

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA ANTİ CCP ANTİKOR  
DÜZEYİNİN KLİNİK, LABORATUVAR  
VE RADYOLOJİK BULGULAR İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Şeniz KULLE**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**


**DANIŞMAN  
Doç.Dr. Nurben SÜLDÜR**


**ANKARA  
2009**

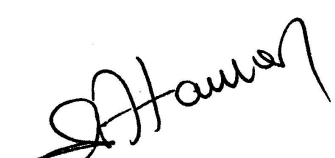
**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim / Bilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan "Romatoid Artritli hastalarda Anti CCP antikor düzeyinin klinik, laboratuvar ve radyoloji ile ilişkisi" başlıklı, Dr.Şeniz KULLE' ye ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07.05.2009

  
Prof. Dr. Mesut ATAY  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı

  
Doç. Dr. Nurben SÜLDÜR  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı

  
Prof. Dr. Şebnem ATAMAN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı  
Üye

## ÖNSÖZ

Tezimin düzenlenmesinde bana yol gösteren ve destek olan tez sorumlusu hocam, Sayın Doç. Dr. Nurben Süldür'e, asistanlığım süresince her konuda yakın ilgilerini gördüğüm, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygı değer hocalarım; Prof. Dr. Mesut Birol Atay, Prof. Dr. Süreyya Ergin, Prof. Dr. Gülay Dinçer, Prof. Dr. Bülent Seçkin, Prof. Dr. Peyman Yalçın, Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı, Doç. Dr. Haydar Gök, Doç. Dr. Güneş Yavuzer, Doç. Dr. Birkan Sonel Tur'a eğitimimdeki emek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarıma,

Hep yanımda ve bana destek olan dostum Dr. Vildan Binay Safer'e,

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Suzan Çandaroğlu, Azime Kale ve Aygül Çakır başta olmak üzere tüm klinik hemşirelerine, tüm klinik sekreterlerine, tüm fizyoterapistlere ve kliniğin tüm personeline teşekkür ederim.

Ayrıca bugüne kadar bana her türlü desteği gösteren sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Şeniz KULLE**

Ankara, 2009

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR VE AÇIKLAMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1.ROMATOİD ARTRİT.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Patogenez .....	7
2.1.5. Tanı Kriterleri .....	11
2.1.6. Klinik Bulgular .....	12
2.1.7. Progresyon .....	18
2.1.8. Laboratuvar Bulgular .....	20
2.1.9. Radyolojik Bulgular .....	26
2.1.10. Ayırıcı Tanı .....	28
2.1.11. Tedavi.....	29
2.1.12. Hastalık Aktivitesinin Saptanması .....	36
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>38</b>
3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ .....	38
3.2.İSTATİSTİKSEL İNCELEME .....	41
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>42</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>50</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>56</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>57</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>58</b>
<b>9. EKLER.....</b>	<b>73</b>

## KISALTMALAR

<b>ACR</b>	: American Colege of Rheumatology (Amerikan Romatizma Derneği)
<b>AFA</b>	: Anti-Filagrin Antikor
<b>AKA</b>	: Anti-keratinize epitel antikorları
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>Anti-CCP</b>	: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
<b>APF</b>	: Antiperinükleer Faktör
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DİF</b>	: Distal İnterfalangial
<b>ESR</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>EULAR</b>	: Eur opean League Aganist Rheumatism
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon Gama
<b>IL-1</b>	: İnterlökin 1
<b>IL-2</b>	: İnterlökin 2
<b>IL-6</b>	: İnterlökin 6
<b>M-CSF</b>	: Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite Kompleksi
<b>MKF</b>	: Metakarpofalangial
<b>MTF</b>	: Metatarsofalangial
<b>NSAİİ</b>	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
<b>PAD</b>	: Peptidilarginin Deiminaz
<b>PİF</b>	: Proksimal İnterfalangial
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>SDA</b>	: Sağlık Değerlendirme Anketi
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforme edici büyüme faktörü $\beta$
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

Şekil 4.1. Hastaların Anti-CCP Antikor Dağılımı.....	44
Şekil 4.2. Hastaların Romatoid Faktör Dağılımı.....	44
Şekil 4.3. Romatoid Artritli Hastaların Kullandığı İlaçlara Göre Dağılımı.....	47

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	42
Tablo 4.2. Romatoid Artritli Hastalarda Değerlendirme Parametrelerinin Özellikleri.....	43
Tablo 4.3. Romatoid Artritli Hastalarda Değerlendirme Parametrelerinin İlişki si.....	45
Tablo 4.4. Romatoid Artritli Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişki si.....	46
Tablo 4.5. Romatoid Artritli Hastalarda Kullandıkları İlaçlar ile Hastalık Değerlendirme Parametreleri Arasındaki İlişki .....	48
Tablo 4.6. Romatoid Artritli Hastalarda RF ve Anti-CCP Pozitifliği ile Hastalık Değerlendirme Parametreleri Arasındaki İlişki .....	49

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) en sık rastlanan kronik inflamatuvar eklem hastalığıdır. Toplumdaki genel prevalansı %1'dir ve 60 yaş üstü popülasyonda %2 sıklığında görülür. Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanlar gibi risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. RA ile HLA-DR4 ve HLA sınıf II DR1 doku grubu arasında güçlü bir ilişki vardır. Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda daha sık görülür (1,2,3).

Romatoid artritde eklem tutulumu sinovial hiperplazi ile başlar, sinovit ve pannus oluşumuna ilerler. Pannus kıkırdak ve kemikte erozyona neden olur, eklem destrüksiyonu ve ankilozaya yol açar. Hastalığın ilk belirtisi, genellikle parmak eklemlerinde meydana gelen ağrı ve şişliktir. Daha sonra büyük eklemler, özellikle diz, dirsek ve omuz etkilenir. Aktive olmuş inflamatuvar mediatörler, sinovyal membranları infiltre ederek kemik ve kıkırdakta hasara yol açarlar. Deri altında romatoid nodüller oluşabilir. Romatoid artrit sistemik bir hastalık olduğu için daha ileri aşamalarda vücudun diğer bölümlerini ve organları da etkileyebilir (1,4).

Romatoid artrit tanısının erken konulması, tedavi ile eklem dokusundaki hasarın önüne geçilebilmesi açısından çok önemlidir. Çünkü romatoid artrit nedeni ile eklemlerde oluşan deformiteler hastanın günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkiler, özürüllüğü artırır ayrıca sistemik tutulum nedeni ile mortalite artışına neden olur. Romatoid artrit başlangıç şekli hastadan hastaya farklılık gösterir. Tipik semptomları olanlarda sıklıkla hastalığın ilk yılında tanı konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk dönemlerinde klinik semptomlar belirgin değildir. Atipik ilerleme gösteren semptomlara sahip birçok hastada tanı koymak için uzun zaman geçebilir ve bu süre nedeni ile hastanın günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenir. Bu nedenle erken tanı önem kazanmaktadır (5,6,7).

Günümüzde RA tanısında kullanılan Romatoid faktör (RF) ACR kriterlerinden birini oluşturmaktadır. RF IgG molekülünün Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikordur. RA'de RF pozitifliğinin sensitivitesi %60-80 civarında iken spesifitesi daha düşüktür, çünkü RF başka otoimmün hastalıkları ve enfeksiyöz



hastalıkları olan hastalarda hatta normal sağlıklı kişilerin önemli bir kısmında özellikle yaşlı kişilerde de bulunmaktadır. Bu nedenle tanı için spesifik ve sensitif serolojik testlere ihtiyaç vardır (8,9).

Son yıllarda pek çok yeni otoantikor tanımlanmıştır. Siklik sitrulin içeren peptide (CCP) karşı oluşan antikorlar RA için yeni ve oldukça spesifik bir markerdir. AntiCCP antikorlarının RA tanısı için spesifitesi (özgüllüğü) %91-98, sensitivitesi (duyarlılığı) %41-68 oranındadır. Ayrıca anti CCP antikorlarının eroziv artrit gelişimi ve radyolojik hasar ile de ilişkili olduğu ve hastalık semptomlarının başlangıcından önce de görüldüğü gösterildiğinden erken RA tanısında kullanılabilir bir test olduğu belirtilmiştir (4,10,11).

Bu çalışmada; ülkemizde en sık görülen otoimmün hastalıklardan olan, tanı ve tedavide geç kalınması durumunda ciddi komplikasyonlara yol açan romatoid artritli hastalarda anti-CCP antikor düzeyinin klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ROMATOİD ARTRİT**

Romatoid artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen, özellikle periferik sinovyal eklemleri simetrik olarak tutan, eklem dışı tutulumun da eşlik edebildiği kronik, multisistemik bir hastalıktır. İnflamatuvar artritler arasında en sık görülendir. Eklem tutulumu sinovial hiperplazi ile başlar, sinovit ve pannus oluşumuna ilerler. Oluşan pannus kıkırdak ve kemikte erozyona neden olup eklem destrüksiyonuna ve ankiloza yol açar. Sıklıkla dalgalanmalarla seyrederek ve tedaviye rağmen kronikleşerek progresif eklem destrüksiyonu, deformite, disabiliteye neden olabilir. Sonuçta hastanın günlük yaşam kaliteleri etkilenir (1-4).

