunan kendi antijenlerine otoimmün yanıt oluşturmaktadır.

İkinci hipoteze göre de uzun süren intraartiküler enfeksiyon doku hasarıyla sonuçlanabilen kronik enflamasyona sebep olabilmektedir.

Romatoid artrit etyolojisinde enfeksiyöz ajanların önemli bir yeri olduğu fikri uzun süre incelenmiş ancak epidemiyolojik çalışmalar sonucu enfeksiyonların RA gelişiminde majör bir rolü gösterilememiştir (Inman, 1991). Ancak sinovyal dokulardaki bakteriyel DNA'nın saptanmasını sağlayan PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) teknikleriyle RA'lı hastaların sinovyal sıvılarında başlıca deri ve mukozal orijinli olmak üzere yüksek oranda bakteriyel genetik materyallerin bulunduğu belirlenmiştir (Van Der Heijde ve ark., 1998).

Rubella, sitomegalovirüs ve hepatit B

Hepatit B, Rubella ve sitomegalovirüs gibi viral enfeksiyonlar başlangıç aşamalarında RA benzeri poliartriküler ve simetrik artrite sebep olmakta ancak kronikleşme görülmemektedir.

Piyojenik bakteriler ve mikoplazmalar

Piyojenik bakterilerin RA etyolojisinde rolü yoktur. Ayrıca mikoplazmalar olası bir etken olarak düşünülmesine karşın bu mikroorganizmaları belirlemek üzere yapılan DNA çalışmaları negatif sonuç vermiş ve RA etyolojisinde bu organizmaların etkin olduğuna dair herhangi bir bilgiye ulaşılamamıştır (Hoffman ve ark., 1997).

Borrelia burgdorferi

Kenelerin insan derisine tutunması sonucu LYME hastalığı gelişebilir. *Borrelia burgdorferi* isimli bakterinin kene yapışması sonucunda bulaşmasıyla ortaya çıkar ve multisistemik etki oluşturabilir. LYME hastalığı sinoviti farklı evrelerinde eklemler, deri, kalp ve sinir sistemi gibi farklı dokuları etkileyebilen, değişik bulgu ve belirtilere

sahip olabilen, RA sinovitine histopatolojik olarak çok benzeyen bir hastalıktır. LYME hastalığında HLA DR-2 dominant görülmektedir. Fakat HLA DR-2 geninin RA oluşumunu engellediği düşünülmektedir (Dünder, 2018).

E.coli (Escherichia coli)

E.coli DnaJ proteini bir bakteriyel ısı şoku proteindir (HSP). HSP kronik artrit ve bağırsak enfeksiyonu gelişimini inceleyen araştırmalarda genel olarak incelenir. RA'lı hastaların sinovyumundaki T hücrelerinde HSP'ye karşı artmış proliferatif yanıt olduğu ve bu yöndeki eğilim artışında da moleküler benzerliğin etkin olduğu söylenmiştir. (Dünder, 2018)

HSP strese yanıt olarak hücreler tarafından sentezlenir. *Mikobakterium tüberkülozis*'in bazı HSP'leri ile insanların HSP'leri arasında %65'lik bir benzerlik oranı vardır. RA'lı hastaların mikobakteriyel HSP'lerine karşı özellikle sinovyumdaki antikor düzeyinde artış gözlenmiştir. (Dünder, 2018)

Ebstein-Barr virüsü (EBV)

Ebstein-Barr virüsü (EBV), B-lenfositlerin aktivatörleri arasındadır ve poliklonal bir aktivatördür. RA patogeneğinde EBV'nin dolaylı olarak etkisi olduğu düşünülmüştür. Bunun üzerine yapılan çalışmada RA hastalarından boğaz çalkalama suyu alınmış ve bu örneklerde yapılan çalışmalar sonucunda yüksek oranda EBV ile karşılaşmıştır. Ayrıca kontrol hastaları ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada RA hastalarının kan örneklerinde EBV tarafından enfekte edilmiş yoğun miktarda B-lenfosit, EBV antijenlerine karşı gelişim gösteren çok sayıda antikor ve normal dışı EBV spesifik sitotoksik T hücre yanıtı gözlemlenmiştir (Deeper ve Zvaifer, 1981).

RA hastalarında EBV ile enfekte B hücrelerinin T-hücreleri tarafından temizlenmesinde problem olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada RA hastalarında PCR ile yapılan gerçek zamanlı periferik kan incelemesinde artmış EBV yükü dikkat çekmiştir (Balandraud ve ark., 2003).

Helicobacter pylori (H. pylori)

İtalya, Japonya ve Türkiye’de gerçekleştirilen çalışmalarda RA tanısı konulan hastalarda *Helicobacter pylori (H.pylori)* varlığı incelenmiş ve çalışma yapılan hastaların büyük çoğunluğunda herhangi bir gastrointestinal yakınma öyküsü olmamasına rağmen *H. pylori* varlığı saptanmıştır. Böylece RA ve *H. pylori* arasında direk veya indirek olarak bir bağlantı olup olmadığı sorusunu akıllara getirmiştir (Keşkek, 2004).

Parvovirüsler

RA hastalarının sinovyal sıvılarında Parvovirüsler ile benzer fiziksel özellikler gösteren partiküller gözlenmiştir. Yapılan çalışmaların bir kısmında erken RA saptanan hastalarda, serum anti-parvovirüs B19 seviyelerinin normalden yüksek olduğu ve semptomların başlangıcından 8 ay sonraya kadar bu yüksek seviyede kaldığı belirlenmiştir. PCR ile RA hastalarının sinovyal sıvılarında yapılan incelemelerde %75 oranında B19 genleri gözlemlenmiştir (Cohen ve ark., 1986).

Ancak RA hastalığının erken dönemindeki 65 hasta ile yapılan başka bir çalışmada sinovyum ve serumdan hücreler izole edilmiş, ayrıca sinovyal sıvıda PCR çalışması yapılmış ve B19’a karşı antikolar enzim immunoassay tekniği ile araştırılmıştır. Çalışma sonucunda bu hastalarda parvoviral DNA varlığına dair herhangi bir kanıt elde edilememiştir. Bu nedenle RA hastalığında parvovirüslerin etkinliği konusunda aydınlatılmış bir durum söz konusu değildir (Nikkari, 1994).

Streptokoklar

Grup A β hemolitik *Streptococcus* veya *Streptococcus pyogenes* adı verilen bakterilerin yol açtığı boğaz enfeksiyonuna karşı anormal bağışıklık cevabının sonucunda romatizmal ateş görülmesi RA etyolojisinde streptokokların rolünü düşündürmüştür.

Lentivirüsler

Lentivirüsler koyun ve keçilerde artrit oluşturarak deformiteye sebep olabilmektedirler ve retrovirüslerin alt familyası grubundadırlar.

Lentivirüsler tarafından oluşan enfeksiyonun patogenezi incelendiğinde virüsle enfekte monositlerin eklem sinovyal sıvısına migrasyonu ve burada sitokin üretimi sonucunda lenfosit birikimiyle artrit oluşumu vardır. Monositlerin içerisine saklanan bu virüs bu nedenle saptanamadan başka bölgelere transfer olabilir. Lentiviral enfeksiyon devamlılık ve yayılımını kısıtlanmış ekspresyon mekanizması ile açıklamak mümkündür (Lechner, 1997).

Sonuç olarak genetik duyarlılığı olan kişilerde virüsler tetikleyici olabilmektedir. Ancak bunun gerçekleşebilmesi için etki edecek virüsün, lentivirüslere benzer şekilde hücre içerisinde ekspresyonu olabilen ve organizmadaki bütün savunma mekanizmalarından bu yolla etkili bir şekilde saklanabilecek özelliklere sahip olma gerekliliği vardır.

Başlangıçta belirttiğimiz 2 hipotez ve bu hipotezler ışığında yapılan çalışmaların sonuçlarını değerlendirdiğimizde elde ettiğimiz bilgiler RA hakkında çok kompleks mekanizmaların devrede olabileceğini ve sadece bir etken veya sebebe bağlanamayacağını şu an için açık bir şekilde göstermektedir.

Bununla birlikte RA'nın günümüzdeki klasik yöntemlerle belirlenemeyecek kadar kronik ve yavaş bir bakteriyel enfeksiyon olabileceği hipotezi de öne sürülmüştür. Sinovyal sıvıda CD4 T lenfositlerin yoğun olduğu mononükleer hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik göstergeler de bu hipotezi desteklemektedir (Keşkek, 2004).

2.2.3. Hormonal faktörler

RA'nın bayanlarda daha fazla görülmesi, gebelikte remisyona girerek gebelik sonrasında %90 nüksetmesi, post-menopozal ve pre-menopozal dönemlerde seyir ve sıklıklarının farklı olması, erkeklerde bayanlara göre daha az görülmesi gibi belirteçler hastalık üzerinde hormonal etkinin olduğuna güçlü bir şekilde işaret etmektedir (Gümüşiş, 2003).

Oral yolla alınan kontraseptiflerin ve gebeliğin RA gelişiminde profilaktik etkisi vardır (Spector TD, 1990). Hastalığın başlangıç dönemlerini incelemiş ve gebelik esnasında RA'nın başlama insidansında düşme, doğum sonrasında ise 3 aylık dönemde bu insidanda artma tespit etmişlerdir (Silman, 1992). Bu bulgulara göre RA

hastalarında gebelik döneminde semptomlarda azalma ve baskılanma ile birlikte doğum sonrasında semptomlarda artış olduğu görülmektedir (Persellin, 1976).

Duyarlı kişilerde birinci gebelikten sonra artan risk, hormonal değişikliklerle veya fetüsün paternal HLA antijenleriyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (Silman, 1992). Ayrıca emzirme döneminde artan prolaktin hormonunun etkisiyle de bu riskin artışı açıklanmaktadır (Olsen, 2002). Bu durumun pro-enflamatuar özellikteki prolaktin hormonunun artmış seviyesine veya prolaktin duyarlılığının artarak bu hormona yanıtın da artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (Brennan ve Silman, 1994).

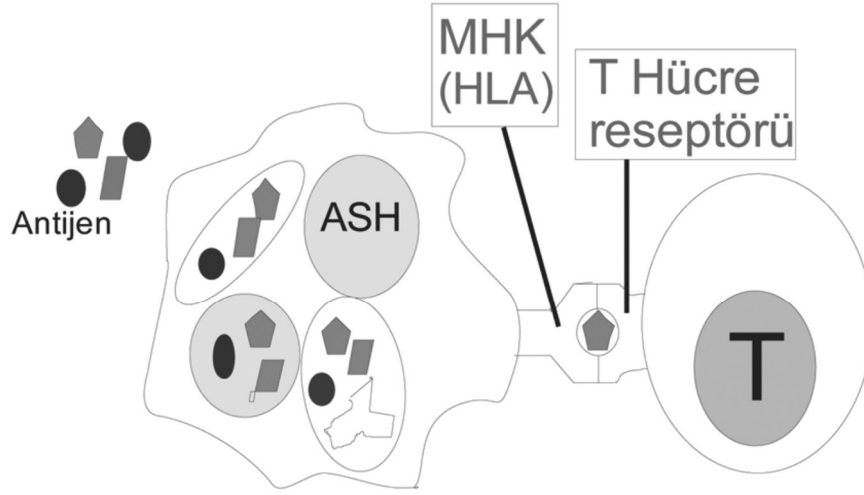
Çocuk sahibi olmamak ta RA için risk faktörüdür (Spector, 1990). Oral kontraseptif kullanmayan ve nulliparitesi (çocuk sahibi olmayan) olan kadınların, oral kontraseptif kullanan ve doğum yapmış kadınlara göre RA için 4 kat daha fazla risk taşıdıkları belirlenmiştir. Bundan dolayı östrojen ihtiva eden oral kontraseptifler RA başlangıcını ya da seyrini etkilemektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak östrojen hormonunun RA hastalığının patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (Olsen, 2002).

2.2.4. İmmün sistem

RA'lı hastaların sinovyal sıvılarındaki lenfositik infiltrasyon, poliklonal lenfositik aktivasyonlar ve dolaşım sisteminde bulunan romatoid faktör (RF) antikorları gibi immün kompleksler immün sistemde anormal bir aktivite varlığını göstermektedir. RF Ig-G'nin Fc fragmanındaki antijenik belirleyicilere karşı oluşan antikorlardır.

RA hastalarının enflamatuar sinovyal sıvısında gözlenebilen B hücreleri, T hücreleri, endotelial hücreler, mast hücreleri ve makrofaj benzeri hücreler de immün sistemin rolünün olduğunu göstermektedir.

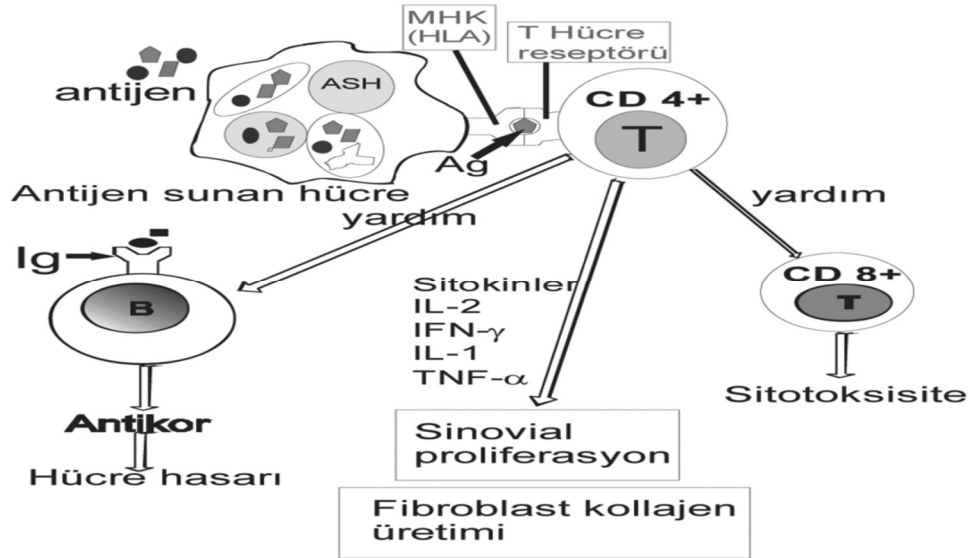
Makrofaj ve makrofaj benzeri hücreler olan antijen sunan hücrelerin (ASH) yüzeylerindeki antijeni, T hücreleri tanır. RA patogenezi için geliştirilen bir hipotezde, RA'nın T hücre bağımlı ve antijenler tarafından yürütülen bir hastalık olduğu; sinovyal dokudaki antijenlerin CD4+ T hücreleri tarafından tanınması sonucunda enflamatuar aktivitenin başlatıldığı öne sürülmüştür. Ancak farklı RA hastalarının sinovyal sıvılarında ortak ve özel herhangi bir antijene rastlanmamıştır (Weyand, 2000).



ASH: Antijen Sunan Hücre

MHK: Major Histokompatibilite Antijeni (HLA)

Şekil 2. T hücre ile antijen sunan hücre arasındaki ilişki



Şekil 3. T hücresi ve RA arasındaki ilişki

Başka bir hipoteze göre ise periferik tolerans mekanizmasının bir lenfoproliferasyon anomalisi ile bozulması ve sonuç olarak T hücre homeostazında bozulmayla birlikte RA hastalığının tetiklendiği düşünülmüştür (Gronzy, 1998).

Bu bilgiler ışığında immün sistemin RA hastalarında spontane olarak aktifleşebilen çok sayıda fonksiyonel T hücresi içerdiği görülmektedir.

2.2.5. RA'da eklem etkileniminin patogenezi

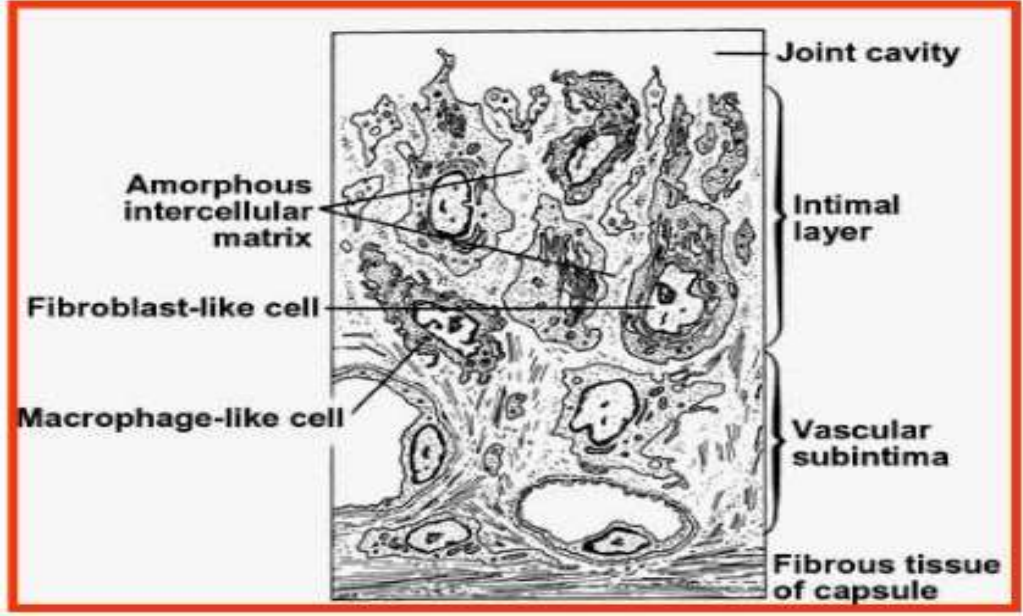
RA zaman zaman alevlenme ve remisyon dönemleri olabilen, kronik poliartriküler sinovitten dolayı kıkırdak ve kemikte ilerleyici erozyon ile karakterize bir hastalıktır.