#### **2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ**

Dünya çapındaki prevalansı %0,8 (değişik toplumlarda sıklığı %0,3-2,1 arasında bildirilmiştir) olarak tahmin edilmektedir. RA hemen hemen tüm toplumlarda görülmektedir. Birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın/erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir ancak RA'de ileri yaşlarda bu oranın eşitlendiği bildirilmektedir. Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (1,2,12).

#### **2.1.2. ETİYOLOJİ**

Yıllardır yapılan birçok çalışmalara rağmen etiyoloji halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak kabul edilen yaygın görüşe göre hastalık, genetik olarak predispoze kişilerde, bugün için tam bilemediğimiz çevresel etkenlerin antijenik uyarısıyla başlamakta ve immün sistemdeki kompleks etkileşimlerle kronik hale

gelmektedir. Üzerinde en sık durulan görüşler genetik faktörler, hormonal faktörler ve enfeksiyöz ajanlardır.

### **2.1.2.1.Genetik Faktörler**

Yapılan aile çalışmaları genetik bir yatkınlık olduğunu işaret etmektedir. RA'li hastaların yaklaşık %10'unun etkilenmiş bir akrabası vardır. Tek yumurta ikizlerinde hastalığın ikinci ikizde çıkma şansının, çift yumurta ikizlerine göre 5 kat daha fazla oluşu genetik faktörün önemini göstermektedir. Ancak tek yumurta ikizlerinde hastalığın iki ikizde birden çıkma olasılığının %50'nin çok altında olması, etyopatogenezinde genetik dışındaki faktörlerin de önemli olduğuna işaret etmektedir (3,13).

### **2.1.2.2.Romatoid Artrit ve HLA İlişkisi**

İlk olarak lökositlerde saptanan ve insan lökosit antijenleri (HLA) olarak isimlendirilen bu moleküllerin daha sonra vücuttaki bütün hücrelerin yüzeylelerinde bulunduğu anlaşılmış ve major histokompatibilite kompleksi (MHC) olarak isimlendirilmişlerdir. MHC molekülleri insanda 6. kromozomda kodlanmaktadır.

HLA sınıf-I molekülleri, vücutta birçok hücrede bulunur ve özellikle endojen antijenlerin CD8+ T lenfositlerce tanınmasında rol oynarlar. HLA sınıf I molekülleri naturel killer (NK) hücrelerine verdikleri inhibitör yanıtla yabancı hücre olarak tanınmaları engellenmektedir. Hücrenin virüs enfeksiyonu veya malign transformasyon gibi durumlarla antijenik yapısında meydana gelen değişiklikler, NK'ların algıladığı inhibitör sinyali kapatmakta ve bu hücreler immün sistem tarafından yabancı olarak algılanarak yok edilmektedirler. HLA A, B, C olmak üzere üç tipi vardır.

Sınıf-II molekülleri ise sadece dentritik hücre, makrofaj, B lenfositler ve aktif T hücrelerinde bulunur. Fagositte edilen yabancı moleküllerin CD4+ T hücrelere sunulmasında görev alırlar. HLA DR, DQ, DP olmak üzere üç tipi vardır.

RA'in HLA-DR4 ve -DR1 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HLA-DR4'ün alt gruplarından HLA-DRB1\*0401, -\*0404, -\*0408 RA ile ilişkili alellerdir. Bu MHC genleri sadece hastalığın başlaması ile değil, seyri ve şiddeti ile de ilgilidir. Hastalıkla ilgili bu alelleri taşımayanlarda hastalık daha hafif ve seronegatif seyretmektedir. İki (homozigot) DRB1\*04 aleli olanlarda ise daha ağır ve ekstraartiküler tutulumlu bir hastalık tablosu olduğu bildirilmiştir. DR4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda ise DR1, DR6 ve DR10 alt grupları incelenmiş ve RA için risk oluşturduğu görülmüştür. HLA DR2, -DR3, -DR7'nin hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (3,7,14).

### **2.1.2.3.Cinsiyet ve Hormonal Faktörler**

RA, kadınlarda daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir. Cinsiyet farklılığının temeli bilinmemektedir, ancak hormonal durumun immün fonksiyon üzerine etkileri ile ilişkilidir. Hamilelikte RA'li hastalarda %75'e varan oranda remisyona gözlenmektedir, hamilelik sonrası olguların %80-90'ında semptomlar tekrar alevlenmektedir. Korunmanın mekanizması belli değildir, ancak gebelik boyunca IL10 gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımına veya hücresel immünitedeki değişikliklere bağlı olabilir. RA'in bayanlarda daha fazla görülmesi, gebelikte remisyona girip, gebelik sonrası nüks etmesi, premenopozal ve postmenopozal dönemlerde sıklık ve seyirlerinin farklı olması, erkeklerde daha az görülmesi bu hastalık üzerinde hormonal etkinin olduğuna işaret etmektedir. Seks hormonları immün mekanizmalar üzerinde önemli roller oynamaktadırlar. Östrojenler, T hücrelerinin antijen stimülasyon etkisini baskılar, T hücre supresör aktiviteyi azaltır. Progesteron ise T hücre supresör aktiviteyi artırır, fakat lenfosit proliferatif etki gösteren antijeni inhibe eder (2,15).

#### **2.1.2.4.Enfeksiyöz Ajanlar**

Bugüne kadar RA etiyojisinde rol oynadığına inanılan bir mikroorganizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Bazı hastalarda sinovyal dokularda difteroid benzeri mikroorganizmalar elde edilmiştir ancak benzer mikroorganizmalar nonromatoid dokuda da saptanmıştır. Mikoplazmaların, piyojenik bakterilerin ve mikobakterilerin etiyojik rolleri üzerinde durulmuş ancak yeterli kanıtlar elde edilememiştir. Mikobakteriyum tüberkülozisin kartilaj proteoglikanları ile moleküler benzerlik gösterdiği ve sinovyal sıvıda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür. Romatoid artritli hastaların ne kanından ne de eklem sıvısı ve dokularından canlı mikroorganizma izole edilememesinden sonra ilgi bakteriyel enzimlere ve bakterinin diğer komponentlerine yöneltilmiştir. Bakteriyel debrislerin sinovyal hücreler ve makrofajlar tarafından fagosite edildiği fakat parçalanmadığı ve kronik irritasyona yol açtığı düşünülmüştür, fakat romatoid sinovya da bakteri komponentleri de gösterilememiştir. Etiyojide rol oynadığı düşünülen virüsler arasında ise; Human T-cell lenfotropik virüs Tip 1, diğer retrovirüsler, Ebstein Barr virüs, Hepatit B virüsü, Rubella, Parvovirüs B19 sayılabilir. Fakat bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu virüslerin RA etiopatogenezindeki rolleri kesin olarak aydınlatılamamıştır. Virüslerin üç farklı mekanizma ile RA' e neden olabileceği ileri sürülmüştür. İlk mekanizma artrojenik bir ajanın eklem kıkırdağına ve diğer yapılara yayılarak direk etkiyle veya lokalize immün yanıtla artrite yol açabileceğidir. İkinci mekanizma virüslerin immün kompleksler oluşturmak yoluyla artrite neden olabilecekleri, üçüncü olası mekanizma ise viral ajanların immün sistemi etkileyerek otoantikor oluşumuna yol açmalarıdır (2,3,5,16).

#### **2.1.2.5.İsı Şok Proteinleri (İŞP)**

Hücreler tarafından strese yanıt olarak sentez edilirler. Görevleri arasında, proteinlerin intrasellüler translokasyonlarını kolaylaştırma ve sonuç olarak da ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi etkenlerden hücreleri korumaları vardır. İnsan İŞP ile bakteri İŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler olabilir.

İnflamatuar artritlerde sinovyal hücrelerin IŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir (2,12).

#### **2.1.2.6. Tip II Kollagen**

RA'li hastaların serumlarında denatüre tip II kollagene karşı oluşan antikor titresi yüksek bulunmuştur. Anti-kollagen antikorlar RA için özgül değildir. Eklem harabiyeti ve inflamasyonun devamında rol oynadıkları düşünülmektedir (2).

#### **2.1.2.7. Diğer Nedenler**

Sigara kullanımı RA gelişme riskini arttırır, ayrıca daha şiddetli hastalık için risk faktörüdür. Diyetle RA gelişimi arasında ilişki incelenmiş, zeytinyağı ve balıkyağı tüketiminin koruyucu, selenyum ve bakır eksikliğinin ise RA ile bağlantısı olabileceği bildirilmiştir. Sosyoekonomik düzeyin etyolojideki rolü araştırıldığında ise hastalığın ortaya çıkışı ile arasında ilişki bulunamamıştır (3).