Eklem bulgularının patogenezi incelendiğinde kıkırdak ve kemik dokulardaki hasarın büyük çoğunluğundan sinovyal makrofajlar ve fibroblast benzeri sinovistlerin sorumlu olduğu görülmektedir. Bu iki hücre tipi RA patogenezinde önemli rolü bulunan; interlökin-1 (IL-1), matriks metalloproteinazlar (MMP), cathepsin ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gibi doku yıkımına sebep olan enzimleri üretebilirler (Bresnihan, 2002).

Sinovyal Patoloji

Sinovyumun en önemli fonksiyonu sinovyal sıvı salgılamasıdır. Sinovyal sıvının fonksiyonu ise eklem içerisindeki sürtünmeyi azaltmak ve eklem kıkırdağını beslemektir. Sinovyum intimal ve subintimal olmak üzere iki hücre katmanından oluşmaktadır. İç hücre dizisi intimal, dış hücre dizisi ise subintimal olarak adlandırılır.

İntimal katman avaskülerdir ve gevşek bir dizilim gösterir. Sinovyal sıvı bu katmandan salgılanır. Temel olarak Tip A ve Tip B olmak üzere iki hücre tipi içermektedir.



Şekil 4. Sinovyum katmanları

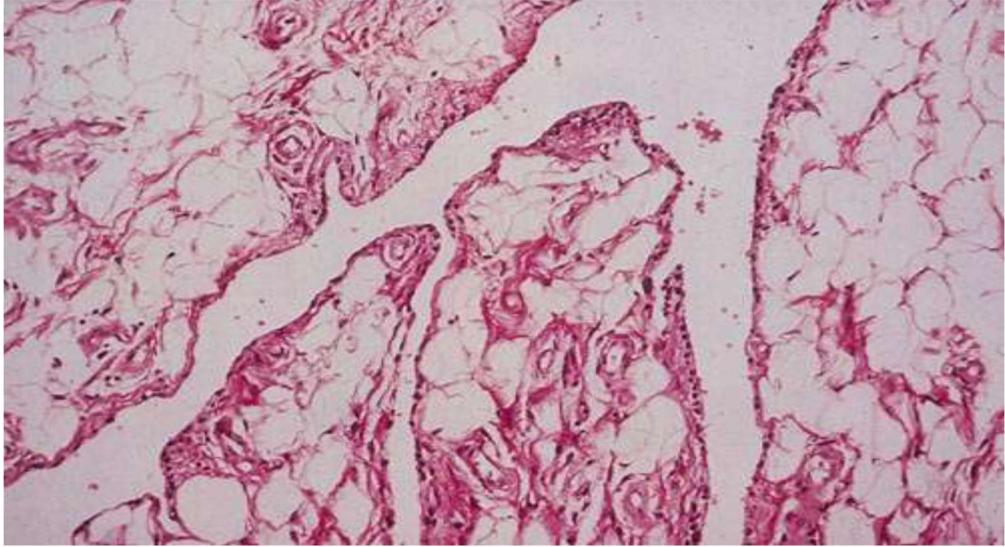
Tip A hücreler kemik iliğinden köken alan makrofaj benzeri hücrelerdir. Büyüme faktörü, sitokinler, fagositoz, antijen sunumu, inhibitör sentez ve sekresyonu, doku yıkımına sebep olan birçok enzim ve enflamatuar mediatör salınımı gibi fonksiyonel olarak zengin özelliklere sahiptir. RA'da makrofajlar intimal, subintimal tabakalar ve pannus-kıkırdak birleşiminde birikirler (Bresnihan, 2002). Başlıca IL-1 ve TNF- α salgırlar. Yeni kan damarlarının oluşumunda (neoangienez) da önemli rol oynayarak normalde avasküler olan kıkırdak ve daha derinde kemik komşuluğundaki alanlara kadar kan damarlarının ulaşmasına sebep olurlar. Bunun sonucunda erozyona sebep olan maddeler bu bölgelere ulaşabilmekte ve daha fazla hasar oluşturabilmektedir.

Tip B hücreler ise fibroblast benzeri, mezenkimal kökenli hücrelerdir. Ribozom ve granüllü endoplazmik retikulum dizileri sayesinde salgılayıcı eleman içeriği yoğundur. Uridin difosfoglukoz dehidrogenaz (UDPGD) üretimi yaparak hyaluronik asit sentezinde etkilidirler. Ayrıca araşidonik asit, MMP'ler ve sitokinler gibi birçok enflamatuar ve erozyon mediatörlerini sentezleyebilirler. Bu nedenle kemik ve kıkırdak yıkımında etkin rol oynarlar.

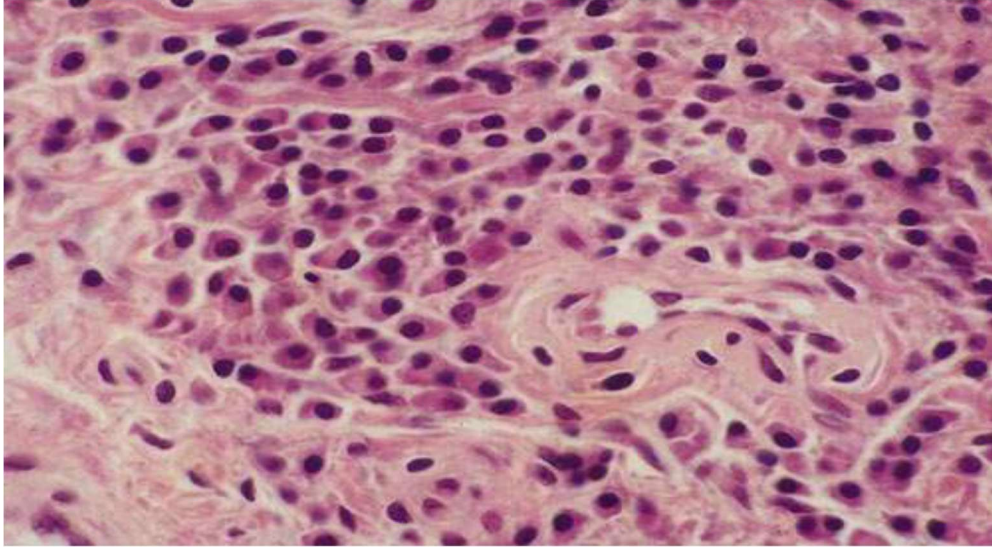
İkinci hücre katmanı olan subintimal tabaka göreceli olarak aselülerdir, ancak kan damarları ve fibroblast içerirler. Sinovyal yüzeyin altında difüzyonla beslenme

potansiyeli oluşturan mikrovasküler damarlanma ağı mevcuttur. İntimal hücrelerin hemen yakınında bulunan bu kapiller damarlar çocukların sinovyalında belirginken yaş ilerledikçe sayıları azalarak fibrotik bir dokuya dönüşürler.

RA sonucu oluşan kronik enflamatuar artritte sinovyumda çok sayıda katlantı ve villus oluşur. Ödem de artmasıyla sinovyal doku kalınlaşır. Hastalığın erken dönemlerinde ödemle birlikte yeni vaskülarizasyon ve intimal hücrelerde hiperplazi görülür. Kronik dönemde bu hiperplazi Tip B hücrelerinin lokal olarak çoğalması ve makrofaj benzeri Tip A hücrelerinin kemik iliğinden migrasyonuna bağlı olarak daha da belirginleşir. Daha sonrasında subintimal tabakada da kronik enflamatuar hücre infiltrasyonu ile hiperplazi belirginleşir. Bu tabakada çoğunlukla CD4+ T lenfositler olmak üzere, B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar da birikir. Bu evrede görülen artmış vaskülarizasyona rağmen bu bulgular RA için spesifik olmadığından RA tanısında sinovyal biopsi yer almamaktadır (Hale, 2001).



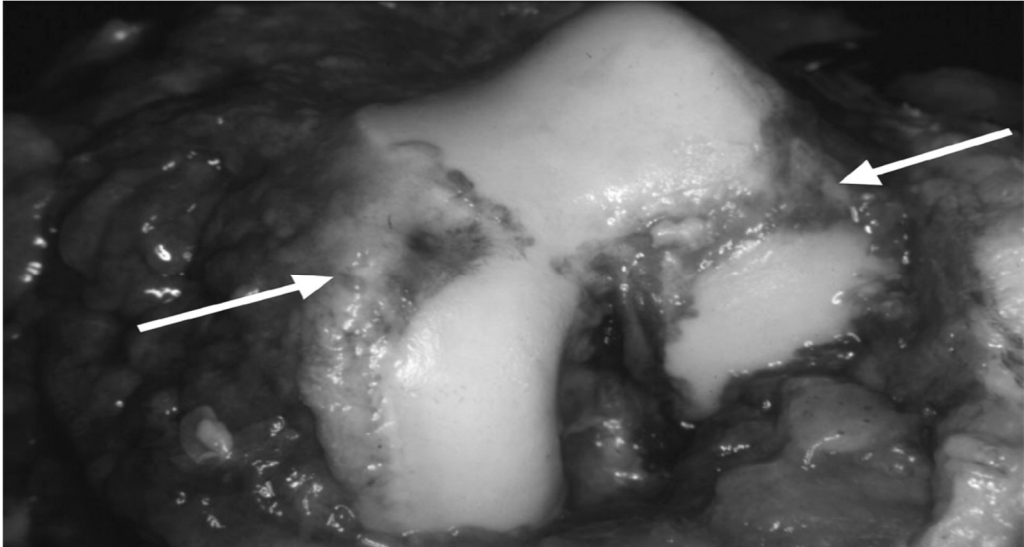
Şekil 5. Normal sinovyumun histolojik görünümü (Keşkek, 2004)



Şekil 6. Romatoid sinovyumun histopatolojik görünümü (Keşkek, 2004)

Pannus

Subkondral kemik, eklem kıkırdağı sayesinde sinovyal invazyon ve sinovya tarafından salgılanan enflamatuar maddelerin yıkıcı etkilerinden korunur. Böylece bir bariyer görevi görür. Ancak sinovyum ve kıkırdak arasındaki 'çıplak alanlar' yıkıcı etki oluşturabilen hipertrofik sinovyum tarafından etkilenebilir. Kemiği, kıkırdağı ve bağları erozyona uğratan romatoid sinovyumun invaziv kısmı 'pannus' olarak adlandırılır.

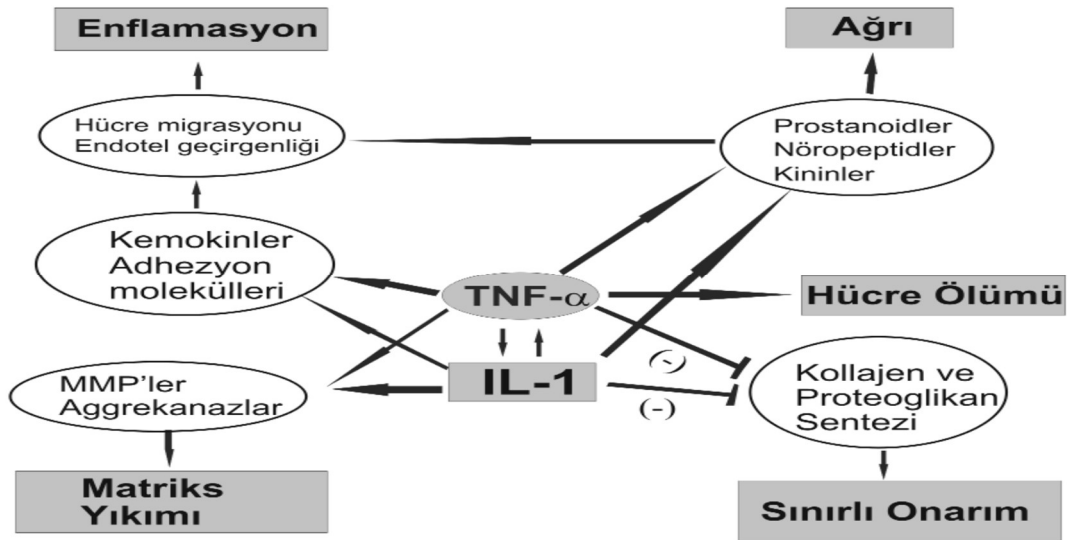


Şekil 7. RA'da diz eklemine femoral kondillere invaze olmuş pannus (Özsoy, 2006)

Kıkırdak-pannus birleşme yerinde makrofajlar ve fibroblast benzeri sinovistler kıkırdağa penetre olunan dokuda kümeleşirler. Böylece sinovyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve pannus formasyonu kıkırdak hasarına sebep olur. Salgılanan bu yıkıcı enzimler makrofaj benzeri (Tip A) ve fibroblast benzeri (Tip B) hücreler tarafından sentezlenen MMP stromelysin, kolajenaz-1, kolajenaz, serin, sistin (kathepsin-B) proteazdır (Strand ve Kavanaugh, 2004).

Pannustaki sitokinler ise TNF- α , IL-1 ve IL-6'dır. Fibroblast benzeri sinovyal hücreler olan pannositlerin çoğalmasına, MMP üretiminin artışına ve kondrosit matriks üretiminin azalmasına sebep olur. IL-15 gibi IL-8 veya T-hücre aktivasyonu yaparak polimorfonükleer hücreleri ortama çeken diğer sitokinler, enflamatuar cevabın oluşmasında etkindirler. RA'da proteinaz ve inhibitörleri arasındaki denge proteinazlar lehine bozularak eklem yıkımına sebep olmaktadır (Dayer, 2004).

MMP'ler kemik ve kıkırdağın matriks yapısında deformasyon oluşturabilmektedirler. Kapsüler sınırda enflamatuar pannusun birikmesiyle komşu kemik ve kıkırdağda invazyon meydana gelecektir. Bu durum sonucunda RA romatolojik incelemesinde tipik olarak gözlenen marjinal erozyon farkedilir. Nitrik oksit, sitokinler ve prostoglandinler gibi maddelerin enflamatuar etkileri sonucu eklem kıkırdağında incelme görülür.



Şekil 8. IL-1 ve TNF- α 'nın romatoid artrit patogenezindeki rolü (Özsoy, 2006)

Kemik patolojisi

Kemik hücrelerinin üretimini sağlayan osteoblastlar ile yıkımını sebep olan osteoklastlar arasındaki denge kemik döngüsünü oluşturmaktadır. Bu denge osteoblastik aktivite lehine bozulduğunda kemik üretimi artarken; osteoklastik aktivite lehine bozulduğunda kemik yıkımı artarak erozyona sebep olmaktadır. Osteoblast ve osteoklastların genel özellikleri aşağıdaki tabloda belirtilmektedir.

Tablo 1. Osteoblast ve osteoklastların genel özellikleri.

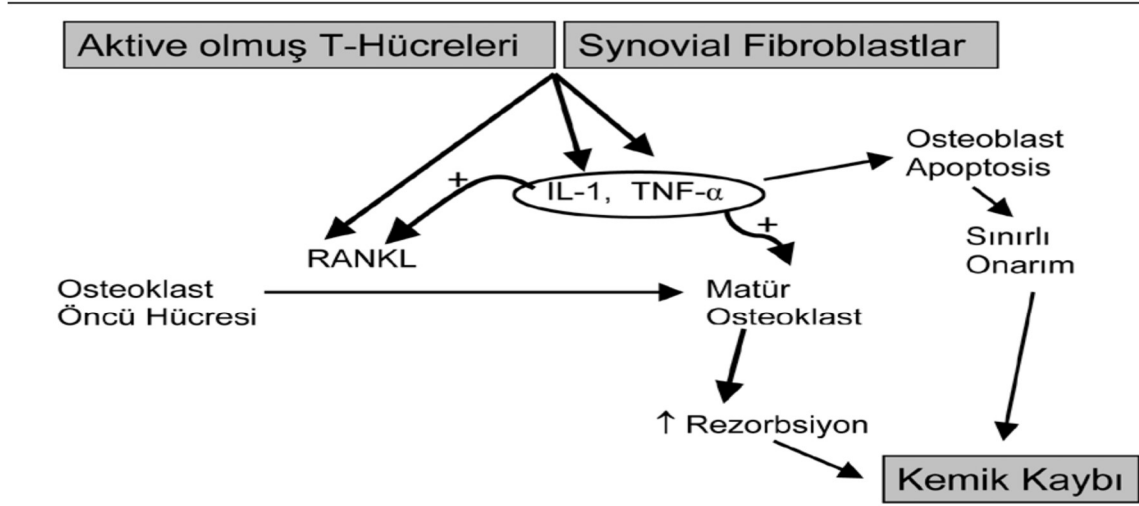
OSTEOBLASTLAR	OSTEOKLASTLAR
Farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden köken alırlar	Hematopoietik dokudan köken alırlar
1-25-DH Vit D, parathormon (PTH), prostaglandinler, glukokortikoidler ve östrojen için reseptörlere sahiptirler	Pürüzlü yüzeyleri kemik rezorpsiyonu için önemli role sahiptir
Tip 1 kollajen ve osteokalsin üretirler	‘İntegrin’ adı verilen tutunma proteini aracılığıyla kemik yüzeylere tutunurlar
Kalitonin tarafından inhibe edilirler	Organik matriksi proteolitik sindirimle yakarlar (katepsin K, sistein proteinaz)
Yeni oluşmuş osteoid tarafından çevrelendiklerinde osteosit halini alırlar	Hidroksiapatit kristallerinin çözünürlüğünü arttırmak için hidrojen iyonları açığa çıkarırlar. Bu fonksiyon kalsitonin tarafından direk olarak regüle edilir.
Osteositler erişkin iskelet hücrelerinin 90% kadarını oluştururlar ve kemik stoğunun korunmasını sağlarlar, ekstraselüler kalsiyum ve fosfor düzeylerinin korunmasına yardımcı olurlar; kalsitonin tarafından uyarılıp, PTH tarafından inhibe edilirler	Kemikteki rezorptif ve sentetik olaylar sitokinler ve hormonlar tarafından hassas bir şekilde düzenlenir.