#### **2.1.3. PATOGENEZ**

RA'de primer inflamasyon sinovyumda olur. Anatomik olarak, normal sinovya iki kısımdan oluşur. Bunlar eklem aralığına bakan 1-2 hücreden oluşan bazal membransız, ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabakadır. Subintimal tabakada daha çok kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektin bulunur. İntimal tabakadaki sinovyal hücreler makrofajlara özgü davranışlara sahiptirler ve T hücrelerinin mediatörleri olarak görev yaparlar. Normal sinovya romatoid sinovyaya döndüğünde bu hücreler allojenik T hücre aktivasyonunda etkili olurlar (17,18,19).

İmmün cevabın erken ve en önemli komponenti T lenfositler ve özellikle CD4+ hafıza hücreleridir. Bu hücreler genelde postkapiller ve venüller etrafında, HLA-DR

pozitif makrofaj ve dendritik hücelere yakın pozisyonunda bulunur. CD8+T lenfositler ise daha az sayıda ve tüm dokuda yaygın haldedir (17).

Günümüzde RA'in mikroorganizma kökenli antijene karşı T hücre yanıtıyla başladığı düşünülmektedir. Antijen sunucu hücre yüzeyindeki HLA molekülüne bağlı bulunan antijenik peptid, T hücre reseptörü tarafından tanınmakta ve oluşan bu kompleks T hücrelerini uyararak sitotoksik yanıt, sitokin salınımı ve otoantikor yapımı gibi çeşitli efektör yanıtların başlamasını sağlamaktadır (20).

Aktive olan CD4+ hücreler IFN- $\gamma$  ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- $\gamma$  monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- $\alpha$  salgılanır. IFN- $\gamma$  ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklikler gösterirler. MHC sınıf II ve Fc reseptörleri tanımlamaya başlarlar. IFN- $\gamma$ , kollajen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir. Buna rağmen RA'li hastaların sinovyal sıvı ölçümlerinde IFN- $\gamma$  düzeyleri çok düşük tespit edilmiştir. IFN- $\gamma$  ile TNF- $\alpha$ 'nın birbirlerine zıt etkileri vardır. IFN- $\gamma$ 'nın RA'li hastalarda düşük saptanmasının nedeni TNF- $\alpha$ 'nın bu hastalarda artmış olmasından kaynaklanabilir (21).

Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek Ig ve RF salgırlar. Salgılanan Ig'ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immun kompleksleri oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immun kompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği arttırırlar, polimorfonükleer lenfositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosit ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi vazoaktif peptitler de inflamatuvar bölgeye inflamatuvar hücrelerin girişini sağlarlar. Sonuçta sinovyumı kaplayan hücrelerin sayısında artışla birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu görülür. Bu dönem ışık mikroskopuyla incelendiğinde; sinovyumı kaplayan hücrelerin hipertrofi ve

hiperplazisi, mikrovasküler hasar, tromboz, neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikler ve küçük kan damarları etrafında toplanmış mononükleer hücre infiltrasyonları şeklinde saptanır (21).

RA patogenezinde sitokinler önemli role sahiptir. Sitokinler, hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immun cevabın regülasyonunu sağlayan proteinlerdir. İmmun sistem hücreleri tarafından salgılanırlar. RA'de, sinoviyada sitokinlerin düzeyleri artar. En belirgin artışlar, TNF- $\alpha$  ve IL-1'de görülür. Her iki sitokin de lenfosit kemotaksisini, angiogenezi, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini arttırmırlar. Ayrıca IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, granülositmonosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi sitokinlerin de önemli rolü olduğu gösterilmiştir. RA'li hastalarda trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve gama globulin yüksekliği, IL-6'nın aşırı üretilmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır. Diğer pro-inflamatuar sitokinler nitrik oksit, prostoglandinler, lökotrienler ve oksijen radikallerini içerir. Romatoid sinovitin neovaskülarizasyonunu hipoksi, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi faktörler stimüle eder. Vasküler endotel üzerinde E-Selektin ve intersellüler adezyon molekülleri de bol miktarda bulunur (17,22).

Hastalığın kronik fazında sinovyal tabakada hücre infiltrasyonu, özellikle tip A ve tip B sinovyal hücrelerde artma olmaktadır. Hücre artışı sonucu villöz oluşumlar meydana gelir ve pannus oluşur. Pannusların etkili olduğu alan kırık ile kemiğin birleştiği bölgelerdir. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kollajenazların yıkıcı etkileri sonucu subkondral kemikte erazyonlar başlar. Pannus kartilajı harap ederken eklem aralığı gittikçe daralır. Ayrıca subkondral kemik boyunca da ilerler ve bu bölgede yüzeysel kistik oluşumların ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta eklemlerde zamanla deformiteler gelişmeye başlar (17,18,23).

RA'de klinik belirtiler sinovyal membranda T lenfosit aktivasyonu belirginleştiği zaman başlar. Bu dönem eklemde şişlik, hareket kısıtlılığı ve ağrı ile klinik bulgu verir.

Özetle Romatoid artrit'teki sitokin profili;



1. T hücre kaynaklılar: INF- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10.
2. Makrofaj-Tip A sinoviosit kaynaklı: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, TGF- $\beta$ .
3. Fibroblast-Tip B sinoviosit kaynaklı: IL-6, GM-CSF, TGF- $\beta$

Özetle sitokinlerin işlevleri;

İnflamasyonu artıranlar; IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , G-CSF, GM-CSF.

İnflamasyonu azaltanlar; IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- $\beta$ , çözümlü TNF reseptörü, çözümlü IL-2 reseptörüdür (23).

Patogenez iki faz ile karakterizedir. Birincisi mikrosirkülasyon ve sinovyumdaki hücrelerin plazma proteinleri ve sellüler elementlerin eklem akışını sağlayan eksüdatif faz, ikincisi subsinovyumda olan ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile giden kronik inflamatuvar fazdır. Genellikle her iki faz bir arada bulunur. Romatoid artrit ve diğer inflamatuvar artritlerde ilk dönemde ödem ve anjiogenez ön plandadır, geç dönemde ise hücre hiperplazisi ile karakterize sinovit gelişir. Romatoid sinovyumda bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfosit gibi çeşitli hücreler anjiogenezi artırabilirler. Bu hücrelerden salınan FGF- $\alpha$  ve  $\beta$ , VEGF, TGF- $\beta$ , heparin, TNF- $\alpha$  ve PGE2 anjiogenezi uyaran moleküllerdir. Sinovitin başlangıcında ilk olarak mikrovasküler hasar ve hafif sinovyal hücre proliferasyonunun ilk lezyon olduğu düşünülmektedir. Önceleri Polimorfonükleer Lökosit (PMNL) hakimiyeti olur. Küçük kan damarlarında anormallik, inflamatuvar hücreler ile obliterasyon veya organize tromboz görülmektedir. İnflamatuvar cevap çıplak gözle ödematöz sinovyum ve eklem kavitesinde silindirik villöz uzantılar şeklinde görülmektedir. Işık mikroskopisi karakteristiktir ama patogonomik değildir. Sinovyal sıralı hücrelerde hiperplazi olması ile normalde 1-3 sıra olan intima hücreleri 6-10 sıralı hale gelir. Fokal ve segmental vasküler değişiklikler olur. Şişmiş endotelial hücrelere bağlı olarak venöz distansiyon olur, kapiller obstrüksiyon sıkıtır, venül ve arteriollerin duvarı nötrofillerle infiltridir, trombüs ve periartiküler

hemorajilerin olduğu alanlar vardır. Geç dönemde daha çok mononükleer hücre hakimiyeti, daha az nötrofil infiltrasyonu vardır. İntimal tabakanın hipersellülaritesi RA'de kronik sinovyal inflamasyonun en belirgin bulgusudur. Floresans incelemesinde perivasküler bölgelerde CD4+ yardımcı T hücreleri, uzak alanlarda CD8+ baskılayıcı T hücreleri daha fazladır. Plazma hücreleri ve B lenfositleri az olsa da romatoid sinovyum bol miktarda immünoglobülin (Ig) içerir. İmmünfloresan incelemelerde subsinovyumda Ig G çoğunluğu görülür. Sinovyal sıvıda ise nötrofil hakimiyeti vardır. Lökosit sayısı birkaç binden yüzbine kadar değişiklik gösterir. Eklem sıvısında ayrıca kompleman komponentleri, çoğu anti-IgG aktivitesi içeren IgM yapısında immün kompleksler, kemotaktik faktörler, lökotrienler saptanabilir (5,11,18,23,24).