RA'da oluşan enflamasyon osteoklastik aktivite sonucu kemik yıkımını enflamatuar sitokinler aracılığıyla artırır. Ayrıca enflamasyon osteoklastların maturasyon hızlarını, periferik kandan enflamasyon bölgesine yönelmesini ve aktivite seviyelerini artırır. Osteoklastik farklılaşma bazı faktörlerin etkinliğiyle oluşur. Bu faktörler sinovyumda bulunan IL-1, Reseptör- Aktivatör Nükleer Faktör-B Ligand (RANKL) ve TNF- α 'dır (Goldring, 2002).

RANKL osteoklastik aktivitede etkin bir faktörken, TNF- α ve IL-1'in de RANKL üretimini arttırdığı bilinmektedir. Romatoid sinovyal dokularda aktif T hücreleri ve fibroblastlar RANKL sentezleyerek osteoklast migrasyonu ve aktivitesini arttırmaları. IL-1 osteoklastların aktivasyonunu; TNF- α ise osteoklast öncülerindeki farklılaşmayı uyarır.

Bu faktörler dışında Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (M-CSF) osteoklastik farklılaşma ve çoğalmada etkilidir (Oelzner ve ark., 1999). IL-1 ve TNF- α osteoblast apoptozunu arttırarak yeni kemik yapımını engellerler (Brennan ve Silman, 1994).

RA'da enflamatuar sitokinler sinovyum, sinovyal sıvı ve sistemik dolaşımda artarak rezorbsiyonun da yükselmesini ve sonuç olarak ta lokal ve sistemik kemik kayıplarına yol açabilirler. RA'da yeni kemik yapımı azalmıştır. Bu özellik osteofit ve subkondral skleroz oluşumu gibi artmış kemik yapımıyla kendini gösteren osteoartrit hastalığından ayırmak için önemlidir.



RANKL: Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand

Şekil 9. RA'da kemik kaybı mekanizması (Özsoy, 2006)

Tendon ve bağ patolojisi

RA da tendon ve bağ patolojisi proliferatif sinovitin tendonlara infiltrasyonu sonucu oluşur. Daha sonra infiltre olan sıvı tendonlarda yapısal değişikliklere neden olur ve bu duruma eşlik eden romatoid nodül oluşumuyla fonksiyon bozukluğu, bazen de daha da ilerleyerek spontan rüptürlere neden olabilmektedir.

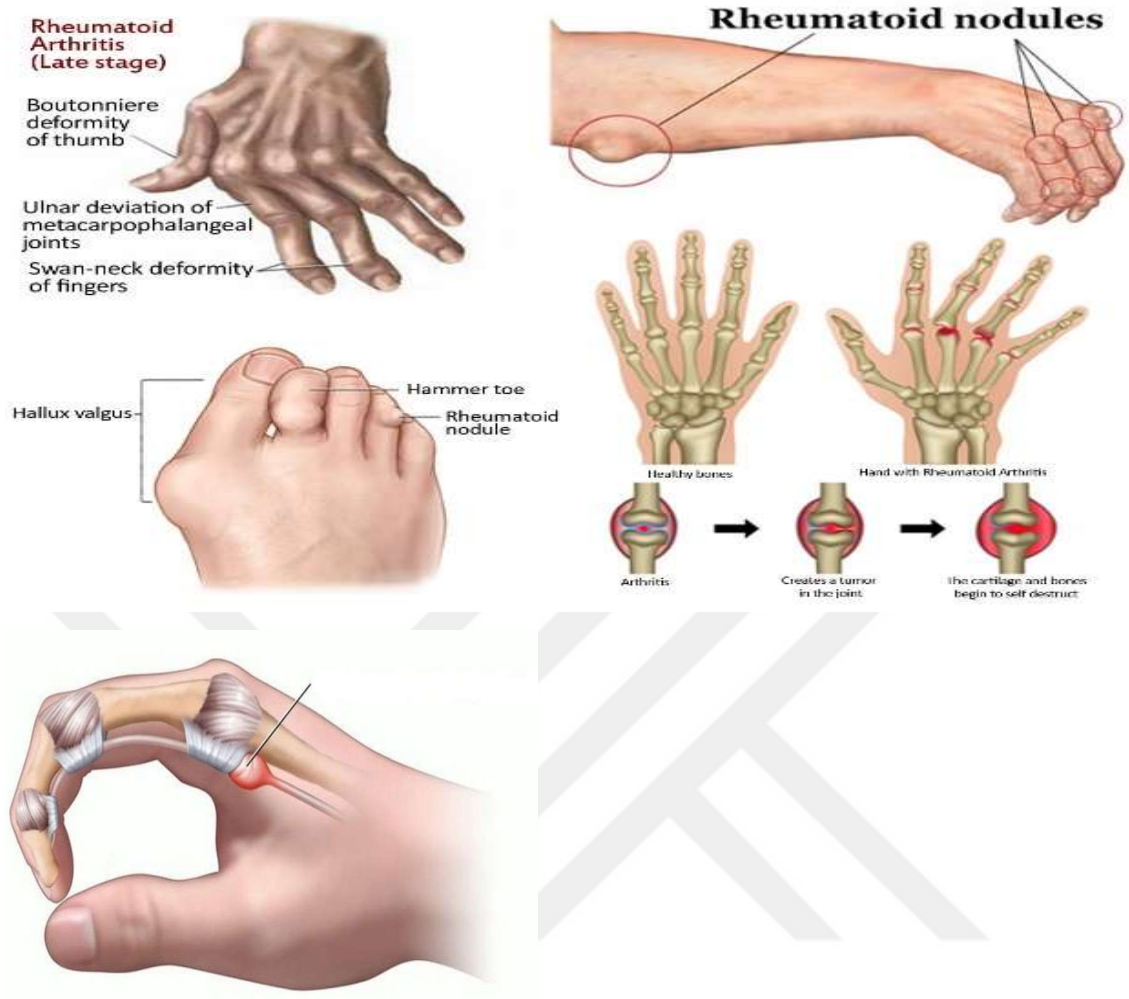
RA hastalarının yaklaşık %50'sinde el ve el bileğinin tenosinovyal dokularında artış gözlenir (Özsoy, 2006). Tendon tutulumu görülen hastaların yarısında da tendona invaze olan tenosinovyum rüptürlere sebep olabilmektedir (Brown ve Brown, 1988).

RA'da tendon tutulumu mekanizması 3 farklı şekilde açıklanmaktadır. Birinci mekanizma enflamatuar pretendinöz dokulardan salınan eroziv enzimler veya direk tendona enflamatuar doku infiltrasyonu sonucu tendonun matriks organizasyonunun bozularak skar dokunun asıl matriksin yerine geçmesiyle açıklanır. Bu aktiviteler romatoid sinovyum tarafından üretilen kollajenolitik MMP'ler (MMP-1/kollajenaz-1 ve MMP-13/kollajenaz 3) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Abhilash ve ark., 2002).

İkinci mekanizmada ise inflame, hipertrofik ve hipervasküler sinovyumun tendon yüzeyine doğru büyüyerek asıl matriksin yerini alması sonucu tendon matriksinde zayıflama ve eroziv değişiklikler sonucu yıkıma sebep olması etkilidir.

Üçüncü mekanizmada tendon mekanik yıkımı, dislokasyonu ve rüptürlerinden sorumlu yapılar olarak tendon uzanımı boyunca bulunan kemik çıkıntılar gösterilmiştir (Brown ve Brown, 1988). Klinik serilerde diz eklem replasmanı sonrası rezeke edilen arka çapraz bağ (posterior cruciat ligament) test edilmiş ve RA'lı hastalardan rezeke edilen bağlarda normal dizlerden rezeke edilen bağlara göre 6 kat daha az kuvvetle rüptür meydana getirilebildiği gösterilmiştir. Neurath ise RA'lı hastaların kollajen ultra yapısını incelediği çalışmasında elektromikroskopik olarak yapının bozulduğunu göstermiştir (Neuarth, 1993).

Romatoid sinovit sonucu eklemlerin yan bağlarında (collateral ligment) da etkilenim oluşurken bu bağların diz eklem kapsülü içinde gerçekleşen enflamatuvar olaylardan eklem dışı yapılar oldukları için direkt olarak etkilenmemektedirler. RA'da ligamentöz yapılarda proliferatif sinovit sonucu oluşan gerginlik zaman zaman uzama ve kopmalara neden olabilir (Wada ve ark., 1996). Oluşan ligamentöz gevşeme, eklem bütünlüğünde önemli rol oynayan yapılarda bozulmalara sebep olarak eklem instabilitesine ve progresif eklem deformitelerine zemin hazırlayan erken faktörlerden biridir (Recklies ve ark., 2000).



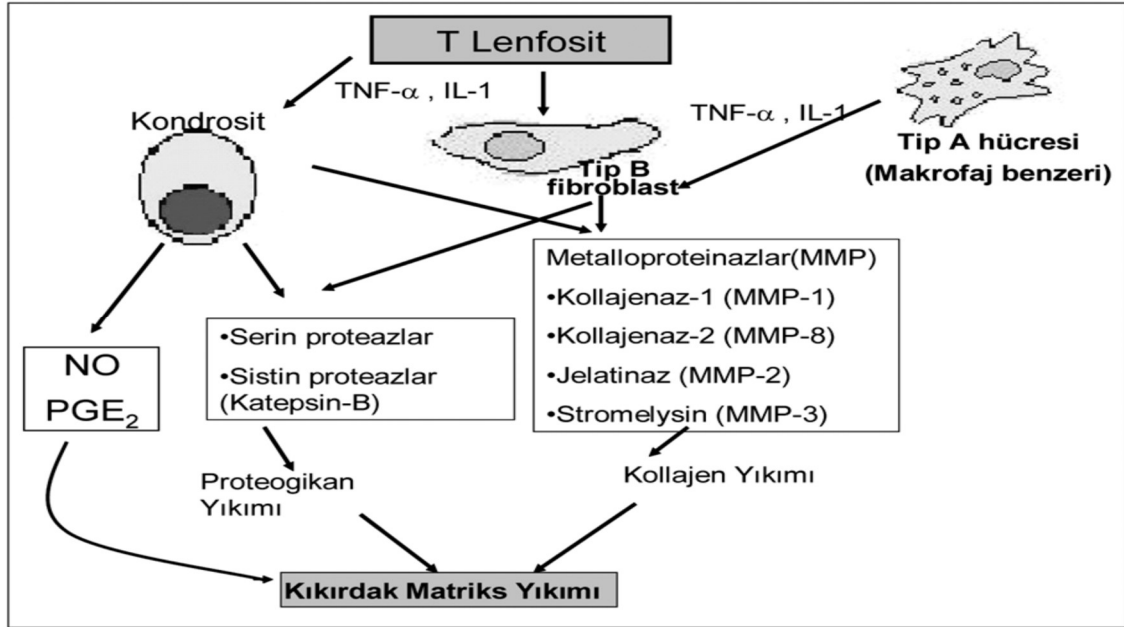
Şekil 10. RA'da romatoid nodüller ve tendon-bağ patolojisi (Anonim 3, 2018)

Kıkırdak patolojisi

RA'da kronikleşen enflamatuar olaylar sonucu eklem kıkırdağında gelişen geri dönüşsüz hasar, fonksiyon kaybı ve günlük yaşam aktivitelerinde (GYA) kısıtlanmanın asıl sebebinin oluşturmaktadır. Kıkırdak erozyonu eklem aralığındaki kıkırdak-sinovyum birleşme bölgelerinde bulunan çıplak alanlardan başlar.

Eklem kıkırdağının yapısında hücre dışı matriks bulunmaktadır. Bu matriks eklem yük taşıma kapasitesi ve tensil gücünden sorumludur ve temelde proteoglikan ve Tip II kollajenlerden meydana gelir. Ekstraselüler yapıyı sentezleyen ve yıkan kondrosit hücreleri de matriks içerisinde yer alan yapılardır. Matriks yapım ve yıkım

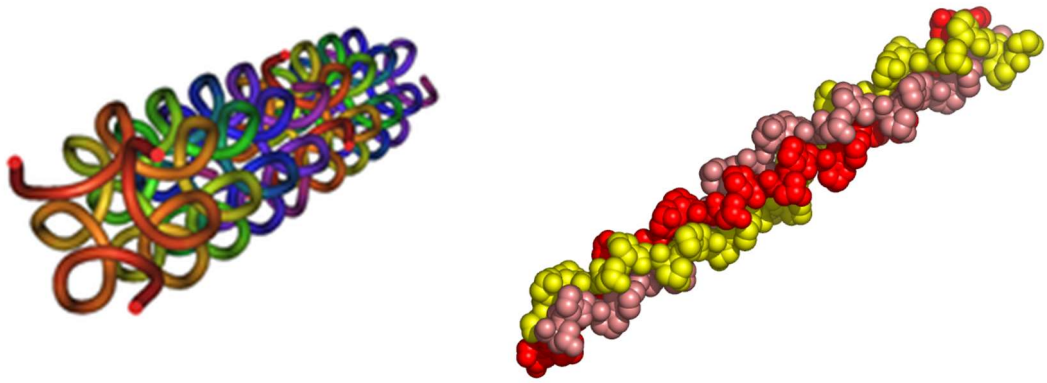
dengesini büyüme faktörleri ve sitokinler sağlar. RA'da yıkım yönünde bozulan bu dengede, IL-1 ile TNF- α başrolü oynayan yapılardır (Dayer, 2004).



Şekil 11. RA'da T lenfosit ile kıkırdak yıkımı arasındaki ilişki (Özsoy, 2006)

Sinovyal fibroblastlar pannus formasyonunda bulunur. RA'da TNF- α ve IL-1 sinovyal fibroblastları eroziv enzimler üretmesi için uyarırlar (Abrarnson ve Amin, 2002). Bununla birlikte kondrositleri de uyararak kıkırdak dokularında etkili yıkıcı enzim salınımını arttıırırlar.

Kıkırdak yıkımında etkili en önemli eroziv enzimler MMP'lerdir (stromelisin, jelatinaz ve kollajenaz) (Johnson ve ark., 1998). Stromelizin latent kollajenazlarda aktivatör etki oluşturarak proteoglikan yıkımında etkindir. Tip II kollajenlerde 3'lü heliks yapısı (şekil-12) vardır. MMP-1 (Kollajenaz-1) bu yapıyı bozar. Jelatinazlar ise yapısı kollajenazlar tarafından ayrılmış olan kollajenleri tam olarak yıkarlar.



Şekil 12. Kollajenin 3'lü heliks yapısı (Anonim 4, 2018)

Ek olarak MMP'ler kondrosit grubundaki nitrik oksit (NO), IL-1 ve prostoglandin E2 (PGE-2) üretimini uyarır. Aynı zamanda başlıca Tip II kollajenler olmak üzere agreganlar gibi büyük proteoglikan molekülleri ve diğer kollajen yapılarının üretimini azaltarak etki göstermektedir. IL-6'nın kırıkta yıkımında IL-1'in proteoglikan sentezini azaltması için ko-faktör olarak gerekli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Bu da IL-6'nın kırıkta yıkımında etkin rol oynayan bir ko-faktör olduğuna işaret eden bir bulgudur (Nietfeld ve ark., 1990).

Artritlerde yüzeysel katlarda bulunan kondrositlerin IL-1'e derin katlardaki kondrositlerden daha duyarlı olmasından kaynaklı, genel olarak yüzeysel dokularda kırıkta hasarı daha fazla görülmektedir. Ayrıca bu bölgelerdeki hücreler IL-1 reseptörlerine karşı artmış afinite göstermektedirler (Hauselmann ve ark., 1996).