#### **2.1.4. ROMATOİD ARTRİT TANISI**

RA tanısı esas olarak klinik bulgularla konur. Amerikan Romatizma Derneği ilk olarak 1958 yılında RA tanı kriterlerini geliştirmiş, 1987 yılında bunları yenilemiştir (25).

1987'de gözden geçirilmiş RA sınıflandırması: ARA kriterleri:

1. Sabah sertliği: Tam olarak geçmeden önce eklem içi ve çevresinde 1 saat süren sabah sertliği,
2. Üç yada daha fazla eklem bölgesinde artrit: En az üç eklem bölgesinde eş zamanlı olarak doktor tarafından gözlenen yumuşak doku şişliği ve efüzyon,
3. El bileği eklemine artrit: El bileği, dirsek, proksimal interfalangial (PİF) ve metakarpofalangial (MKF)de artrit,
4. Simetrik artrit: Vücudun her iki tarafındaki eklem bölgelerinin eş zamanlı tutulumu,
5. Romatoid nodüller: Kemik çıkıntılar, ekstansör yüzeyler veya eklem komşu bölgelerde doktor tarafından gözlenen subkutan nodüller,

6. Serumda romatoid faktör: Herhangi bir metotla anormal yüksek düzeyde serum RF seviyelerinin gösterilmesi,
7. Radyolojik değişiklikler: El ve el bileklerinin posteroanterior grafilerde tutulan eklemler veya yakın komşuluklarında erozyonlar veya açık biçimde gözlenen kemik dekalsifikasyonunu mutlaka içeren RA'e ait tipik değişikliklerin bulunması.

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir. Bu kriterlerin kullanılması ile romatoid artrit tanısında %90 oranında sensitivite, %89 oranına spesifite sağlanabilmektedir (26,27).

### **2.1.5. KLİNİK BULGULAR**

RA, periferik eklemlerin kronik, simetrik ve eroziv sinoviti ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların %50-70 kadarında birkaç hafta veya ay içinde yavaş yavaş bulgu vermeye başlar. İlk bulgular halsizlik, yorgunluk gibi sistemik bulgular veya eklem ağrısı, şişlik gibi eklem bulguları olabilir. Eklem bulguları genellikle simetrikdir; ancak bazı hastalarda asimetric başlayıp simetrik tutulumla doğru gelişme gösterebilir. Sabah tutukluğu, ağrıdan haftalar hatta aylar önce başlayabilmektedir. Gece hareketsiz kalmaya bağlı olarak intersitisiyel alandaki ödem nedeniyle geliştiği düşünülmektedir. Sabah kalktıktan sonra kasların hareketiyle beraber bu sıvı lenfatik sistem tarafından drene edilmekte ve tutukluk geçmektedir. Akut başlangıç olguların %15'inde görülür. Hastaların %15-20 kadarında ise birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişen subakut bir başlangıç görülür. En sık tutulan eklemlerin başında PİF, MKF ve el bileği gelmektedir. RA'li hastaların %70-90'ında bu eklemlerde ağrı, şişlik ve duyarlılık gözlenmektedir. Diz, dirsek, metatarsofalangial (MTF) eklemleri %60 oranında tutmaktadır. Kalça, omuz, ayak bilekleri daha az oranda tutulmaktadır. Hastaların %30'unda ayak parmaklarında tutulum vardır. RA'de torasik, lumbal, sakral vertabraların tutulumu sık görülmez. Ancak servikal vertebra daha sık tutulabilmektedir. C1-C2 diskovertabral bir eklem olmasına rağmen sık

tutulmaktadır. RA'li hastaların hastalıklarının herhangi bir döneminde temporamandibuler eklem tutulumu gelişebilmektedir (1,2,28).

### **2.1.5.1. Romatoid Artrit'in Eklem Bulguları**

**1- Sinoviyal inflamasyon:** Sinovitin klinik bulguları silik veya subjektif olabilir. Ağrılı, şiş, sıcak eklemler genellikle inflamatuvar sinovitin en aktif fazında görülür. Ağrı RA'li hastaların en önemli problemidir. Eklem hassasiyeti direk palpasyonla tespit edilir. Boyun, omuz, kalça gibi direk palpasyonu zor olan eklemlerde hareketle olan ağrı eklem hassasiyetine işaret eder. Şişlik en kolay MKF, PİF, dirsek, ayak bileği, MTF ve diz eklemlerinde fark edilir. RA'de hastalığın geç döneminde inflamasyon bulguları silik olabilir. Bunun nedeni kronik inflamasyona bağlı olarak sinoviyumun damarlanması ve yerini granülasyon dokusu ve fibrozisin almasından kaynaklanır. Buna karşılık sabah tutukluğu, halsizlik, yorgunluk, anemi, yüksek sedimentasyon, radyolojik eklem harabiyetinin progresyonu dikkat çekicidir. Kıkırdak kaybı ve periartiküler kemikte erozyon, yapısal hasarın karakteristik bulgularıdır (19,29,30).

**2- Sabah Tutukluğu:** Eklemlerde tutukluk RA'in en temel semptomlarından birisidir. Günün erken saatlerinde belirir ve iş gücünü etkiler. 1-2 saatten önce düzelmez. Sabah tutukluğuna sinoviyumdaki inflamasyon ve ödemin neden olduğu düşünülmektedir. Süresi ise inflamasyonun derecesi ile ilgilidir. Hastalığın remisyon döneminde gerileyip kaybolmaktadır (19,29,30).

**3- Eklem Deformitesi:** RA'de eklem deformitesi çeşitli mekanizmalarla oluşur. Hepsinde ortak olan, sinovitle olan ilişki ve hastanın eklemine, ağrıyı en az hissettiği pozisyonda tutmaya çalışmasıdır. Diğerleri ise kıkırdak ve kemik harabiyeti ile tendon, bağ ve kaslarda değişikliklerdir. Eklemdeki inflamasyon tendon kılıflarının iltihabına da neden olur. Bu da kılıfta kalınlaşmaya, tendon nodüllerinin oluşmasına ve tendon rüptürlerine neden olur.

### 2.1.5.2. Spesifik Eklemlerdeki Bulgular:

**1-Servikal Vertebra:** RA'de tutulumları nadirdir. Boyun ağrısı ve tüm servikal ark boyunca tutukluk boyun tutulumunun en karakteristik bulgularıdır.

**2-Omuz:** En sık tutulan eklemlerdendir. Eklem hareketinin kaybı aktif artrit gelişiminin bir bulgusudur. Hastalar ağrıları nedeniyle eklem hareketlerini azalttığından kolayca donuk omuz sendromu gelişebilir.

**3-Dirsek:** İnflamasyonun en kolay tespit edildiği bölgelerden biridir. Olekranon bursasının tutulumu sıktır. Romatoid nodüller gelişebilir.

**4-El Bileği:** El bileğindeki radial deviyasyona sıklıkla MKF eklemlerde ulnar deviyasyon eşlik eder. Sinovitle ilişkilendirilen semptomlar, periferik sinirlerin belli bölgelerde sıkışması ile de gelişebilir.

**5-Parmaklar:** MKF ve PİF eklem tutulumu sık, DİF eklem tutulumu nadirdir. Düğme iliği deformitesi (eş zamanlı olarak PİF'lerde fleksiyon ve DİF'lerde hiperekstansiyon olarak tanımlanır) kuğu boynu deformitesi (MKF eklemlerde fleksiyon kontraktürü, PİF'lerde hiperekstansiyon ve DİF'lerde fleksiyon olarak tanımlanır) parmaklarda gelişen deformitelerdir. Romatoid nodüller gelişebilir, tendon rüptürü olabilir. Eklem çevresindeki kemiklerde harabiyet olabilir.

**6-Kalça:** Hareket ve yük binmesi ile ağrı oluşması ve hareket kısıtlılığı kalça eklemının tutulumunu gösterir. Kıkırdak harabiyeti diğer eklemlerden daha hızlı ilerler.

**7-Diz:** Sinovyal effüzyon ve kalınlaşma diz muayenesi sırasında kolayca tespit edilir. Eklem kapsülünün geriye doğru herniasyonu ile popliteal kist (Baker kisti) oluşturabilir.

**8-Ayak ve ayak bileği:** MTF ve talanaviküler eklem tutulumu olmadan tek başına tutulumu oldukça nadirdir. Halluks valgus, çekiç parmak ve MTF başının ayak tabanına doğru subluksasyonu gelişebilen deformiteler arasındadır. Tarsal tünel

sendromu, posterior tibial sinire bası sonucu gelişir. Ayak tabanında yanıcı parestezilere neden olur (3,29,30).