Pannus formasyonunda aktivite gösteren makrofaj ve fibroblast benzeri sinovitler pannusun temel hücreleri olduğundan kırıkta ve kemik erozyonunda da en etkili hücre konumundadırlar. Bu hücrelerin etki mekanizmasına baktığımızda fibroblast benzeri tip-B sinovistlerden araşidonik asit metabolitleri, sitokinler ve MMP'ler gibi yıkıcı ve enflamatuar enzimlerin üretildiğini görmekteyiz (Firestein, 1996). Makrofajların bu yöndeki etki mekanizması ise TNF- α ve IL-1 üretimiyle yeni kan damarlarının oluşumunu tetikleyerek pannus formasyonunun daha derinlere inmesini sağlayarak patolojik döngüyü hızlandırmaktır (Bresnihan, 1999).

Sonuç olarak değerlendirdiğimizde RA'da sinovyal dokunun intimal tabakasının etrafındaki kıkırdak ve kemik dokularına invaze olan pannus formasyonunu oluşturmak üzere çoğalması sonucunda eklem hasarı şekillenmektedir.

2.3. RA'da Tanı ve Klinik

American Rheumatism Association (ARA) (Amerikan Romatizma Derneği) RA tanı kriterleri için ilk çalışmayı 1958 yılında yapmıştır ve tanı kriterlerini geliştirmiştir. Daha sonra 1987 yılında kriterleri yenilemiştir. Bu kriterlerin özgüllüğü ve duyarlılığı yaklaşık olarak %90 olarak değerlendirilmektedir (Keşkek, 2004). Kriterler Tablo 2'de belirtilmektedir.

Tablo 2. RA için ARA kriterleri

ARA KRİTERLERİ	
1	En az 1 saat süren sabah sertliği
2	Üç veya daha fazla eklemden yumuşak doku şişliği ve sıvı ile karakterize artrit
3	El eklem artrit (el bileği, MCP veya PIP eklemlerin en az birinde tutulum)
4	Simetrik artrit (eklemlerde aynı anda bilateral olarak görülen şişlikler)
5	Subkutan romatoid nodüller
6	RF pozitifliği
7	RA'da görülen tipik radyolojik değişiklikler (özellikle el ve bileklerde)

ARA tarafından belirlenen bu 7 kriterden en az 4 kriterin hastada bulunması ve yakınma geçişinin en az 6 hafta olması durumunda RA tanısı koyulur (Yazıcı ve Erkan, 2003).

RA, üst ve alt ekstremitelerdeki özellikle küçük eklemleri tutar. Daha az görülmekle beraber diz, omuz, kalça ve boyun tutulumu da görülebilmektedir. RA genel olarak yavaş başlayan ve sinsi bir şekilde ilerleyerek zaman içerisinde belirginleşmeye ve bulgu vermeye başlar. Ayırıcı tanı konusunda diğer artritlerden özellikle erken dönemde çok farklılık göstermemektedir. Ancak RA'da eklem dışı bulguların da eşlik etmesiyle ayırıcı tanıyı kolaylaştırmaktadır.

RA'da görülen belirtilerden eklemlerdeki sabah tutukluluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik gibi bulgular RA'da en sık görülen bulguların eklem bulguları olmasını sağlamıştır. RA'da en çok tutulan eklemlere bakacak olursak metacarpophalangeal (MCP) eklemler, radiocarpal eklemler (el bileği), proksimal interphalangeal (PIP) eklemler karşımıza çıkmaktadır. Bu eklem bulguları genel olarak simetrikdir. İlerlemiş vakalarda ellerde düğme iliği deformitesi (boutonniere deformity) (Şekil 13), kuğu boynu deformitesi (swan-neck deformity) (Şekil 14) ve ulnar deviasyon (Şekil 15) gelişebilir.



Şekil 13. RA'da görülen düğme iliği deformitesi (Anonymous 5)



Şekil 14. RA'da görülen kuğu boynu deformitesi (Anonymous 6)



Şekil 15. RA'da görülen ulnar deviasyon (Anonymous 7)

2.3.1. RA'da eklem bulguları

Sabah tutukluluğu

RA'nın en tipik ve en temel semptomlarından olan sabah saatlerindeki eklem tutukluluğu günün erken saatlerinde ortaya çıkarak en az 1-2 saat sürer. Bu tutukluluğun sebebi olarak sinovyal dokulardaki ödem ve enflamasyon düşünülmektedir. RA alevlenme dönemlerinde iyice beliren bu semptomun süresi enflamasyonun derecesine bağlı olmakla beraber remisyon döneminde azalarak kaybolduğu gözlemlenmektedir. (Gümüşiş, 2003)

Sinovyal enflamasyon

Sinovyal enflamasyonun bulguları RA'nın alevlenme veya remisyon dönemlerinde farklı şekillerde görülmektedir. Alevlenme döneminde enflamatuar sinovit aktifleşerek etkin rol oynamaya başlamakta; eklemlerde ağrı, şişlik, sıcaklık artışı ve kızarıklık gibi bulguların artmasına sebep olmaktadır. Bu dönemde palpasyonla eklem hassasiyeti tespit edilebilmektedir ve hastalarda en belirgin şikayet ağrıdır. Şişliğin tespitinin kolay olduğu PIP, MCP, ayak bileği, MTP (metatarsophalangeal), dirsek ve diz gibi eklemler dışında kalan kalça, omuz ve boyun gibi eklemlerde ise hassasiyet aktif hareketler sırasında oluşan yakınmalarla tespit edilebilir.

RA'da remisyon dönemlerinde veya hastalığın nispeten pasifleştiği kronik evrelerinde sinovit bulgularıyla birlikte hastalığın genel belirtilerinde de azalma görülebilmektedir. Bu azalma, kronikleşen enflamasyon sonucu alevlenme döneminde sinovyal dokularda artan vaskülarizasyonun azalma eğilimi göstermesi ve pannus formasyonunun ilerleyişinin durması, daha sonra azalmasıyla ilgili bölgelere granülasyon dokusunun yerleşmesi ve fibrozis gelişmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte sabah tutukluluğu, yüksek sedimantasyon, halsizlik, anemi, yorgunluk, eklemlerde radyolojik olarak tespit edilebilen yıkım ve progresyonun devamı dikkat çekici unsurlardır. Yapısal hasarların karakteristik bulguları olarak kırık kaybı ve özellikle kemiklerde olmak üzere periartiküler yapılarıdaki yıkım göze çarpmaktadır. (Ragan ve Farrington, 1999; Yavuz, 2002; Gümüşiş, 2003)

Eklemlerde deformite oluşma mekanizması

Eklemlerde deformite oluşumu farklı mekanizmalarla gelişmektedir. Kıkırdak ve kemik dokularında meydana gelen erozyona periartriküler dokular olan tendon, bağ, bursa ve kaslardaki ekilenimin eşlik etmesiyle deformiteler oluşabilmektedir.

Eklemlerde deformite oluşumu, enflamasyonun tendon kılıflarına invaze olmasıyla bu bölgelerde de enflamasyon oluşması ve tendon-tendon kılıfı birleşim bölgelerinde nodüllerin oluşmasıyla da gerçekleşebilir. Bu nodüllerin tendon yapısına zarar vermesi ve pulleylerde takılmasıyla tendon rüptürleri görülmekte ve eklem deformiteleri görülebilmektedir.

Bir diğer mekanizma ise hastanın tutulan eklemi en rahat pozisyonda tutarak ağrıyı azaltma isteğidir. Bunun sonucunda hep aynı pozisyonda tutulmaya çalışılan eklemlerde sinovyal sıvının formasyonu daha katı bir hale dönüşmekte, içeriği yoğunlaşmakta ve ossifikasyona eğilimi artmaktadır. Sonuçta dejeneratif artrit şekillenerek deformite oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Ragan ve Farrington, 1999; Yavuz, 2002; Gümüşdiş, 2003)

2.3.2. RA'da ekstra-artiküler bulgular

RA multisistemik, enflamatuar bir hastalık olduğundan birçok eklem dışı bulgusu vardır.

Anemi hematolojik bulgu olarak en fazla görülen bulgudur ve diğer kronik hastalıklarda da olduğu gibi normositik ve normokromiktir. RA'lı hastalarda serum transferrin düzeylerinde serum demir düzeyiyle birlikte düşük değerler görülür. Trombositoz ise poliartriküler RA tutulumu olan hastalarda görülür ve trombositoz düzeyi, ekstraartiküler bulgular ve tutulum gösteren eklem sayısı arasında korelasyon dikkat çekmektedir (Keşkek, 2004).

RA hastalarının yarısında deri altında ele gelen ve çoğu zaman gözle görülür seviyelere de gelen romatoid nodüller görülmektedir. Bu nodüller hastalığın seyri sırasında aktif dönemlerde artış gösterirken remisyon dönemlerinde spontan olarak azalma göstermektedir. Romatoid nodüller seropozitif RA'nın en önemli bulguları

arasında yer alırken, ARA'nın RA tanı kriterleri arasında da yer almaktadır. Travmaya maruz kalan, periosta yakın veya yapışık, basınç altında kalan ve genelde sert olan bölgelerde gelişmekle beraber subkutan olarak vücudun her bölgesinde görülebilmektedir. Ayrıca RF titresisi, nodül sıklığı ve sinovyal enflamasyon şiddeti arasında da korelasyon vardır (Keşkek, 2004).

RA hastalarında göz bulguları çok sık görülür. Bu komplikasyonların en önde gelenlerinden biri keratokonjunktivitis sicca'dır (göz kuruluğu). Bu hastalarda 'Schirmer Testi' pozitifdir. 'Schirmer Testi' gözün 1/3'lük lateralinde bulunan alt göz kapağı ve göz arasına konan schirmer filtre kağıdıyla yapılır. 5 dk sonra yapılan ölçümle tespit edilen sonuçlarda 5mm'den daha düşük değerde kuru göz lehine karar verilirken, 10mm'den yüksek ise normal olarak kabul edilir. Ayrıca hastalar gözlerinde herhangi bir cisim olmamasına rağmen sürekli yabancı cisim varmış gibi hissetmekten yakınır. Nadiren skleritis ve gözün beyaz kısmının aşınarak delinmesi sonucu göz sıvısının bu bölgelerden akmasıyla karakterize skleromalazi perforans ta gelişebilmektedir. Bu tablo görme kaybıyla sonuçlanabileceğinden dikkat edilmesi ve acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Gözyaşı salgısında artış, fotofobi ve şakak-yanak bölgelerine yansıyan ağrı oluşumlarının eşlik ettiği episkleritin de kısa süreli görüldüğü belirtilmiştir.

Bunlar dışında gözün addüksiyon hareketinde elevasyon kısıtlılığı olarak görülen ve pozitif traksiyon testi ile karakterize 'Brown Sendromu' da nadir olsa da bir bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir (Şekil 16).



Şekil 16. Brown Sendromu (Anonim 8, 2018)

Akciğer komplikasyonlarına baktığımızda RA'lı hastalarda nadir olarak pulmoner vaskülit ve bronşiyolitis obliterans görülebilirken daha sık görülen komplikasyonlar ise plevral efüzyon, multiple veya soliter pulmoner nodüllerdir (Şekil 17). Perialveolar dokulardaki kalınlaşmayla karakterize interstisyel fibröz gelişebilir ve bu bulgu dokulara oksijen taşınımını sekteye uğratabileceği için RA hastalarında kötü prognozu işaret eder. Eksuda karakterli plevral sıvı RA'lı erkeklerde daha çok görülmesiyle birlikte genelde az birikir. Ancak diğer eksuda formundaki sıvılardan glukoz düşüklüğü ile ayırt etmek mümkündür. RA'da görülebilen pulmoner nodüllerin histolojik olarak romatoid nodüllerden bir farkı yoktur, rutin olarak akciğer grafisinde görülürler ve herhangi bir semptoma yol açmazlar. Üst lobları daha çok tutan bu nodüllerin boyutu birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişebilmektedir. Ayırıcı tanısı yapılması gereken temel konu metastatik akciğer tutulumlarıdır. Bu nedenle çok dikkatli olunması gereken bir durumdur.

Pedikardit başta olmak üzere daha nadir olarak ta miyokardit RA'lı hastalarda görülebilen kardiyak komplikasyonlardır. Romatoid nodülleri olan ve seropozitif olan RA'lılarda görülmesi daha olasıdır. Remisyon dönemlerinde gerileyen bu bulgular genel olarak herhangi bir dönemde semptom vermezler.

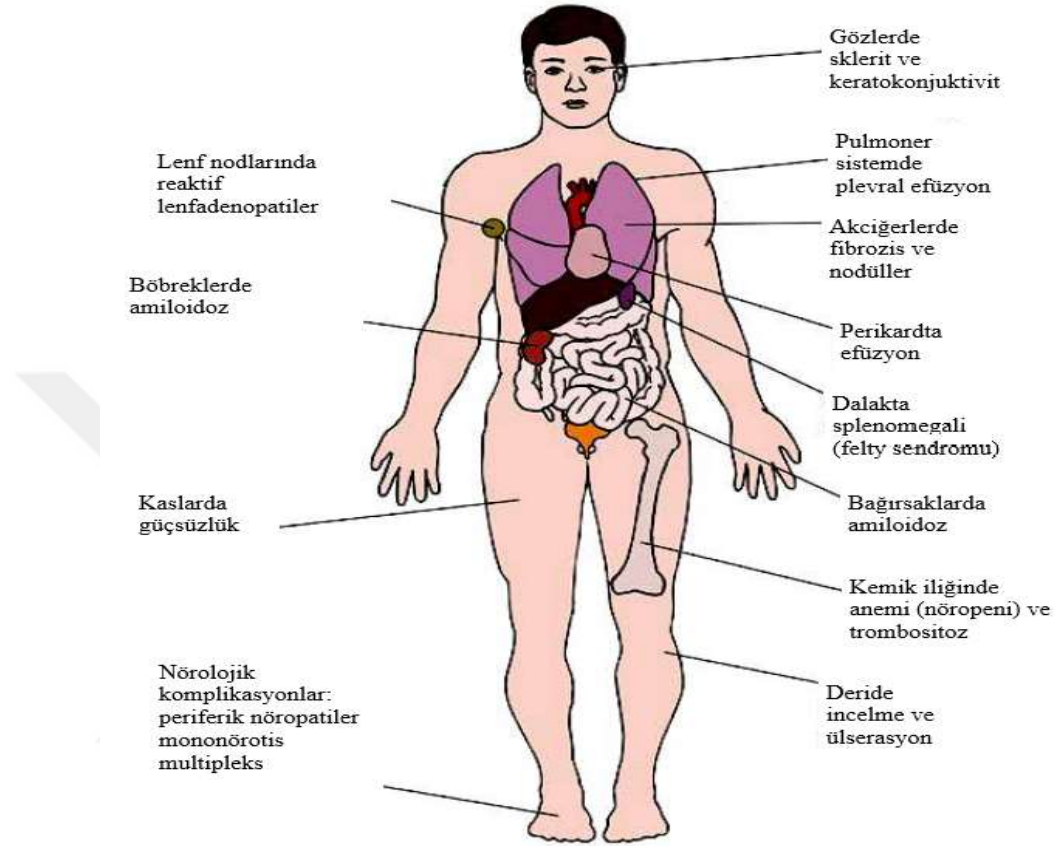


Şekil 17. RA hastalarında görülebilen pulmoner nodül ve efüzyon (Anonim 9, 2018)

Nörolojik komplikasyon olarak RA hastalarında karşılaştığımız tutulumlar genel olarak eroziv etkiler sonucunda eklemden kemik, kıkırdak, bağ ve periartriküler yapılarda meydana gelen değişiklikler sonucu oluşan mekanik tabanlı tuzak nöropatilerdir. En sık görülen periferik sinir tuzak nöropatisi ise el bileğinde gelişen karpal tünel sendromudur. Median sinir el bileği ekleminde ve eklem etrafındaki dokulardaki enflamasyon ve erozyonla birlikte gelişen radiokarpal eklemden radial, MCP eklemden ulnar deviasyon nedeniyle karpal tünelde sıkışabilmektedir. Ayrıca romatoid vaskülit sonucu küçük arter ve venüller ile orta büyüklükteki arterlerde görülen tutulumlar ile birlikte sinir tutulumları da görülebilmektedir. Periferik sinirleri besleyen vaso nervosumlarda hasar oluşumuyla karakterize mononörotis multipleks gelişimiyle periferik sinir hasarları şekillenmektedir. RA da nörolojik bulgu olarak periferik sinir tutulumları daha çok görülmekte, merkezi sinir sistemi tutulumu dolaylı yollarla çok nadir görülmektedir.

RA'nın eşlik ettiği en önemli tablolardan biri 'Felty Sendromu'dur. Farklı sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen bu nedenle klinik önemi olan bir sendromdur. RA'lı hastalarda splenomegali (dalak büyümesi) ve nötropeninin de görülmesiyle 'Felty Sendromu' tanısı konulur. Bu sendrom sonucunda genelde böbrek, böbreküstü bezi, karaciğer, mide olmak üzere organların hücre dışında ve bağırsak

kanalında lifli bir protein bileşigi olan amiloid birikimiyle görülen amiloidoz da görülebilmektedir (Utsinger ve ark., 1985; Koopman, 2001; Fresko, 2002).