### **2.1.5.3. Romatoid Artrit'in Eklem Dışı Bulguları**

RA'in en sık görülen deri bulgusu subkutan romatoid nodüllerdir. Nodüller daha çok dirsek ekstensör yüzü, parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum ve aşil tendonu gibi basınç alanları üzerinde yer alır. Nodüller ağrısız, sert, 2 cm'ye kadar çıkabilen ve sıklıkla alttaki periosta yapışık oval yuvarlak kitlelerdir. Seropozitif hastaların %20'sinde görülürken, seronegatif olanlarda daha nadirdir. Nadiren akciğer, dalak, kalp vb. diğer organlarda gelişebilir. Mikroskopik olarak palizatik makrofajlarla çevrili granülasyon dokusuyla sınırlı, santral fibroid nekrozun olabildiği patolojik yapılardır. Bu nodüller hastalığın aktivitesini gösterir ve ağır olgularda daha sıktır. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülür hatta kaybolabilirler. Fakat metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile nodüllerde büyüme olabilmektedir (31-33).

RA'de görülen kas zayıflığı, genellikle eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisine bağlıdır. Ayrıca beslenme problemleri, medikasyon ve nörolojik disfonksiyon da buna katkıda bulunur. Nadiren inflamatuvar miyopati de görülür ve serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyinde yükselme olabilir. Bu durumda kas liflerinde dejenerasyonla seyreden hücrel infiltrasyon görülebilir. RA'de görülen kas tutulumları daha çok sekonder olup ilaçlara bağlıdır. D-penisilamine bağlı yaygın polimiyozit, kronik steroid kullanımına bağlı kas atrofisi veya hidrosiklorokine bağlı nöromiyopati gelişimi buna örnek olarak gösterilebilir (34).

RA'de en sık görülen göz tutulumu %10-35 oranla keratokonjonktivitis sikkadır. Hastalık şiddeti ile ilişki göstermez ve tedavisi semptomatiktir. Bir diğer tutulum episklerittir ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir, selim seyirlidir ve tedavisiz iyileşir. Daha nadir görülen sklerit, nodüler, diffüz ve nekrotizan şekilde karşımıza çıkar, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. Aktif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. RA

kontrol altına alınsa bile ilerleyebilir ve zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanabilir. RA'de görülen diğer göz tutulumları arasında üveit, episkleral nodülozis, ülseratif keratit sayılabilir (34).

RA'de akciğer tutulumu sıktır buna rağmen klinik bulgular siliktir. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir. Plevral tutulum sık görülen tutulumlardan biridir ve genellikle asemptomatiktir. RA'de plevral sıvı eksüda karakterlidir. Diğer eksüda karakterli sıvılardan glukoz düşüklüğü ile ayırt edilir. Az miktarda birikir ve erkeklerde daha sık görülür (34).

Parankimal pulmoner nodüller, yaygın sinoviti ve nodülleri olan seropozitif hastalarda görülür ve genellikle asemptomatiktir. Periferal yerleşimlidirler ve çapları 1cm'den 6-8 cm'ye kadar değişir. Kaviteleşebilir, plevral efüzyona ve bronkoplevral fistüle neden olabilirler. Parankimal pulmoner nodüllerde ayırıcı tanı için eksizyonel biyopsi yapılması gerekebilir. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla nodüller sıklıkla geriler (34).

RA'de parankimal tutulum için en klasik örnek diffüz interstisyel fibrozistir. İlk kez 1948'de tanımlanmıştır. En yaygın bulgu, PA Akciğer grafisinde bilateral baziller interstisyel tutulumdur ve genellikle asimetriktir. Tutulum yama tarzı alveolar infiltrasyon şeklinde başlar, daha sonra retikülonodüler paterne ilerler. Kliniği idiyopatik akciğer fibrozu ile aynıdır. Erkek, seropozitif ve nodülü bulunan hastalar ile sigara içen hastalarda daha sık görülür (35).

RA'de akciğer tutulumunun seyrek görülen diğer şekilleri arasında; hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Kaplan sendromu, romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir görülen ve ağır prognozla seyreden izole pulmoner arterit sayılabilir. Ayrıca RA tedavisinde kullanılan metotreksat, D penisilamin ve parenteral altın gibi ilaçlar da akciğer komplikasyonlarına yol açabilirler (34,35).

RA'deki kalp tutulumu değişik şekillerde olmakla birlikte, genellikle klinik olarak belirgin kalp hastalığına yol açmaz. En sık kardiyak tutulum perikardit şeklindedir. Çoğu zaman seropozitif, nodüllü, erkek hastalarda görülür. Otopsilerde

%50, asemptomatik hastalarda ekokardiyografi ile %50 oranında perikardiyal anormallikler ve efüzyon tesbit edilebilir. Hastalık tedavi edilince genellikle geriler. Bazı hastalarda konstrüktif perikardite ve bunun sonucu olarak sağ kalp yetmezliği ve periferik ödeme neden olabilir. Romatoid nodüllere bağlı lezyonlar miyokard ve kapaklarda görülebilir. Klinik bulguları ise kapak disfonksiyonları, emboli, iletim defektleri, koroner arterit ve bazen de kardiyomyopati (36,37).

Hastalığın aktif dönemlerinde normokrom-normositer anemi görülür. Kronik hastalık anemisi şeklindedir. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir (38). Ayrıca TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA'de anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (39,40). Bazı hastalarda demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği anemileri de görülebilir. Demir eksikliği beslenme bozukluğuna, NSAİ ilaçların demir emilimini bozmasına veya barsakta neden oldukları kronik mikro kanamalara bağlı gelişebilir. Metotreksat kullanımı hastalarda folik asit eksikliğine bağlı makrositer anemiye neden olabilir. Felty sendromu, RA'in lenfadenopati, splenomegali, nötropeni ile seyreden bir şeklidir. Nadiren tabloya hepatomegali eklenebilir. Ateş yüksekliği, kilo kaybı ve hipersplenizm tablosu gelişmektedir. Tüm kan hücrelerinde azalma olmasına rağmen nötropeni daha belirgindir (28).

RA'de böbrek, direkt olarak nadir tutulmaktadır. Hafif fokal segmental glomerülosklerozlar tanımlanmıştır. Amiloidoz gelişebilir. NSAİ ilaçlar, intersitisyel nefrit ve papiller nekroz yapabilmektedir. Altın tuzları ve D-penisilinamin membranöz nefropatiye sebep olabilir (28).

Gastrointestinal sistemde RA'e özgü bir anormallik yoktur. Vaskülitte bağlı iskemik komplikasyonlar görülebilir. Kullanılan NSAİ ilaçlara bağlı gastrik ve peptik ülser görülebilir. Aktif hastalarda özellikle AST ve ALP olmak üzere karaciğer enzimleri yüksek olabilir ve inflamasyonun kontrolü ile normale inerler. Histolojik olarak nonspesifik periportal mononükleer hücre infiltrasyonu görülür.



Yine NSAİ ilaç kullanımına baēlı geliēebilen enzim yūkseklēi ilaç kesilince normale dōner, nadiren ciddi karaciēer bozukluēuna neden olurlar. Diēer ilaēların yan etkileri aēısından da karaciēer fonksiyon testleri aralıklarla deēerlendirilmelidir (32).

RA hastalarında sinir kompresyonu ve periferik tuzak nōropatileri sıklıkla gōrūlür. Altın, klorokin gibi ilaēlara baēlı periferik nōropati geliēebilir. Simetrik sensoriyal polinōropati, simetrik sensorimotor polinōropati, mononōrit, mononōritis multipleks gōrūlebilir. Santral sinir sistemi tutulumu daha nadirdir ve vaskūlit veya romatoid nodūllerin yerleēimine gōre nōrolojik bozukluklar geliēebilir. Atlantoaksiyal ve diēer seviyelerdeki subluksasyon veya luksasyonlara baēlı baē-boyun aērısı, vertebrozitler yetmezlik, radikūlopati veya myelopati bulguları olabilir (32,41).

## **2.1.6. ROMATOİD ARTRİTİN PROGRESYONU**

### **2.1.6.1. ERKEN HASTALIK:**

Klinik olarak eklem harabiyeti henūz yoktur, radyolojik olarak kemik kırıkda kırık yıkımı gōrūlmez. Hastalēın bu evrede yakalanması progresyon aēısından hastaya ēok fayda saēlamaktadır. Bu evrede inflamasyon yoēundur. Kemik erozyonunun oluēum hızı fazladır. Hastaların bir kısmı bu evrede remisyona girerek kalabilirler. Bu evrede gōzlenen eklem dıēı bulguların varlıēı, yūsek riskli HLA alellerinin varlıēı, yūsek RF titreleri varlıēı, kontrol edilemeyen inatēı poliartrit varlıēı prognozun kōtū olacaēını gōstermektedir.

### **2.1.6.2. İLERLEYİCİ HASTALIK:**

Tedaviye raēmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatēı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır. Sonuēta sakatlık tablosu geliēir.

### 2.1.6.3. GEÇ HASTALIK:

Kesin eklem hasarının oluştuğu, bazı komplikasyonların eşlik ettiği evreyi tanımlar. Hastaların çoğunda hastalık süresi uzundur. Hasarın oranı aslında hasarın şiddetini yansıtmaktadır (2,3,28).

Aşağıdaki faktörler RA'in kötü prognozundan sorumludur (2,3,42).

3.	Kadın cinsiyet
4.	Sinsi başlangıç
5.	Simetrik hastalık tablosu
6.	Başlangıçtaki aktivitenin uzun olması
7.	Kilo kaybı ve iştahsızlık gibi genel semptomların varlığı
8.	Romatoid nodüllerin erken ortaya çıkması
9.	Romatoid nodüllerin tekrarı
10.	Eklem dışı bulguların varlığı
11.	Radyolojide erozyonların erken ortaya çıkması
12.	RF'nin erken pozitifleşmesi ve yüksek titrelerde olması
13.	Kriyoglobulinemi
14.	HLA-DR4 ve DR-1'in pozitif olması
15.	Yüksel eritrosit sedimentasyon hızı
16.	Trombositoz
17.	Eozinofili

## 2.1.7. LABORATUVAR BULGULARI

Romatoid artritde kesin tanıyı koyduracak laboratuvar yöntemi yoktur, ancak çeşitli ve özgün olmayan laboratuvar bulguları mevcuttur.

### 2.1.7.1. Akut Faz Reaktanları

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artış gösterir ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir. C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen hastalık aktivitesini daha çabuk ve daha duyarlı gösteren akut faz reaktanlarıdır. Yine hastalık aktivitesine bağlı olarak haptoglobülin ve serum amiloid-A proteininde de artışlar saptanabilir (43).

**C-Reaktif Protein (CRP):** CRP ilk olarak 1930'larda pönomokok pönomonisi geçiren hastaların serumlarında saptanmış, C-polisakkaritleri bağlayabildiği için C-reaktif protein adını almıştır. Daha sonraları bütün enfeksiyöz olan veya olmayan inflamatuvar süreçlerde de arttığı gözlenmiştir. İlk saptanan akut faz reaktanıdır. Karaciğerden salgılanmaktadır. CRP'nin opsonizasyon, kompleman aktivasyonu, fagositoz gibi süreçlerde rolü olduğu gösterilmiştir. Presipitasyon ve aglütinasyon tekniğine dayalı ilk geliştirilen CRP tayin metotlarında, CRP'nin duyarlılığı düşüktü ve kantitatif limiti yüksekti. Ancak özgül antikorların geliştirilmesiyle yüksek sensitif CRP (HSCR) denen bir kavram ortaya çıktı. CRP ölçümlerinde duyarlılık arttı ve saptanabilir alt limit düştü. Spesifik olmamasına rağmen tanı almış kronik hastaların takibinde kıymetli bir parametredir (44).

**Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH):** ESH laboratuvarlarda kullanılan geleneksel testlerden biridir. Verilen zaman periyodu içinde vertikal bir tüp içinde eritrositlerin düşme mesafesi ölçülerek hesaplanmaktadır. İnflamatuvar durumlarda serumda miktarları artan fibrinojen,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  globulin gibi proteinler kanın elektrik yükünü değiştirmekte, artan elektronegativite eritrositlerin çökme hızını artırmaktadır. Westergren metodu günümüzde standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Artmış ESH seviyeleri inflamasyonun göstergelerinden biridir. Özgül

değildir; ancak inflamasyonun belirlenmesinde ve takibinde hızlı ve ucuz yöntemlerden biridir. ESH seviyeleri, RA yanısıra temporal artrit, polimyalji romatika gibi hastalıkların ve enfeksiyöz hastalıkların tanı ve takibinde kullanılan bir parametredir. Orak hücre anemisi, mikrositoz gibi eritrosit morfolojisini etkileyen durumlar, anemi, hiperkolesterolemi gibi hastalıklar ESH hızının ölçümlerinde yanlış pozitifliklere neden olabilir (44).

### **2.1.7.2. Hematolojik Bulgular**

Tam kan ve gerekirse periferik yayma ile anemi değerlendirilir. Kronik hastalık anemisine bağlı normokrom veya hipokrom normositer anemi, serum demir ve demir bağlama kapasitesinde düşüklük tesbit edilebilir. Bazı hastalarda kemik iliği demir depolarında azalma, eritropoetin düzeylerinde yükselme saptanabilir. Demir eksikliği anemisinde ise serum demirinde düşüklük, demir bağlama kapasitesinde yükseklik saptanır. Beyaz küre sayısı normaldir, ancak şiddetli hastalığı olanlarda ve alevlenmelerde lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Felty sendromu, ilaçlara veya eşlik eden sistemik lupus eritamatozusa bağlı lökopeni ve trombositopeni olabilir. Periferik yayma genellikle normaldir ancak akut vakalarda PMNL hakimiyeti olabilir.

### **2.1.7.3. Biyokimyasal Testler:**

Hastada ilaç seçimi ve takibinde yan etkileri değerlendirmek açısından gerekmektedir. Rutin yapılan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bir komplikasyon veya ilaç yan etkisi olmadıkça genellikle normaldir.

### **2.1.7.4. Sinovyal Sıvı Analizi:**

Sinovyal sıvı aktif hastalık sırasında artar ve açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı mm<sup>3</sup>'te 5.000-50.000 arasında

değişir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur. İmmün kompleksleri fagosite etmiş PMNL'ler saptanabilir. Genelde glukoz düzeyi serumdan düşüktür ve protein miktarı %3.5 mg'in üzerindedir. Müsin pıhtı deneyi bozuktur. Tedaviye dirençli artritlerde enfeksiyon açısından kültür gerekebilir (43,45).

#### **2.1.7.5. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular:**

Özellikle IgM ve IgA olmak üzere Ig'ler artabilir. Elektroforez genellikle normaldir. İleri vakalarda dolaşan immün kompleksler ve kriyoglobülinler saptanabilir. Romatoid faktör, RA'de %70-80 oranında pozitifdir. Antinükleer antikor (ANA) %14-60 oranında pozitif olabilir ancak anti-DNA negatif ya da düşük titrede pozitifdir. Romatoid artritli hastalar için daha özgül olan antiperinükleer antikor (APF) seropozitif RA'de %80, seronegatifte %40 pozitifdir. Yine RA'e özgüllüğü yüksek olan anti-keratinize epitel antikorları (AKA) %50-60 tesbit edilebilir. Serum kompleman düzeyi normal veya hafif artmış ancak vaskülit ve ağır enfeksiyon durumlarında düşük olabilir (43).

**Romatoid Faktör (RF):** İlk kez 1940 yılında Waaler, romatoid artritli hastaların serumlarında IgG antikorları ile duyarlılaştırılmış kırmızı kan hücrelerini aglutine eden bir faktör gözlemiştir (46). Bunu takiben bu faktör romatoid faktör (RF) olarak isimlendirilmiştir. Romatoid faktör, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH2, CH3 bölümleri)'ne karşı gelişen antikorlardır (47).

RF, 1987 yılında Amerikan Romatizma Birliği tarafından RA'in laboratuvar kriterlerine dahil edilmiştir (25). RF'ler IgE, IgM, IgA ve IgG sınıfından olabilirler. En sık görüleni IgM'dir ve RA hastalarının % 60-80'inde bulunur. IgG RF'nin kendiliğinden bağlanma kapasitesi vardır; bu kapasite immün sistemi aktive edebilen çok büyük komplekslerin oluşumuna yol açar (48). Agresif eklem inflamasyonu olan olgularda anlamlı derecede daha sık görülmesine rağmen RF'nin RA semptomları ile doğrudan ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Klinik olarak aşikar RA'i olan hastaların %20'sinde RF negatif olabilir. Pozitif ve yüksek titreye sahip hastalarda

hastalık daha ağır seyreder, romatoid nodüller ve vaskülit daha sık görülür. Ancak RA için spesifik değildir (49,50).

**Romatoid Faktörün pozitif olduğu hastalıklar:**

- **Romatizmal hastalıklar;** RA, SLE, skleroderma, mikst konektif bağ doku hastalıkları, sjögren sendromu, juvenil romatoid artrit, psöriatik artrit, gut
- **Viral enfeksiyonlar;** AIDS, enfeksiyöz mononükleaz, hepatit, influenza, aşılama
- **Paraziter enfeksiyonlar;** Tripanozomiazis, malarya, şistozomiazis, filariazis
- **Kronik bakteriyel enfeksiyonlar;** Tüberküloz, lepra, sifiliz, brusella, subakut bakteriyel endokardit, salmonella
- **Kanserler;** Lenfoma, lösemi, myelom, kemoterapi ve radyoterapi sonrası
- **Diğer hiperglobulinemik durumlar;** Kriyoglobulinemi, karaciğer hastalığı, sarkoidoz (17,21).

**Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Protein Antikorları (Anti-CCP):** RF'den daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı dikkati sitrülinlenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Antijen üzerindeki sitrülin kısmı, antijenik determinantın esansiyel parçasıdır. RA'de sitrülinlenmiş bu yapılara karşı üretilmiş otoantikorlar uzun süredir bilinmekte ve tanı amacıyla kullanılmaktadır. Anti-perinükleer faktör ve anti-keratin antikorları ilk kullanılanlardandır. Bu iki antikor anti-flagrin antikorları olarak da bilinmektedir. Birçok çalışmada anti-CCP'nin hedefinin, memeli deri ve özofagus epitel hücrelerinin terminal diferansiyasyonunun ileri safhalarında eksprese edilen bir protein olan flagrin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu antikorların posttranslasyonel olarak değiştirilmiş veya sitrülinlenmiş flagrini hedef aldıkları da bulunmuştur. Posttranslasyonel sitrülinasyon işlemi belirli polipeptidlerdeki argininlerin deiminasyonunu içerir ve Ca<sup>++</sup> bağımlı peptidilarginin deiminaz (PAD) enzimi tarafından katalize edilir. Bu biyokimyasal işlem sonucu, pozitif yüklü argininler polar ama yüksüz sitrülinlere dönüşür. Sitrülinlenmiş peptidlerin yapılarındaki bu değişimler bu antijenleri RA'deki IgG'lerin hedefi haline getirir (9,51).

HLA molekülü iki zincirden ( $\alpha$ -heliks ve  $\beta$ -heliks) ve bunları birleştiren çapa adı verilen bir yan zincirden oluşur. RA'in,  $\beta$ -heliks üzerinde 67-74.üncü aminoasitlerdeki değişiklikler ve çapa üzerindeki aminoasitlerle ve özellikle PAD 4 aminoasiti ile ilişkisi önemlidir. Sitrülinlenmiş antijenler HLA-DRB1\*0101, 0401 ve 0404 alellerini taşıyan paylaşılan epitopu (SE) eksprese eden MHC sınıf II molekülüne afinitesi 100 kat fazladır. RA için koruyucu olan HLA-DRB1\*0402 aleli, sitrülinlenmiş antijenlere bağlanmayı zorlaştıran negatif yüklü bir PAD 4 bağlayıcı pakete sahiptir. Bu sayede immün yanıtın oluşması için gerekli uyarı oluşamaz ve RA kliniği gelişmez (52).

Sitrülinlenmiş proteinlerin, RA hastalarının derin sinovyal dokularındaki interstisyel birikimlerde ve sinovyaldaki monosit ve makrofaj benzeri hücrelerin sitoplazmalarında bulunduğu düşünülmektedir (51). Benzer şekilde bazı deneysel artrit modellerinde sitrülinlenmiş proteinler sinovyal dokuda bulunabilir ki bu durum; inflamasyonun bu işlemi belki de PAD aktivitesini artırarak düzenlediğini düşündürmektedir. Uygun bir konakta bu sitrülinlenmiş proteinler, eklemdaki yerel immün yanıtın hedefi olabilirler. HLA- DRB1\*0401 için transgenik olan farelere sitrülinlenmiş fibrinojenin verilmesi ile RA'ye benzeyen artrit indüklenebileceği gösterilmiştir. Transgenik olmayan farelerde veya sitriline edilmemiş ve değiştirilmemiş fibrinojen verilen farelerde artrit indüklenememiştir (52,53).

Devam eden çalışmalar, PAD ekspresyonunu etkileyen genetik faktörlerin RA hastalarında bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu PAD haplotipindeki RA hastaları sitriline edilmiş peptidleri daha yüksek oranda üretebilirler, bu da MHC sınıf II SE'si olan genetik olarak yatkın kişilerde Th hücrelerinin ve IgG anti-sitrulin antikörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanabilir. Sitriline edilmiş proteinler inflamasyonlu sinovyal dokuda üretildiklerinden, bu antijenler immün sistem tarafından hedef görülerek kronik inatçı sinovite neden olabilecek inflamatuvar işlemi başlatabilirler (54). Eğer sitriline karşı gelişen bağışık yanıt RA'in başlamasında ve devam etmesinde önemli bir rol oynuyorsa, bu yolları hedef alan yeni tedavi şekilleri geliştirilebilir. En belirli hedeflerden biri, sinovyaldaki sitriline edilmiş peptidlerin üretiminden sorumlu olan bir veya daha fazla PAD izoenzimi aktivitesinin baskılanması veya bloke edilmesidir. Diğer yaklaşımlar, IgG anti-

sitrulin antikorlarının üretimine yol açan CD4 Th yanıtlarının manipüle edilmesi olabilir.

**Anti-CCP 1 ve Anti-CCP 2:** Günümüzde araştırmalar anti-siklik sitrülenmiş proteinler (anti-CCP) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Sentetik olarak üretilmiş sitrülenlenmiş proteinlerin immünokimyasal yöntemlerde sabit fazda kullanılmasıyla duyarlılığı artmış bir test olan anti-CCP geliştirilmiştir. İlk olarak flagrin bazlı proteinlerden sitrülenlenmiş bu proteinler saflaştırmaya çalışıldı; şimdilerde anti-CCP 1 olarak isimlendirilen bu testlerin duyarlılığı %60-70 civarındaydı ve RF'den pek farklı gibi durmuyorlardı. Ancak flagrin aslında sinoviyumda bulunan bir protein değildir. Bu sebeple ikinci kuşak anti-CCP testleri geliştirildi ve anti-CCP 2 olarak isimlendirildi. RA'li hastaların serumları taranarak flagrin veya benzeri proteinlerle homojeniteye sahip olmayan peptidler araştırıldı ve bu peptidler sabit fazda kullanıldı. Bu yenilik duyarlılığın artmasını sağladı. Anti-CCP 2 ile yapılan çalışmalarda RA'li hastalarda % 90 duyarlılık ve % 98,2 özgülük saptanmıştır (51).

**Anti-CCP'nin erken tanıdaki değeri:** RA, semptomlar başladıktan sonra hızla ilerleyerek eklem hasarı oluşturur. Bu sürece ne kadar erken müdahale edilip, tedaviye ne kadar erken başlanırsa hastanın ileri yaşamındaki hayat kalitesi o kadar arttırılmış olur. Yapılan bir çalışmada hastaların semptomları başlamadan ortalama 14 yıl önce anti-CCP antikorlarının pozitifleştiği gözlenmiştir; başka bir çalışmada ise anti-CCP pozitifliği saptanan sağlıklı kişilerin %70'inde 1 yıl içinde RA geliştiği gözlenmiştir (51,56). Başka bir çalışmada ise anti-illagrin antikorları içerisinde, anti-CCP'nin RA teşhisinde en iyi tanı koydurucu antikor olduğunu ve ayrıca erken artrit hastalığının kalıcılığını ve radyolojik hasar gelişimi tahmin etmede belirleyici olduğunu ifade edilmiştir (57).

**Anti-CCP'in romatoid artrit prognozundaki rolü:** Anti-CCP pozitifliği ve konsantrasyonunun prognoz ile ilişkisi çeşitli araştırmalarla incelenmiştir. Yapılan pekçok araştırma anti-CCP seviyeleri ile radyolojik olarak izlenen eklem erozyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir (51). Anti-CCP'in bu yeteneğinin, RF'ye benzer şekilde birbirlerini tamamlayıcı olduğu gözlenmiştir. Anti-CCP'in diğer prognostik parametrelerle ilişkisi araştırılmış, üç yıllık bir zaman dilimi içinde anti-CCP pozitif



hastalarda CRP seviyelerinin anti-CCP pozitif olmayan RA'li hastalara oranla yüksek olduğu bulunmuştur (55,58,59).

#### **Romatoid artritte ilaç tedavisinin Anti-CCP ve RF değerlerine etkisi:**

Güncel olarak RA tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardan biri TNF- $\alpha$  inhibitörü olan infliximab ve benzeri ilaçlar ile içinde metotreksatın da bulunduğu hastalık modifiye edici ilaçlar olarak isimlendirilen (DMARD) ilaçlardır. Bu iki ajan birlikte veya ayrı ayrı yapılan çalışmalarda tedavi süresince RF miktarlarını düşürürken anti-CCP seviyelerinin değişmediği gözlenmiştir (51).