Şekil 18. RA'da görülen sistemik tutulumlar (Anonymous 10, 2018)

2.3.3. RA'da laboratuvar bulguları

RA için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Akut dönemde, kronik dönemde, alevlenme ve remisyon dönemlerinde farklı laboratuvar sonuçlarıyla karşılaşılır. Tedavi sürecinde kullanılan medikaller de test sonuçlarına etki etmektedir. RA'nın başlangıç dönemlerinde böbrek, karaciğer ve metabolik fonksiyonları tespit etmek için kullanılan laboratuvar değerleri genel olarak normal seyreder.

Anemi kan testlerinde karşılaşılabilen sonuçlardan biridir. Hafif, mikrositik veya normositik anemi olarak karşımıza çıkabilir. Hafif trombositoz ve lökositoz normal dağılımlı olarak tespit edilebilir. Ayrıca C reaktif protein (CRP) pozitifdir ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksektir.

RA'lı hastaların %70'inde RF sonuçları başlangıç döneminde pozitifken, RF titresinin yüksek olması ağır klinik seyrin habercisidir. RF'si negatif olan RA hastaları seronegatif olarak değerlendirilir. Hastalık ilerledikçe klinik seyre bağlı olarak komplikasyonlar gelişebilmekte ve bunlar da laboratuvar sonuçlarında farklılıklara sebep olabilmektedir. İlerleyen dönemlerde B12 ve folik asit eksikliği görülebilir. Bununla birlikte anemi daha da derinleşebilmekte, trombositoz belirginleşebilmektedir. CRP ve ESH daha da yükselebilir. Eğer hastada Felty Sendromu da gelişmişse nötropeniyle karşılaşılabilir. Hastalığın daha da ileri safhalarında alkalen fosfataz ve karaciğer enzimleri yükselir. Ancak RA kontrol altına alındığında bu enzimler normale dönmektedir.

RA'da anti kardiyolipin, anti keratinize endotel, anti endotel, anti Ro, anti RA33, anti perinükleer faktör ve anti Sa antikorları da öncelikle bakılan RF ve ANA dışında tespit edilebilen antikordur (Warren ve ark., 1997; Ruddy ve ark., 2001; Özbek, 2002).

2.3.4. RA'da radyolojik bulgular

Hastalığın dönemine göre kemik ve kıkırdak dokularında meydana gelen eroziv etki değişiklik gösterdiğinden radyolojik bulgular da zamanla farklılık göstermektedir. Erken dönemde tutulan eklemde periartriküler yumuşak doku şişliği, eklem sinovyal aralığını etkileyen osteoporoz ve yıkımlar göze çarpmaktadır. Kronikleşme döneminde yumuşak doku şişliğinde azalma, eklem aralığında gelişen artroza bağlı daralma ve erken dönemde juksta-artiküler olarak görülen osteoporozun diffüz osteoporoza dönüşümü gözlenir.

Üst ekstremitelerde omuz sinovyal eklem aralığında daralma, sinovyal kistler ve erozyonlar görülebilir. RA'da en sık tutulan eklemlerden biri olan omuz ekleminde ağrı nedeniyle oluşan eklem hareketliliğindeki azalma zamanla donuk omuz sendromuyla (frozen shoulder) sonuçlanabilmekte ve radyolojik olarak ta farkedilebilecek kadar eklem aralığında azalmaya sebep olabilmektedir. Dirsek eklemi enflamasyonun en rahat tespit edildiği bölgelerden biridir ve olekranon bursasının tutulumu sık görülür. Bu eklemden de romatoid nodüller oluşabilir. El bileğinde görülen radial deviasyona çoğunlukla MCP eklemlerdeki ulnar deviasyon eşlik eder (Şekil 15). Tendon ve

bağlarda oluşan nodül ve erozyon sonucu PIP eklemlerde fleksiyon ve DIP eklemlerde hiperekstansiyonla karakterize düğme iliği deformitesi (Şekil 13); PIP eklemlerde hiperekstansiyonla birlikte DIP eklemlerde fleksiyon görüntüsü oluşturan kuğu boynu deformitesi (Şekil 14) RA'nın ilerleyen dönemlerinde görülmektedir. Bunun dışında radio-ulnar eklemden de erozyon şekillenebilmektedir (Ruddy ve ark., 2001; Özbek, 2002).

Alt ekstremitede ise kalça eklemlerinde grafilerde tespit edilebilecek düzeyde femur başı ve asetabulum arasındaki eklem aralığının azalmış olduğu ve periartriküler erozyon görülür (Şekil 19). Diz eklem grafilerinde kıkırdak kaybının eşlik ettiği erozyonlar görülürken, sinovyal efüzyon ve kalınlaşma sonucu eklem kapsülünün posteriora fıtıklaşma göstermesiyle popliteal kist (Baker Kisti) oluşumu gerçekleşebilir ve direk inspeksiyonla bile farkedilebilecek seviyeye gelebilir. Ayaklarda da metatars kemiklerin baş kısımlarında erozyon oluşabilmektedir (Ruddy ve ark., 2001; Özbek, 2002). 1.MTP eklemden gelişen valgus sonucu Halluk-Valgus deformitesi, çekiç parmak ve MTP subluksasyon da gelişebilen deformiteler arasındadır (Şekil 20).

Boyun omurlarının tutulumu nadir olmakla beraber nörolojik açıdan çok önemli bir bölge olan atlanto-aksiyel eklemden subluksasyon görülebilmesi, RA'nın en önemli komplikasyonlarından biridir (Şekil 20). Bu bölgedeki subluksasyonlar nadir görülmekle birlikte tespitleri de zor olduğundan nadiren teşhis edilmekte ve bu nedenle fark edilmeden önce yapılabilecek tedavi veya teşhis amaçlı yanlış uygulamalar sonucunda hasta açısından ciddi nörolojik problemlere sebep olabilmektedir.



Şekil 19. RA'da kalça ekleminde görülen radyolojik değişiklikler (Anonim 11, 2018)



Şekil 20. RA'da görülen atlanto-aksiyal eklem subluksasyonu (Anonim 12, 2018)

2.4. Yaklaşım ve Tedavi

RA tedavisinde eklem hasarı oluşumunun engellenmesi için ilk iki yıl kritik dönemdir. Bu dönemde yeterli ve doğru tedavinin uygulanamaması eklemlerde geri dönüşümsüz değişimlerin oluşmasıyla sonuçlanacaktır. Son dönemlerde hemen hemen her hastalığın tedavisinde olduğu gibi RA tedavisinde de biyo-psikososyal model benimsenmektedir. Öncelikle hasta RA hakkında detaylı olarak bilgilendirilir. Uzun dönem tedavi ve takip gerektirdiği açıklanır. RA tedavisinde hastalığın alevlenme veya remisyon döneminde olması, erken başlangıç safhası veya kronikleşmiş safhada olması, hastanın yaşı ve eşlik eden sistemik rahatsızlıklarının varlığı göz önünde bulundurularak kısa ve uzun vadeli hedefler belirlenir ve tedavi planlanır. RA tedavisinde hastanın durumuna uygun medikal tedavi ve fizyoterapi ve rehabilitasyon ile birlikte ev düzenlemesi, alışkanlıklar, hobiler ve günlük yaşam aktivitelerinin doğru yönlendirilmesi önem arz etmektedir.

2.4.1. Medikal tedavi

RA'da en çok kullanılan ilaçların başında NSAİİ (Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar) gelir. Temel etki mekanizmaları araşidonik asitin prostoglandinlere, endoperoksitlere ve tromboksanlara dönüşümünü siklooksijenaz yolunu inhibe etmesiyle engellemesidir. Enflamasyonu önler ve analjezik etki oluşturur. Etkisi daha çok periferik olan bu ilaçlar RA seyrini değiştirmez. Genel olarak semptomatik tedavi amaçlı kullanılır. Yan etki olarak gastrointestinal sistem ve nefrotoksik yan etkiler görülebilmektedir (Brooks, 1991; Kayaalp, 1992; Vane, 1996; Furst, 2001).

DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) grubu ilaçlar da RA tedavisinde kullanılan önemli immun-supresif ilaçlardır. Bu ilaçlar hastalığın seyrini değiştirebilecek ilaçlardır. Bu grup içerisinde bulunan metotreksatlar (MTX) en sık kullanılan DMARD ilacıdır. Folik asit antagonistidir, granülosit fonksiyonlarında baskı oluşturarak antiinflamatuvar etki oluşturur. Akciğer, GİS ve kemik iliği yan etkileri arasında olduğundan hastaların kontrolü sık sık yapılmalıdır. MTX dışında DMARD grubundaki ilaçlar arasında antimalaryeller (hidroksiklorokin, klorokin), sulfasalazin, altın, D-penisilamin, Leflunomide, immünsüpresif ajanlar (azatioprin, siklofosamid,

siklosporin) ve biyolojik ajanlar (etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra) da bulunur (Dünder, 2018).

Kortikosteroidler immun supresif ve antiinflamatuvar etki oluşturabildikleri için RA tedavisinde kullanılır. Alevlenme dönemlerinde düşük doz uygulanması enflamasyon ve buna bağlı semptom ve bulguların baskılanmasını sağlar. Kortikosteroidlerin kısa ve orta vadede plasebo ve NSİİ'lere göre üstün olduğu bilinmektedir. Aktif RA'da doz artırımı yapılabilir. Kronik kullanımda tüm vücut sistemlerini etkileyebilen yan etkileri olduğundan hastanın semptomlarını kontrol altında tutan en düşük doz kullanılmalıdır. Bununla birlikte mide koruyucu ve tuzsuz diyet tavsiye edilmelidir. 3 aydan uzun süreli kullanımlarda Dvit ve Ca takviyesi yapılmalıdır. Yan etki yelpazesi geniş olduğundan kortikosteroide başlamadan önce hastada başka hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır. 6 aydan sonra alendronat tedaviye eklenmelidir (Kayaalp, 1992; Kirwan, 1995; Laan ve ark., 1999; Da Silva, 2000).

RA tedavisinde günümüzde birçok ilaç kullanılabilir. Ancak kullanılan ilaçlar tek başlarına kullanıldıklarında bir süre sonra ilk kullanıldıkları zaman oluşturdukları etkiyi yitirmektedirler ve yeteri kadar etkili olamamaktadır. Ve sonuç olarak başta remisyona giren RA tekrar alevlenme dönemine girerek progresif olarak eroziv ve multisistemik etki oluşturmaya devam edebilmektedir. Bu nedenle daha çok kombine ilaç tedavileri kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda da tekli veya ikili medikal tedavinin, kombine tedaviden daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yöntemle daha etkili sonuçlar alındığından günümüzde RA'nın medikal tedavisinde yaygın olarak kombine ilaç tedavisi kullanılmaktadır (Keşkek, 2004).

2.4.2. Fizyoterapi ve rehabilitasyon

RA tanısı konulan hastalarda uygun medikal tedavi planlandıktan sonra en iyi sonucu almak için multidisipliner yaklaşımla hasta merkezli olacak şekilde doktor, fizyoterapist, ergoterapist, psikolog ve aile ile birlikte değerlendirme sonucuna göre genel tedavi planı oluşturulmaya başlanır. Fizyoterapi açısından geniş bir perspektifle değerlendirme yapılır, hasta bilgilendirilir ve rehabilitasyon programı oluşturularak fizyoterapi ve rehabilitasyona başlanır. Fizyoterapide temelde amaç hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve GYA gerçekleştirilirken bağımsız ve sorunsuz bir şekilde

maksimum performansla yapabilmeyi sağlamaktır. Bu amaçla ağrı, enflamasyon, eklem deformiteleri, düşmeler ve denge bozukluklarının önüne geçecek uygulamalar planlanır ve uygulanmaya başlanır.

RA hastalarında fizyoterapide yaygın olarak hastanın durumuna göre aktif ve pasif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri, germe, izometrik başta olmak üzere kuvvetlendirme egzersizleri, eklem koruma teknikleri, manuel terapi yöntemleri, manipülasyon, mobilizasyon, gerekli durumlarda splintler, bantlama, ağırlık ve theraband egzersizleri kullanılır.

Akut-alevlenme dönemlerinde artrit gelişen eklemlere yönelik lokal soğuk uygulamalar, kronik-remisyon dönemlerinde de lokal sıcaklık uygulamaları kullanılır. Analjezik amaçlı TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) ve alçak frekanslı akımlar tedaviye ek bir modalite olarak kullanılmaktadır. Atrofi oluşumunu önlemek, kas kuvvetini arttırmaya destek olmak ve sekonder nöropatileri önlemek veya oluşan nöropati sonucunda kaybedilen fonksiyonları geri kazanmak için galvanik ve faradik akımlar kullanılır. Hastanın tedavi seansları dışında da değerlendirme sonuçlarına göre ev egzersiz reçetesi de düzenlenerek düzenli olarak yapması sağlanır ve sürekli kontrol edilerek gerekli değişimler, ekleme ve çıkarmalar yapılır. Uygun görülen durumlarda ergonomik ev düzenlemeleri yapılır, iş-uğraşı terapisi ve kendine yardım aletleri de hastanın günlük yaşamına adapte edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

‘Romatoid Artrit Ön Tanılı Hastalarda Eklem Sinovyal Sıvısının Mikrobiyolojik Açıdan İncelenmesi’ adlı araştırma için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 15.08.2018 tarihli ve 10 karar nolu etik kurul onayı aldık. Etik kurul onay belgesini tezin sonunda ek olarak sunduk.

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji bölümüne herhangi bir eklem ağrısıyla başvuran, herhangi bir eklemde şişlik (aktif enflamasyon) bulunan ve ARA kriterlerine (Tablo 2) göre RA ön tanısı konulan hastalardan çalışmaya uyum gösterebilecek ve ‘Araştırma için bilgilendirilmiş olur formu’ ile onayı alınan 65 kadın ve 74 erkek olmak üzere toplamda 139 hastayı çalışmaya dahil ettik.

Hastaların enflamatuar eklem aralarına artrosentez (gerek tanı gerekse de tedavi amacıyla bir iğne ile eklem içine girilmesi) yaptık ve enflamatuar sinovyal sıvı örneklerini bu şekilde aldık. Artrosentez yapılırken kullanılacak noktayı tükenmez kalemle işaretledik ve bölgeyi antiseptik çözeltiyle temizledik. Eklem boyutuna ve efüzyon miktarına göre 5-10 cc’lik enjektörle eklem girdik ve pistonu çekip sinovyal sıvının geldiğini gördükten sonra örneği aldık.

Sinovyal sıvı incelemesi için birkaç ml sıvı yeterlidir, aspire edilen sıvıyı mikrobiyolojik incelemeler için uygun tüplere aldık, uygun koşullarda transferini gerçekleştirdik. Daha sonra tüplere alınan ve hemen transferini gerçekleştirdiğimiz örneklerin Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji bölümü laboratuvarında ekimini ve analizlerini yaptık.

Laboratuvara aldığımız örnekleri daha önceden hazırladığımız ve kontamine olmayan kanlı agara, EMB (Eozin Methylen Blue) agara ve Mac-Conkey agara usulüne uygun olarak ekim işlemi yaptık. Kültürleri 37 °C’de , aerobik ortamda, 72 saat inkubasyona bıraktık ve üreme olan kültürlerin koloni morfolojilerini, gram boyamasını, oksidaz, katalaz testlerini yaparak değerlendirdik. Saf olarak izole edilen kolonileri identifikasyon ve antibiyogram amacıyla gram pozitif ve gram negatif panelleri kullanılarak BD Phoneix Otomatik İdentifikasyon Cihazında değerlendirdik.

Üreme gerçekleşen kültürleri ve antibiyogram sonuçlarını, hastaların yaş ve cinsiyetine göre SPSS 22.0 (IBM Electronics, ABD) istatistik programında ki-kare trend analizini kullanarak istatistiksel olarak değerlendirdik.



4. BULGULAR

Çalışmaya 139 RA hastası alınmıştır. Bu hastaların 65 'i kadın, 74'ü ise erkektir. Elde edilen verilere göre bakteri izole edilen ve edilmeyen örnek sayıları cinsiyete göre değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler yüzdelik oranlarına göre Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. RA hastalarında bakteri izole edilen örnek oranları ve cinsiyete göre dağılımları

	KADIN n(%)	ERKEK n(%)	TOPLAM n(%)
POZİTİF	5 (%7.7)	7 (%9.5)	12 (%8.6)
NEGATİF	60 (%92.3)	67 (%90.5)	127 (%91.4)
TOPLAM	65 (%100)	74 (%100)	139 (%100)

p:0.711

Bu veriler ile SPSS programında 'Chi-Square Test'i ile yapılan analiz sonucunda Pearson değeri 0.711 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre $p>0.05$ değeri elde edildiğinden, çalışmaya alınan RA hastalarından alınan örneklerde bakteri izole edilen örnek sayısı ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan bu analiz sonucunda SPSS'ten alınan tablolar ve grafik aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 4. Tablo 3'teki bulguların SPSS vaka değerlendirmesi

	Case Processing Summary					
	Cases					
	RValid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
cinsiyet * sonuç	139	100,0%	0	0,0%	139	100,0%

Tablo 5. Tablo 3'teki bulguların SPSS Crosstab sonuçları

cinsiyet * sonuç Crosstabulation

		Sonuç		Total	
		pozitif	negatif		
cinsiyet	kadın	Count	5	60	65
		% within cinsiyet	7,7%	92,3%	100,0%
		% within sonuç	41,7%	47,2%	46,8%
		% of Total	3,6%	43,2%	46,8%
	erkek	Count	7	67	74
		% within cinsiyet	9,5%	90,5%	100,0%
		% within sonuç	58,3%	52,8%	53,2%
		% of Total	5,0%	48,2%	53,2%
Total		Count	12	127	139
		% within cinsiyet	8,6%	91,4%	100,0%
		% within sonuç	100,0%	100,0%	100,0%
		% of Total	8,6%	91,4%	100,0%

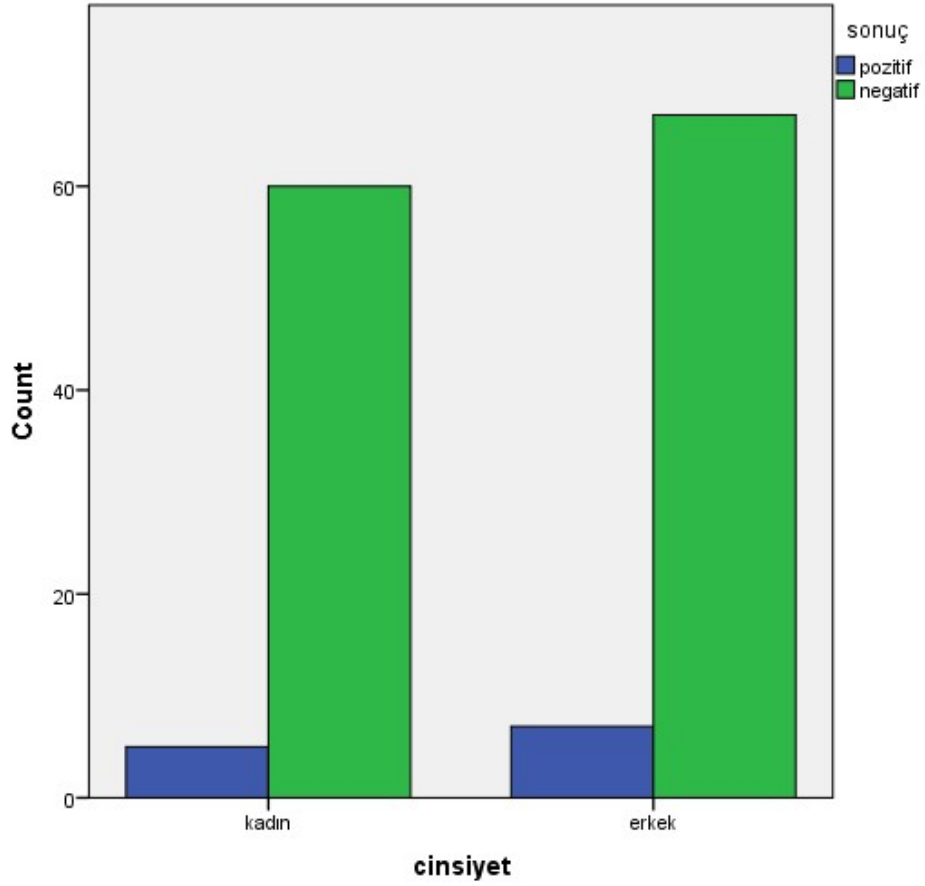
Tablo 6. Tablo 3'teki bulguların SPSS Ki-Kare analiz sonuçları

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,137 ^a	1	,711		
Continuity Correction ^b	,005	1	,946		
Likelihood Ratio	,138	1	,711		
Fisher's Exact Test				,770	,475
Linear-by-Linear Association	,136	1	,712		
N of Valid Cases	139				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,61.

b. Computed only for a 2x2 table



Şekil 21. RA hastalarında bakteri izole edilen örnek oranları ve cinsiyete göre dağılımları

Çalışılan örneklerden 8 farklı bakteri izole edilmiştir. İzole edilen bakteri sayısı ise erkek hastalardan 6, bayan hastalardan da 6 olmak üzere toplam 12'dir. Elde edilen verilere Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7'deki veriler ile SPSS programında 'Chi-Square Test'i ile yapılan analiz sonucunda Pearson değeri 0.444 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre $p > 0.05$ değeri elde edildiğinden, çalışmaya alınan RA hastalarından alınan örneklerden izole edilen bakteri türü ve sayısı ile cinsiyet arasında anlamlı bir farklılık olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan bu analiz sonucunda SPSS'ten alınan tablolar ve grafik aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 7. RA hastalarında izole edilen bakterilerin türleri ve cinsiyete göre dağılımları

BAKTERİLER	KADIN n(%)	ERKEK n(%)	TOPLAM n(%)
<i>1 Staphylococcus aureus</i>	3 (%60)	1 (%14.3)	4 (%33.3)
<i>2 Coagulase negative staphylococcus (KNS)</i>	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
<i>3 Brucella Melitensis</i>	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
<i>4 Staphylococcus warneri</i>	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
<i>5 Brucella spp.</i>	1 (%20)	1(%14.3)	2 (16.7)
<i>6 Staphylococcus Lugdunensis</i>	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
<i>7 Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (%20)	0	1 (%8.3)
<i>8 Cilt flora bakterisi (kontamine ?)</i>	0	1 (%14.3)	1 (%8.3)
TOPLAM	5(%100)	7 (%100)	12 (% 100)

p:0.444

Tablo 8. Tablo 7'deki bulguların SPSS vaka değerlendirmesi

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
bakteri * cinsiyet	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

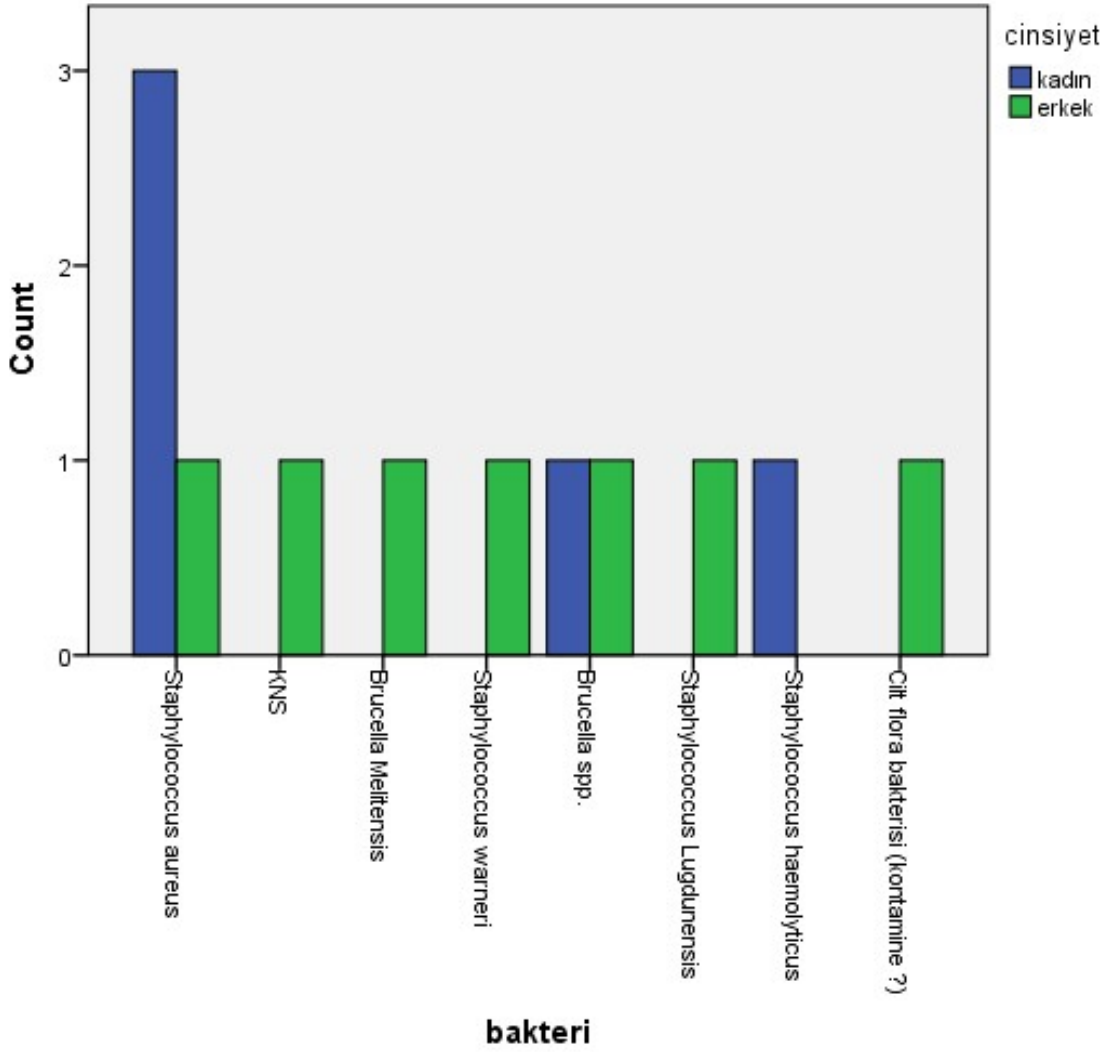
Tablo 9. Tablo 7’deki bulguların SPSS Crosstab sonuçları

			cinsiyet		Total
			kadın	erkek	
bakteri	Staphylococcus aureus	Count	3	1	4
		% within bakteri	75,0%	25,0%	100,0%
		% within cinsiyet	60,0%	14,3%	33,3%
KNS		Count	0	1	1
		% within bakteri	0,0%	100,0%	100,0%
		% within cinsiyet	0,0%	14,3%	8,3%
Brucella Melitensis		Count	0	1	1
		% within bakteri	0,0%	100,0%	100,0%
		% within cinsiyet	0,0%	14,3%	8,3%
Staphylococcus warneri		Count	0	1	1
		% within bakteri	0,0%	100,0%	100,0%
		% within cinsiyet	0,0%	14,3%	8,3%
Brucella spp.		Count	1	1	2
		% within bakteri	50,0%	50,0%	100,0%
		% within cinsiyet	20,0%	14,3%	16,7%
Staphylococcus Lugdunensis		Count	0	1	1
		% within bakteri	0,0%	100,0%	100,0%
		% within cinsiyet	0,0%	14,3%	8,3%
Staphylococcus haemolyticus		Count	1	0	1
		% within bakteri	100,0%	0,0%	100,0%
		% within cinsiyet	20,0%	0,0%	8,3%
Cilt flora bakterisi (kontamine ?)		Count	0	1	1
		% within bakteri	0,0%	100,0%	100,0%
		% within cinsiyet	0,0%	14,3%	8,3%
Total		Count	5	7	12
		% within bakteri	41,7%	58,3%	100,0%
		% within cinsiyet	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 10. Tablo 7'deki bulguların SPSS Ki-Kare analiz sonuçları

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	6,857 ^a	7	,444
Likelihood Ratio	9,029	7	,251
Linear-by-Linear Association	,593	1	,441
N of Valid Cases	12		

a. 16 cells (100.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,42.



Şekil 22. RA hastalarında izole edilen bakteri türleri ve cinsiyete göre dağılımları

Çalışmada toplam 12 izolatta bakteri izole edilmiştir. RA 30-50 yaş aralığında daha sık görüldüğünden izole edilen bakteriler ve yaşa göre dağılımları da değerlendirilmiş ve veriler Tablo 11’de gösterildiği şekilde düzenlenmiştir.

Tablo 11. RA hastalarında izole edilen bakterilerin yaş gruplarına göre dağılımı

BAKTERİLER	0-30 yaş n(%)	30-50 yaş n(%)	50+ yaş n(%)	TOPLAM n(%)
<i>1 Staphylococcus aureus</i>	3 (%60)	-	1(%25)	4 (%33.3)
<i>2 Coagulase Negative Staphylococcus (KNS)</i>	1(%20)	-	-	1 (%8.3)
<i>3 Brucella melitensis</i>	-	1(%33.3)	-	1 (%8.3)
<i>4 Staphylococcus warneri</i>	-	1(%33.3)	-	1 (%8.3)
<i>5 Brucella spp.</i>	-	1(%33.3)	1(%25)	2 (16.7)
<i>6 Staphylococcus lugdunensis</i>	-	-	1(%25)	1 (%8.3)
<i>7 Staphylococcus haemolyticus</i>	-	-	1(%25)	1 (%8.3)
<i>8 Cilt flora bakterisi (kontamine?)</i>	1(%20)	-	-	1 (%8.3)
TOPLAM	5 (%100)	3 (%100)	4 (%100)	12 (%100)

p:0.287

Tablo 11’deki veriler ile SPSS programında ‘Chi-Square Test’i ile yapılan analiz sonucunda Pearson değeri 0.287 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre $p>0.05$ değeri elde edildiğinden, çalışmaya alınan RA hastalarında izole edilen bakteri türü ve sayısı ile yaş arasında anlamlı bir farklılık olmadığı değerlendirilmiştir. Yapılan bu analiz sonucunda SPSS’ten alınan tablolar ve grafik aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 12. Tablo 11’deki bulguların SPSS vaka değerlendirmesi

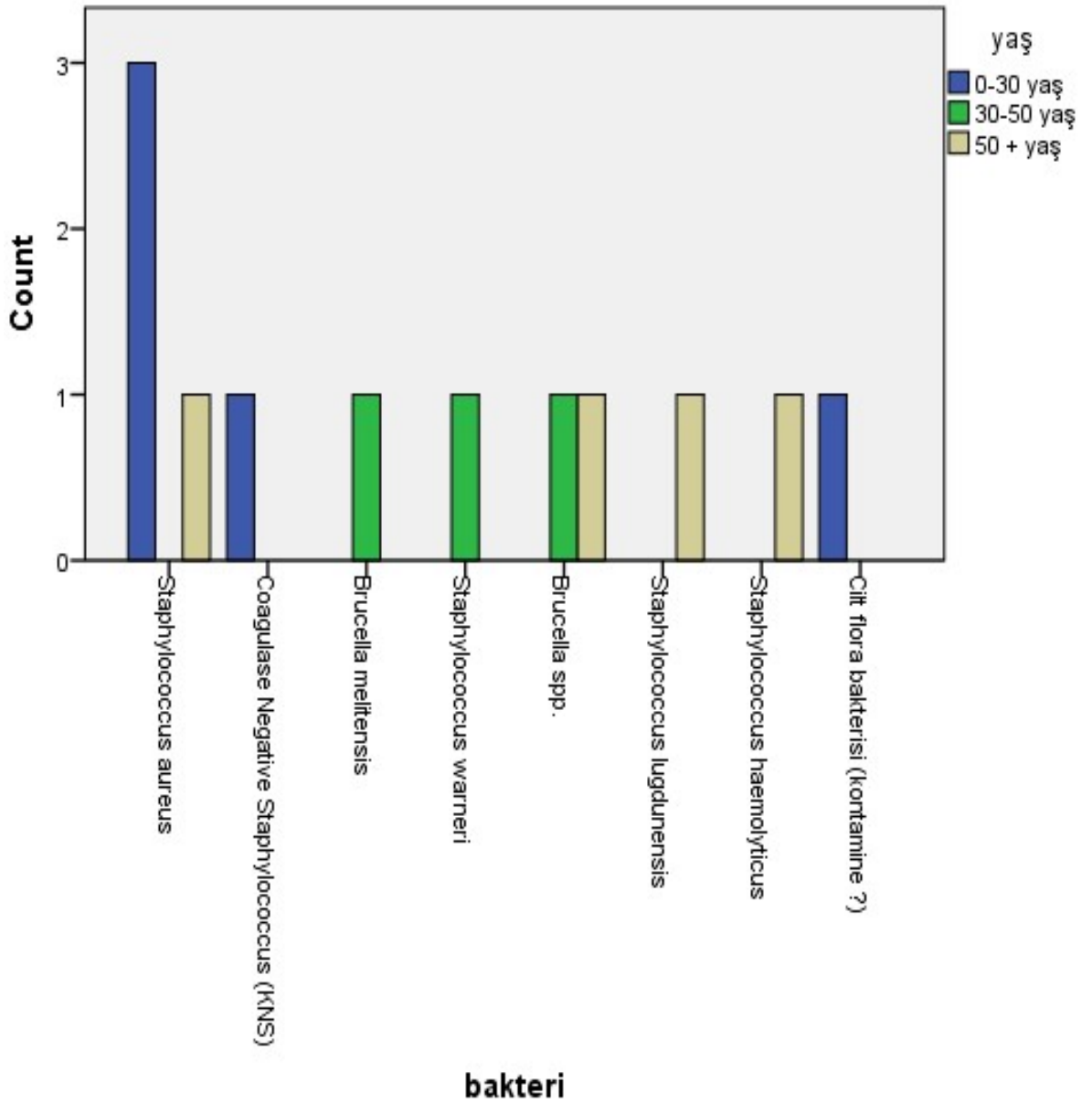
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
bakteri * yaş	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

Tablo 13. Tablo 11’deki bulguların SPSS Crosstab sonuçları

			yaş			Total
			0-30 yaş	30-50 yaş	50 + yaş	
bakteri	Staphylococcus aureus	Count	3	0	1	4
		% within bakteri	75,0%	0,0%	25,0%	100,0%
		% within yaş	60,0%	0,0%	25,0%	33,3%
Coagulase Negative Staphylococcus (KNS)	Staphylococcus (KNS)	Count	1	0	0	1
		% within bakteri	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% within yaş	20,0%	0,0%	0,0%	8,3%
Brucella melitensis	Brucella melitensis	Count	0	1	0	1
		% within bakteri	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% within yaş	0,0%	33,3%	0,0%	8,3%
Staphylococcus warneri	Staphylococcus warneri	Count	0	1	0	1
		% within bakteri	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% within yaş	0,0%	33,3%	0,0%	8,3%
Brucella spp.	Brucella spp.	Count	0	1	1	2
		% within bakteri	0,0%	50,0%	50,0%	100,0%
		% within yaş	0,0%	33,3%	25,0%	16,7%
Staphylococcus lugdunensis	Staphylococcus lugdunensis	Count	0	0	1	1
		% within bakteri	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
		% within yaş	0,0%	0,0%	25,0%	8,3%
Staphylococcus haemolyticus	Staphylococcus haemolyticus	Count	0	0	1	1
		% within bakteri	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
		% within yaş	0,0%	0,0%	25,0%	8,3%
Cilt flora bakterisi (kontamine ?)	Cilt flora bakterisi (kontamine ?)	Count	1	0	0	1
		% within bakteri	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% within yaş	20,0%	0,0%	0,0%	8,3%
Total	Total	Count	5	3	4	12
		% within bakteri	41,7%	25,0%	33,3%	100,0%
		% within yaş	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 14. Tablo 11'deki bulguların SPSS Ki-Kare analiz sonuçları

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	16,450 ^a	14	,287
Likelihood Ratio	18,590	14	,181
Linear-by-Linear Association	1,631	1	,202
N of Valid Cases	12		



Şekil 23. RA hastalarında izole edilen bakteri türleri ve yaş gruplarına göre dağılımları

Çalışmaya alınan RA hastalarının eklem sıvılarından izole edilen bakteriler için antibiyogram çalışması yapılmış ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler Tablo 15’te görüldüğü şekilde düzenlenmiştir.

Tablo 15. RA hastalarında izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

ANTİBİYOTİKLER BAKTERİLER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
<i>1 S. aureus</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	S	R	S	S	S	S	S	-	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	-	-	-
	S	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	-	R	S	-	-	-	-	S	S	-	-	-	-	-	-	-	-	S	-	-	-
<i>2 KNS</i>	S	-	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	S	-	-
<i>3 B. melitensis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>4 S. warneri</i>	S	R	S	S	S	S	R	S	S	-	S	S	S	S	R	S	S	-	-	-	
<i>5 Brucella spp.</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>6 S. lugdunensis</i>	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	R	S	R	S	S	
<i>7 S. haemolyticus</i>	R	-	R	R	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	R	R	S	R	S	S	
<i>8 Cilt florası (kontamine ?)</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
TOPLAM	7	6	8	7	7	7	7	8	7	6	7	7	7	7	6	7	8	4	4	4	

(S: DUYARLI, R: DİRENÇLİ, -:BAKILMADI)

p:1.00 (duyarlı) p:0.935 (dirençli)

Tablo 16. Tablo 15’te sayılarla ifade edilen antibiyotikler

1. Cefoxitin screen	12. Teicoplanin
2. Benzylpenicilin	13. Vancomycin
3. Oxacillin	14. Tetracycline
4. Oxacillin MIC	15. Tigecycline
5. Gentamicin	16. Fosfomycin
6. Ciprofloxacin	17. Fusidic acid
7. Inducible clindamycin resistance	18. Trimethoprim/Sulfamethoxazole
8. Erythromycin	19. Ampicillin/Sulbactam
9. Clindamycin	20. Levofloxacin
10. Linezolid	21. Moxifloxacin
11. Daptomycin	

Bu veriler ile SPSS programında ‘Chi-Square Test’i ile yapılan analiz sonucunda Pearson değeri duyarlı bakteriler için 1.00; dirençli bakteriler için ise 0.935 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre $p>0.05$ değeri elde edildiğinden, çalışmaya alınan RA hastalarında izole edilen bakteri türleri ve sayıları ile antibiyotik dirençlilik durumu arasında anlamlı bir farklılık olmadığı istatistik verisi olarak hesaplanmıştır. Yapılan bu analiz sonucunda SPSS’ten alınan tablolar ve grafik aşağıda gösterilmektedir.

Tablo 17. Tablo 15’teki bulguların SPSS vaka değerlendirmesi

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
	Antibiyotik * Bakteri * Sonuç	138	100,0%	0	0,0%	138

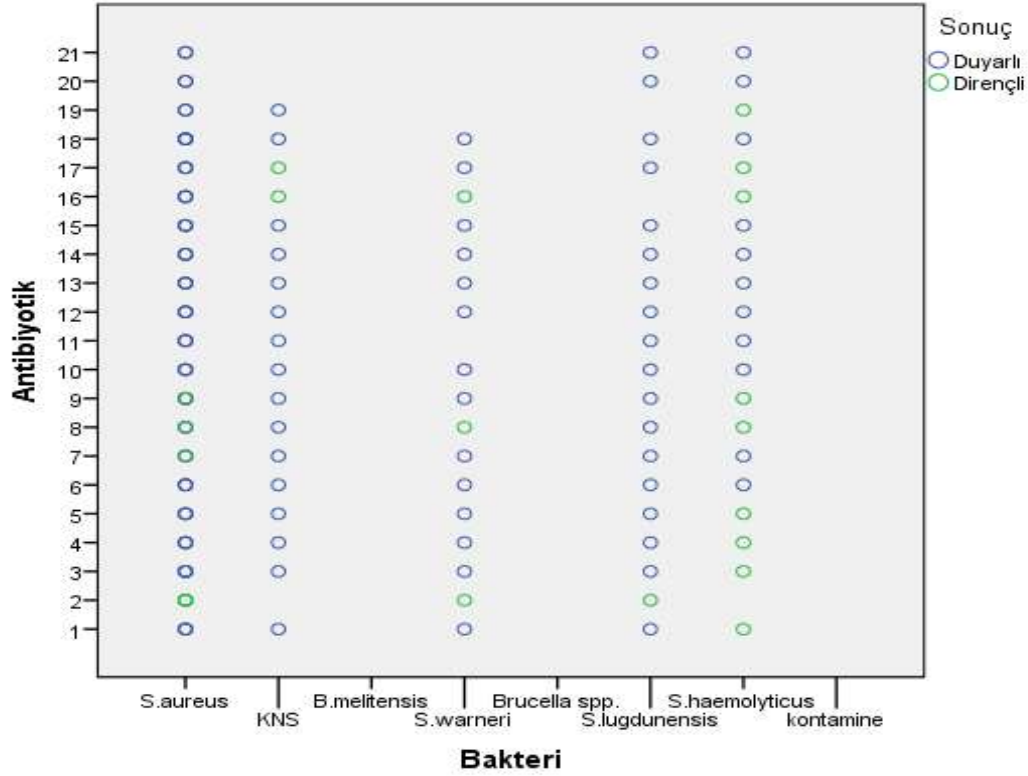
Tablo 18. Tablo 15’teki bulguların SPSS Crosstab sonuçları

Statistics Count

Sonuç	Bakteri	Antibiyotik																				Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Duyarlı	<i>S.aureus</i>	3		4	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	2	2	2	57
	<i>KNS</i>	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	16
	<i>S. warneri</i>	1		1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	14
	<i>S.lugdunensis</i>	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	18
	<i>S.haemolyticus</i>	0		0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	11
	Total	6		7	6	6	7	6	4	6	7	6	7	7	7	7	3	5	8	3	4	4
Dirençli	<i>S.aureus</i>	0	4	0	0	0		1	1	1							0	0		0		7
	<i>KNS</i>	0	0	0	0	0		0	0	0							1	1		0		2
	<i>S. warneri</i>	0	1	0	0	0		0	1	0							1	0		0		3
	<i>S.lugdunensis</i>	0	1	0	0	0		0	0	0							0	0		0		1
	<i>S.haemolyticus</i>	1	0	1	1	1		0	1	1							1	1		1		9
	Total	1	6	1	1	1		1	3	2							3	2		1		22
Toplam	<i>S.aureus</i>	3	4	4	3	3	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	4	2	2	2	64
	<i>KNS</i>	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	18
	<i>S. warneri</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	17
	<i>S.lugdunensis</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	19
	<i>S.haemolyticus</i>	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
	Total	7	6	8	7	7	7	7	8	7	6	7	7	7	7	6	7	8	4	4	4	138

Tablo 19. Tablo 15’teki bulguların SPSS Ki-Kare analiz sonuçları

Chi-Square Tests				
Sonuç		Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Duyarlı	Pearson Chi-Square	20,109 ^b	76	1,000
	Likelihood Ratio	28,711	76	1,000
	Linear-by-Linear Association	,330	1	,566
	N of Valid Cases	116		
Dirençli	Pearson Chi-Square	27,384 ^c	40	,935
	Likelihood Ratio	30,710	40	,855
	Linear-by-Linear Association	,538	1	,463
	N of Valid Cases	22		
Total	Pearson Chi-Square	10,167 ^a	80	1,000
	Likelihood Ratio	15,946	80	1,000
	Linear-by-Linear Association	,149	1	,700
	N of Valid Cases	138		



Şekil 24. RA hastalarında izole edilen bakteri türlerinin antibiyotik duyarlılıkları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

ARA romatoid artrit alt komitesi tarafından RA tanısı için tavsiye edilen bazı laboratuvar testleri arasında sinovyal sıvı incelemesi de vardır. Bu komiteye göre sinovyal sıvı incelemesi sonucunda herhangi bir bakterinin izole edilmemesinin beklendiği belirtilmiştir (Tonbaklar Bilgi, 2008). Ancak yaptığımız çalışma sonucunda ARA kriterlerine göre RA ön tanısı konulan hastalardan elde ettiğimiz ilk bulgulara göre 139 hastadan alınan eklem sıvısı örneğinden 5'i kadın 7'si erkek olmak üzere 12 örnekte bakteri izole edilmiştir.

Bazı hastalıklarda (Whipple, granülomatoz enfeksiyonlar, pigmento-villonodüler sinovit, sarkoidoz, lösemi, osteokondramatoz, multisentrik retikülohistositoz, hemokromatoz gibi) kesin tanıyı koyabilmek için klinik değerlendirme sonrası sinovyal sıvı incelemeleri ve sinovyal sıvı membran biyopsisi de düşünülebilir. Mikrobiyolojik olarak 'Gram ve Ziehl-Nielsen boyama', rutin bakteri kültürleri, mantar ve mikobakteri kültürleri çalışılabilir (Turgay, 2018). Ancak bu çalışmalarda RA tanısı için izolatların genel olarak negatif çıkması beklenerek veya ayırıcı tanı olarak kullanılan mikrobiyolojik tetkikler istenirken bizim çalışmamızda hastaların %8.56'sının eklem sinovyal sıvısında bakteri izole edilmiştir.

RA'lı hastalarda septik artrit gelişme insidansının genel olarak arttığı biliniyor (Pehlivan, 2010). Romatoid artritli hastalarda gelişen septik artrit vakalarıyla ilgili yapılan bir olgu çalışmasında RA tanısı konularak takibi yapılan ve ilaç tedavisine başlanan hasta belli bir süre sonra sağ diz ve ayak bileğinde şişlik şikayetiyle polikliniğe başvurmuştur. Septik artrit düşündüren bu tablo nedeniyle hastaya artrosentez yapılmış ve eklem sıvısı kültür için laboratuvara gönderilmiştir. Sonuçta eklem sıvısında metisiline sensitif *Staphylococcus a.* izole edilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz ilk bulgulara göre (Tablo 3) RA hastalarının sinovyal sıvılarında bakteri izole edildiğini ve yapılan istatistiksel analizler sonucunda bunun cinsiyetle ilişkisinin olmadığını gördük. Literatüre baktığımızda günümüzdeki rutin tanı kriterlerinde RA hastalarında sinovyal sıvı çalışması sonucunda bakteri izole edilmemesi gerektiğini, edilirse RA ile birlikte septik artritin de tabloya eklendiğini, bu durumda RA'nın tek başına tanı olarak gösterilemeyeceğini gördük.

Sonuç olarak çalışmamızda RA ön-tanıli hastaların %8.6'sında eklem sinovyal sıvısında bakteri izole edilebileceğini ve bu bulguların cinsiyetle arasında anlamlı bir farklılık olmadığını istatistiksel olarak gördük (Tablo 3). Ek olarak çalışmamız RA hastalarında septik artrit görülme oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın bu anlamda zayıf noktası olarak ise hastalara ön-tanı konulması noktasında yoğun poliklinik mesailerinden dolayı zaafların oluşmuş olabileceği bu nedenle RA ile birlikte septik artrit tanısının eklenmemiş olabileceği gösterilebilir. Ayrıca tez içerisinde 2.2. numaralı enfeksiyöz ajanlar başlığında da açıklandığı üzere araştırma konumuzun daha detaylı PCR çalışmalarıyla desteklenmesi gerektiğini ve bu çalışmalar sonucunda RA hastalarının sinovyal sıvılarında bakteri izole edilmesi durumunda dahi septik artrit tanısı ekstra olarak eklenmeden bu durumun sadece RA tanısı içeriğinde değerlendirilebileceğini, dolayısıyla RA tanı kriterlerinde de farklılıklar oluşabileceğini düşünmekteyim.

Çalışmamızda elde ettiğimiz ikinci bulgu ise izole edilen bakteri türleri ve cinsiyete göre dağılımlarıdır (Tablo 4). 2016 yılında yapılan bir çalışmada diz dejeneratif artrit tedavisi için eklem içi enjeksiyon yapılan hastalarda septik artrit gelişimi araştırılmış. Yaş ortalaması 60 olan (46-74 yaş arası) 7 kadın ve 5 erkek olmak üzere toplam 12 hastada yapılan çalışmada 3 (%25) sinovyal sıvı örneğinde bakteri izole edilmiştir. 2 kadın (%66.6) ve 1 erkek (%33.3) hastada izole edilen tek bakteri türü ise *S. aureus* tür. Bizim çalışmamızda ise bakteri izole edilen, yaş ortalaması 37 olan, toplam 12 hastanın 5'i kadın (%41.7), 7'si ise erkektir (%58.3). Ayrıca 12 örneğin 4'ünde (%33.3) *S. aureus* (3 kadın, 1 erkek), 2'sinde (%16.7) *Brucella spp.* (1 kadın, 1 erkek), geri kalan 6 örneğin her birinden 1 adet olmak üzere *KNS*, *B. melitensis*, *S. warneri.*, *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus.* ve cilt flora bakterisi (kontaminasyon?) izole edilmiştir.

2017 yılında artrosentez ve eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu sonrası septik artrit ile karşılaşılma sıklığının araştırıldığı bir çalışmada 14118 eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu ve 8252 artrosentez yapılan toplam 22370 uygulama kaydedilmiş ve bunlardan glukokortikoid enjeksiyonu yapılan sadece 11'inde (glukokortikoid enjeksiyonu yapılanlar arasındaki oranı %0.08) septik artrit gelişmiştir. Bu 11 örneğin 7'si erkek (%64), 6'sı kadındır (%36) ve yaş ortalamaları 67.3'tür. Bu

örneklerin 6'sında *S. aureus* (%55), 3'ünde grup *A streptococcus* (%27), 1'inde *E. coli* (%9), 1'inde de *E. faecalis* (%9) izole edilmiştir (Petersen ve ark., 2017). Bu çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi yine en çok *S. aureus* izole edilmiş ve cinsiyete göre dağılımda da erkeklerde daha çok bakteri izole edildiği için benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen ikinci bulgulara göre literatürdeki çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bakteri izole edilen örneklerin cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında erkeklerde daha fazla olduğu ve izole edilen bakteri türü olarak ta *S. aureus* bakterisinin ağırlıkta olduğu görülmektedir. Ancak elde edilen bu verilerin hem bizim çalışmamızda hem de literatürdeki çalışmalarda az sayıda örnekten elde edilmiş olmasından dolayı bu konuda yapılacak çalışmalarda daha fazla örneğe ulaşılması gerektiğini gördük. Örnek sayısının az olmasının nedeni ise aslında çalışmaya dahil edilen hasta sayısının fazla olmasına karşın rutin olarak istenen sinovyal sıvı kültürlerinin az olması ve istense bile bu kültürlerden izole edilen bakteri sayısının az olmasıdır.

Elde edilen bulgulara göre yaş dağılımları da çalışmamızda ortaya konulmuştur. 0-30, 30-50 ve 50+ olarak 3 gruba ayrılarak yapılan çalışmada 0-30 yaş grubunda 5, 30-50 aralığında 3 ve 50+ yaş grubunda ise 4 hastada bakteri izole edilmiştir (Tablo 5). Çalışmamızda yaş ortalaması ise 37'dir. Bu verilere göre yaş grupları ile izole edilen bakteri tür ve sayısı arasında anlamlı bir farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır.(McBride ve ark., 2018) Yeni Zelanda'da septik artrit epidemiyolojisini, klinik özelliklerini ve sonuçlarını tanımlamak amacıyla retrospektif olarak yapılan ve 2018 de yayınlanan bir çalışmaya göre eklem sıvısından bakteri izole edilen hastaların %53'ünde *S.aureus* (%13'ü metisiline dirençli *S.aureus*), %15'inde *S.pyogenes*, %28'i ise polimikrobiyal pozitif kültür olacak şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Çalışma 2019-2014 arasında hastaneye başvuran 16 yaş üstü artroplastisi yapılan hastalar dışındaki enfeksiyonu olan hastalarla yapılmıştır. Septik artrit insidansı yılda 26/100.000 olduğu belirtilmiştir. Yaş ortalaması 49 olarak belirtilen çalışmada cinsiyet dağılımında ise erkeklerde daha çok görüldüğü (%70) belirtilmiştir.

Ülkemizde septik artrit konusunda 2010'da yayınlanan bir makaleye göre 10-40 yaş arasında en sık görülen septik artrit etkeni *Neisseria gonorrhoeae*'dir. Non-

gonokokal olgularda ise *S. aureus* en sık saptanan etken olarak gösterilmiştir. Yeni doğanlarda *S. aureus*, gram negatif basiller ve β -streptokoklar; 6 ay – 5 yaş arasında ise *Haemophilus influenzae* en sık karşılaşılan septik artrit etkenleri olarak saptanmıştır. Ancak son dönemlerde artan aşılama sayesinde eskisi kadar *H. influenzae* etkeni görülmemektedir (Öztuna, 2010). Bizim çalışmamızda ise en sık etken olarak *S.aureus* görüldü ve 0-30 yaş arasında daha fazla (%41.7) bakteri izole edildi.

Sonuç olarak hem yaptığımız çalışma hem de literatürdeki çalışmalar incelendiğinde RA ve septik artrit hastalarında veya iki hastalığın aynı zamanda aynı hastada var olması durumunda en sık rastlanılan mikrobiyolojik etkenin *S. aureus* olduğunu söyleyebiliriz. Ancak yaş gruplarıyla izole edilen bakteri arasında anlamlı farklılığın olup olmadığını belirlemek amacıyla örnek sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda son olarak değerlendirdiğimiz nokta ise izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları oldu. Elde ettiğimiz veriler sonucunda özellikle göze çarpan izole edilen 4 *S. aureus* örneğinin hepsinin benzyliciline karşı dirençli olması oldu (Tablo 6 ve Tablo 7). Ancak bu verilere rağmen yapılan istatistiksel analizde izole edilen bakteri türü ve sayısı ile antibiyotiğe duyarlılık arasında anlamlı bir farklılık çıkmamıştır. Diz ekleminde septik artritlerle ilgili 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada 26 hastada bakteri izole edilmiş (Hindle ve ark., 2012). Bunların 12'si *S.aureus*'tur ve flucloxacillin ile erythromycine dirençlidir; 8'i *Streptococcus spp*'dir ve peniciline dirençlidir; 2'si *Coagulase-negative staphylococcus*'tur ve doxycycline, rifampicin, vancomycine dirençlidir; 1'i *E.coli*'dir ve ciprofloxacin, amoxicillin, gentamicine dirençlidir; 1'i metisiline dirençli *S.aureus*'tur ve vancomycin, rifampicin, clindamycine dirençlidir; 1'i *Pseudomonas*'tır ve ciprofloxacin dirençlidir; 1'i de *Aneorobic cocci* 'dir ve metronidazole karşı dirençlidir.

Antibiyotiklere karşı duyarlılık hastanın daha önce antibiyotik kullanım profiline direkt bağlı olduğundan bu konuda elde edilen sonuçlar hastadan hastaya farklılık göstermekte ve literatürdeki çalışmalarda da karşılaştırıldığında bir korelasyon görülememektedir.

KAYNAKLAR

Abhilash J, Fionula B, Jagdeep N. Treatment of rheumatoid tenosynovitis with cytokine inhibitors. Lancet. 2002;360:1565-66.

Abramson SB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. Rheumatology (Oxford). 2002;41:972-80.

Anonim 1, Romatoid Artrit Nedir [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <https://hisarhospital.com/romatoid-artrit-hakkinda-merak-edilenler/>

Anonim 3, Parmakta takılma [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <https://www.ajanshaber.com.tr/parmaginizdaki-bu-sese-dikkat-sandiginizdan-daha-tehlikeli-olabilir-haber-168102>

Anonim 4, Kollajen heliks yapısı [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: https://tr.wikipedia.org/wiki/Kollajen_heliks

Anonim 8, Brown sendromu [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <http://www.sasilik.com.tr/makaleler/23-brown-sendromu.html>

Anonim 9, pulmoner nodül [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <https://im0-tub-tr.yandex.net/i?id=8160f1ac7ac055af67112e7a0ac2d0f1&n=13>

Anonim 11, RAda kalça grafisi [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: https://femurhead.ru/wp-content/uploads/2013/07/clinic2_prev1.jpg

Anonim 12, RAda atlantoaksiyel subluksasyon [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: https://images.radiopaedia.org/images/2346133/ceb9f18f5680ffaad56117b5e7ec0d_jumbo.jpeg

Anonim 2, Famous historical depictions of rheumatoid arthritis. [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <https://rheumatoidarthritislifeinsurance.com/5-famous-people-rheumatoid-arthritis/>

Anonymous 5, butonneire deformity [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <https://i.pinimg.com/236x/c0/e7/16/c0e716a8852fd5e996cf71e2040a2903--alami-obat-herbal.jpg>

Anonymous 6, kuğu boynu deformitesi [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <https://i1.sndcdn.com/avatars-000198924798-u7101b-t500x500.jpg>

Anonymous 7, ulnar deviasyon [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <https://im0-tub-tr.yandex.net/i?id=75641f2154ddbdc90a790f0890e464b&n=13>

Anonymous 10, RA'da sistemik tutulum [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <https://image.slideserve.com/1354515/arthritis-rhumato-de-n.jpg>

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 ACR*. 1988;31:315-24.

Balandraud N, Meynard JB, Auger I, Sovran H, Mugnier B, Revirion D, et al. Epstein-Barr virus load in the peripheral polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum*. 2003;48(5):1223-8.

Brennan P, Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(6):808-13.

Bresnihan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol*. 1999;26(3):717-9.

Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol*. 2002;29(Suppl 65):39-43.

Brooks PM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Differences and similarities. *N Eng J Med*. 1991;324:1716-25.

Brown FE, Brown ML. Long-term results after tenosynovectomy to treat the rheumatoid hand. *J Hand Surg*. 1988;13(5):704-8.

Cohen BJ, Buckley MM, Clewley JP, Jones VE, Puttick AH, Jakoby RK. Human parvovirus infection in early rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(10):832-8.

Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls AS, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Medicine*. 2002;112(6):465-71.

Da Silva JA, Johannes WJ, Bijlsma MD. Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):859-80.

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.

Depper JM, Zvaifer NJ. Epstein-Barr virus: Is relationship to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981;24(6):755-61.

Dündar Ü, Romatoid Artrit [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <http://blog.aku.edu.tr/umitdundar/files/2012/01/ROMATO%C4%B0D-ARTR%C4%B0T.pdf>

Firestein GS. Invasive fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1781-90.

Fresko İ. Romatoid Artritin Eklem Dışı Bulguları. Hamuryudan V, editör. Romatoid Artrit. Ankara: MD Yayıncılık; 2002.

Furst DE, Hilson J. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. Koopman WJ, editor. Arthritis and Allied Conditions. Lippincott Williams and Williams. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001.

Goronzy JJ, Zettl A, Weyand CM. T cell receptor repertoire in rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol.* 1998;17:339-63.

GümüŖdiŖ G. Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. GümüŖdiŖ G, DoęanavŖargil E, editörler. Klinik Romatoloji El Kitabı. İzmir: Güven Matbaası; 2003.

Hale LP, Haynes BF. Pathology of rheumatoid arthritis and associated disorders. Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001, 1103-27.

Hauselmann HJ, Flechtenmacher J, Michal L, Thonar EJ, Shinmei M, Kuettner KE, 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.

Hindle P, Davidson E, Biant LC. Septic arthritis of the knee: the use and effect of antibiotics prior to diagnostic aspiration. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012;94:351-355.

Hoffman RW, O'Sullivan FX, Schafermeyer KR, Moore TL, Roussell D, Watson-MCKnown, et al. Mycoplasma infection and rheumatoid arthritis: Analysis of their relationship using immunoblotting and ultrasensitive PCR detection method. *Arthritis Rheum.* 1997;40(7):1219-28.

Huizinga TW. Genetics in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(5):703-16.

Inman RD. Infectious etiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1991;17(4):859-70.

Johnson LL, Dyer R, Hupe DJ. Matrix metalloproteinases. *Curr Opin Chem Biol.* 1998;37:466-71.

Johnson LL, Dyer R, Hupe DJ. Matrix metalloproteinases. *Curr Opin Chem Biol.* 1998;37:466-71.

Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1992.

KeŖkek ŖÖ. Romatoid Artritli Hastalarda Kombine Tedavinin Monoterapiye Üstünlüęü [Uzmanlık tezi]. İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve AraŖtırma Hastanesi; 2004.

Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1995;333:142-6.

Koopman WH. Arthritis and Allied conditions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.

Laan RJM, Lansen TL, Th A, Van Riel PLCM. Glucocorticoids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 1999;103:137-42.

Lechner F, Vogt HR, Seow HF, Bertoni G, Cheevers WP, Von BU, et al. Expression of cytokine mRNA in lentovirus-induced arthritis. *Am J Pathol*. 1997;151:1053.

McBride S, Mowbray J, Caughey W, Wong E, Luey C, Siddigui A, et al. Epidemiology, clinical features and outcomes of native joint septic arthritis in adults in south auckland. New Zealand. [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: https://online.boneandjoint.org.uk/doi/abs/10.1302/1358-992X.98BSUPP_23.EBJIS2016-052

Neurath MF. Detection of Luse bodies, spiralled collagen, dysplastic collagen, and intracellular collagen in rheumatoid connective tissues: an electron microscopic study. *Ann fRheum Dis*. 1993;52(4):278-84.

Nietfeld JJ, Wilbrink B, Helle M, Van Roy JL, Den Otter W, Swaak AJ, 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.

Nikkari S, Luukkainen R, Mottonen T, Meurman O, Hannonen P, Skurnik P, et al. Does parvovirus B19 have a role in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 1994;53(2):106-11.

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.

Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J Gend Specif Med*. 2002;5(4):28-37.

Özbek S. Romatoid Artritte Laboratuvar Bulguları. Hamuryudan V, editör. Romatoid Artrit. Ankara: MD Yayıncılık; 2002.

Özsoy MH, Altınel L, Başarır K, Çavuşoğlu AT, Dinçel VE. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. *TOTBİD*. 2006;5(3-4):101-10.

Öztuna V. Septik Artrit. *TOTBİD*. 2010;9(2):101-6.

Pehlivan Y, Türkbeyler İH, Uygun Ö, Çömez G, Onat AM. Romatoid Artritli Bir Hastada Oligoartrit ile Gelen Septik Artrit Vakası. *Gazi Tıp Derg*. 2010;16(3):31-3.

Persellin RH. The effect of pregnancy on rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1976;27(9):922-7.

Petersen SK, Andreasen RA, Hansen IMJ. The frequency of septic arthritis after arthrocentesis and intra articular glucocorticoid injection is low. *BMJ Journals*. 2017;76:990.

Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. JAMA. 1999;2:16.

Recklies AD, Poole AR, Banerjee S, Bogoch E, Dibattista J, Evans CH, et al. Pathophysiologic aspects of inflammation in diarthrodial joints. Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, editors. Orthopaedic Basic Science, American Academy of Orthopaedic Surgeons. Park Ridge: IL; 2000.

Rolleston H, Bart C. Rheumatoid Arthritis; Its Causation and Treatment. Can Med Assoc J. 1925;15(9):889-96.

Ruddy S, Harris DE, Sledge BC. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.

Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35(2):152-5.

Siman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. 2002;4(3):265-72.

Spector TD, Roman E, Silman AJ. The pill, parity, and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1990;33(6):782-9.

Spector TD. Rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 1990;16(3):513-37.

Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 1978;298(16):869-71.

Strand V, Kavanaugh AF. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(3):310-6.

Tekin M. Romatoid Artritli Hastalarda Tedavi Uyumunu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi ve Uyum Artırma Önerileri [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.

Tonbaklar Bilgi P. Romatoid Artritli Hastalarda Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Düzeylerinin Değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]. İstanbul: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı; 2008.

Turgay M. Romatolojik Hastalıkların Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri [Internet]. [Erişim Tarihi 2018]. Erişim adresi: <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Romatolojik-Hastaliklarn-Tanisinda-Kullanilan-Laboratuvar-Testleri.pdf>

Utsinger PD, Zvaifler NJ, Ehrlich GE. Rheumatoid Arthritis. Philadelphia: JB Lippincott; 1985.

Van Der Heijde IM, Wilbrink B, Tchvetnikov I, Schrijver IA, Schouls LM, Hazenberg MP, et al. Presence of bacterial and bacterial proteoglycans in the joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. Arthritis Rheum. 1998;41:162.

- Vane JR. Mechanisms of action of NSAIDs. *Br J Rheumatol.* 1996;35(1):1-3.
- Wada M, Imura S, Baba H, Shimada S. Knee laxity in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996;35:560-3.
- Warren D, Blackburn WD, Chatham WW. Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. Koopman WJ, McCarty DJ, editors. *Arthritis and Allied Conditions.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
- Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2000;39(1):3-8.
- Yavuz K Ş. Romatoid Artritin eklem bulguları. Hamuryudan V, editör. *Romatoid Artrit.* Ankara: MD Yayıncılık; 2002.
- Yazıcı Y, Erkan D. Romatoid Artrit Tanı ve Tedavisi. Karaaslan Y, Oksel F, editörler. *Romatizmal Hastalıklar Tedavi El Kitabı.* Ankara: MD Yayıncılık; 2003.

ÖZGEÇMİŞ

01.02.1991 tarihinde Van/Başkale’de doğdu. İlk ve ortaokul eğitimini Başkale Atatürk İlköğretim Okulu’nda, 2003 yılında tamamladı. Liseyi 2004-2005 yılında Ankara/Gölbaşı Dr. Şerafettin Tombuloğlu YDA lisesi ve 2005-2008 yıllarında da Van Atatürk Anadolu Lisesi YDA bölümünde tamamladı. 2008 yılında Denizli Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon YO’da, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Lisans bölümünü kazandı ve 2012 yılında mezun oldu. 2017 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri, Farmasötik Mikrobiyoloji alanında yüksek lisansa başladı ve 2019 yılında mezun oldu. Evli ve 1 kız çocuğu babasıdır.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Belgesi

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatooid Artrit Ön Tanılı Hastalarda Eklem Sinovyal Sıvısının Mikrobiyolojik Açından İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kat:4 No:11
	TELEFON	0432 225 04 70
	FAKS	0432 216 83 52
	E-POSTA	etikkurull@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğrt.Üyesi Mehmet Ata GÖKALP			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ortopedi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.04.2018	001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	30.08.2018	001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, İyi Klinik Uygulamalar 3 Ad. Literatür, Taahhütnamesi, Görev Dağılımı ve Yetkilendirme Belgesi				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Oğuz TUNCER

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Romatoid Artrit Ön Tanılı Hastalarda Eklem Sinovyal Sıvısının Mikrobiyolojik Açından İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:10
	Tarih: 15.08.2018
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet Ata GÖKALP sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Sıddık KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.A.Faruk KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Abbas ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Numan ÇİM	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan ÜSTÜN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEYEV	Tıbbi Farmakoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Cihan AYDOĞAN	Ortodonti	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Lârfü POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Nazlı AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	



*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Oğuz TUNCER
İmza:

17.09.2018

Etik Kurul Sekreteryası
Şeyin KARTAL

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

	<p style="text-align: center;">T.C. VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ Sağlık Bilimleri Enstitüsü</p>	
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU		

Tarih: 11/02/2019

Tez Başlığı / Konusu: Romatoid Artrit Ön Tanılı Hastalarda Eklem Sinovyal Sıvısının Mikrobiyolojik Açından İncelenmesi

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 58 sayfalık kısmına ilişkin, 29/09/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %8 (sekiz) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Hakan AYDIN

İmza

Öğrencinin Adı Soyadı	:	Hakan AYDIN
Anabilim Dalı	:	Eczacılık Temel Bilimleri
Öğrenci No	:	16930006004
Programı	:	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR
Doç. Dr. Gülhan BORA

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR
Dr. Öğr. Üyesi Hacer SAHİN AYDINYURT