### **2.1.8. RADYOLOJİK BULGULAR**

Ön-arka el ve ayak grafilerini değerlendirmek gerekmektedir. Erken dönemde periartiküler yumuşak doku şişliği ve eklem aralığında genişleme görülür. Bu sinovyal inflamasyon ve sıvı üretimine bağlıdır. Periostit, kıkırdağın pannusla destrükte olmasına bağlı eklem aralığında daralma, subkondral psödokistler gibi eroziv değişiklikler görülür. Geç dönemde eklem yüzeyinde aşırı düzensizlikler, sublüksasyonlar, genel osteoporoz, eklem deformiteleri, destrüktif değişiklikler ve kemik ankilozu görülebilir. Erozyonların erken görülmesi agresif bir hastalığın belirtisidir ve agresif tedavi gerektirir. Çalışmalar hasarın büyük kısmının ilk iki yılda olduğunu göstermiştir. Hastalığın progresyonunu saptamada grafinin tekrarlanması bilgi verir.

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

### 2.1.8.1. Erken Evre Bulguları:

**a.Yumuşak Doku Şişlikleri:** Eklemi örten tendon demetleri içerisinde sinovyal bir sıvının varlığı ve periartiküler dokulardaki ödem, radyogramlarda yumuşak doku şişliğine neden olur. Genişleyen yumuşak dokuda belirgin bir kalsifikasyon görülmez. RA’de saptanan yumuşak doku şişliği en çok ulnanın stiloid çıkıntısı hizasında ve PIF eklemler çevresinde dikkat çeker. Bir süre sonra bu şişliğe kemik rezorpsiyonu eşlik eder.

**b.Ekleme Komşu Kemiklerde Osteoporoz:** Subkondral olarak ortaya çıkan osteoporoz, bazen hastalığın tanısında önemli olan bir bulgu olabilir. Başlangıçta bant tarzında görülen osteoporozun oluşmasında hipereminin etkisi yanı sıra, ağrıya bağlı kullanmama da rol oynar. Rutin radyogramlarda bu özelliğin yorumlanmasında güçlük olduğu durumlarda, normal grafilere kıyasla gerekir.

**c.Ekleme Aralığı Daralması:** RA’de önceleri ortaya çıkan sıvı birikimi nedeni ile eklem aralığı bir miktar geniş görülür. Bu bulgu, küçük eklemlerdeki sıvı varlığında gözden kaçabilir. Eklem yüzü boyunca pannus formasyonunun dağılarak kartilajı harap etmesi sonucu, eklem aralığı daralır. Daralma RA’de tipik olarak bütün eklem boyunca yayılır.

**d.Erozyonlar:** RA’de sinovyanın kartilaj ve daha sonra direkt subkondral kemiğe etkisi ile marjinal erozyonlar oluşur. Erozyon çevresinde skleroz minimal ve geç bir bulgudur. RA’deki erozyonlar; kompresyon erozyonları, yüzeysel erozyonlar ve psödokist şeklindedir. Erozyonlar karpal kemiklerinde, proksimal falankların kaidelerinde, metakarp başlarında, kalkaneus posterior bölümünde ve aşıl tendonu yapışma yerinde görülür.

### 2.1.8.2. Geç Evre Bulguları:

RA’de geç evre bulgularının başında luksasyon ve subluksasyonlar gelir. En sık görülen deformasyon parmakların ulnar deviasyonudur. PIF eklemlerde ve DİF eklemlerdeki deformiteler bazen rutin radyogramlara tipik görünümde yansiyabilir.

RA'in iskelet sistemindeki genel dağılımı göz önüne alınırsa, kraniyo-servikal ve servikal bölge değişiklikleri de tanıda önemli bir özellik oluşturur. Kraniyoservikal bölgede atlanto-aksiyal subluksasyon görülebilir. Odontoid çıkıntı ile transvers ligaman arasında bulunan sinoviyal inflamasyon, transvers ligamanın gevşemesine ve subluksasyona yol açar. Odontoidde oluşan erozyonlara bağlı olarak, eklem aralığı genişler. Bazen de odontoid çıkıntının tama yakın erozyonu nedeni ile kemikte amputasyonlar oluşabilir. Subluksasyon sonucu posterior deplasman olduğunda spinal korda bası ortaya çıkabilir (60).

Direk grafi ile değerlendirmenin standart olması amacıyla önce Larsen daha sonra Sharp tarafından indeksler geliştirilmiştir. Her iki metodun tekrarlanabilirliği olduğu da saptanmıştır. Sharp metodunun başlıca problemi ayakların çoğunlukla araştırmaya dahil olmasına karşın skorlama sistemine dahil edilmemiş olmasıydı. Ayaklardaki eklemler hastalığın seyrinden, sıklıkla ellerdeki eklemlerden daha önce etkilenmektedir. Bu nedenle 1985 yılında ortaya konan Sharp metodu ayaklar da skorlanacak şekilde modifiye edilmiştir (61,62). Yapılan bir çalışmada 191 RA'li hasta 5 yıl süre ile takip edilmiş ve radyolojik ilerleme modifiye Sharp kullanılarak değerlendirilmiş ve sonuçta anti-CCP pozitif olanlarda radyolojik hasarın erozyonların ve darlık gelişiminin üç kat daha fazla olduğu bulunmuştur (63).

### **2.1.9. AYIRICI TANI**

RA tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Doğru tanıya ulaşmada geç kalınmasının nedenleri; az sayıda eklem tutulumu, asimetrik tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmesidir. Kliniklere poliartrit semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA'dir. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

- Bağ dokusu hastalıkları (SLE, skleroderma, polimiyozit,vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimiyalji romatika)

- Seronegatif spondiloartritler
- Osteoartroz
- Erişkin Still Hastalığı
- Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD)
- Gut
- Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi).
- Fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF, multisentrik retikülohistiyositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastiksendromlar da göz önüne alınmalıdır (12,17,21).

#### **2.1.10. TEDAVİ**

RA tedavisi hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastalığın her olguda değişken seyretmesi, prognozunun farklı olması ve patogenezdaki belirsizlikler tedavinin hastaya göre olmasını zorunlu kılar. Ancak sinovit yerleşik hale geldikten sonra, eklem hasarı ve geri dönüşü olmayan fonksiyon kaybına yol açar. Bu nedenle tedavideki esas amaç, inflamasyonun mümkün olduğu kadar erken baskılanması ve fonksiyon kaybının en aza indirilmesidir. Tedavi sakatlığı önleyici ve düzeltici olmalıdır (64).

Tedavide ilk adım, hastaya ve hasta yakınlarına gerekli bilginin güven verici bir şekilde anlatılması olmalıdır. Tedavi ile hastalığın kaderinin değişebileceği ve bunun da uzun zaman alacağı sabırla açıklanmalıdır. Özellikle ilk 2 yılın tedavi açısından önemi büyüktür. Bu süre iyi izlenilmediği takdirde, olgularda geriye dönülmez değişikliklerin gerçekleşme riski çok yüksektir (2,64).

### 2.1.10.1. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Ağrıların hafifletilmesi, eklemlerin korunması ve stabilizasyonu, kasların güçlendirilmesi, fonksiyonların düzeltilmesi, dolaşımın desteklenmesi ve kontraktürlerin önlenmesi ya da giderilmesi açısından fizik tedavi ve rehabilitasyon çok önemlidir. Ayrıca inflamasyonun hafifletilmesine de yardımcı olur (65).

**1-Akut dönem:** Eklem tutulumu yaygın, hastalık aktivitesi de şiddetliyse kesin yatak istirahatine alınır. Diğer hastalarda mutlak yatak istirahatinden kaçınılmalıdır. Bu dönemde inflamasyonlu eklemlerin, fonksiyonel pozisyonda istirahate alınması gerekir. Bu immobilizasyon istirahat splintleri ile sağlanır (66). Splint uygulanamayan eklemlere uygun anatomik postür verilir. Akut dönemde istirahat egzersizle desteklenmelidir. Çünkü uzun süreli hareketsizlik kas atrofilerine neden olur, kontraktürler hızlanır. İlk aşamada önerilen izometrik egzersizlerdir. Bu egzersizler, eklemi hareket ettirmeden minimum kas kasılması ile maksimum kas gerginliği sağlar. Ağrı ve inflamasyon hafiflemeye başlayınca nazik bir şekilde pasif egzersizler uygulanmaya başlanır. Günde 1-2 kez, 2-3 tekrar şeklinde uygulanır. Daha yüksek yoğunluktaki egzersizlerin eklem ısısında artış ve eklem sıvısında lökositoya neden olduğu saptanmıştır. Akut dönemde yapılan bir diğer uygulama da kriyoterapidir. Bu uygulama soğuk paketler, buz torbaları vb. ile yapılır (2,3,67).

**2-Subakut dönem:** Bu dönemde inflamasyon oldukça hafiflemiştir. Ancak ağrı azalmakla birlikte devam eder. Yüzeysel ısı sağlayan ajanlar kullanılmaya başlanır. Bu evrede fizyoterapistin minimal desteğiyle yardımcı aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri önerilir. Egzersizler, eklemde ağrı ve zorlanmaya neden olmamalıdır. Eklemlerin korunması ve aşırı enerji kaybını önleme açısından hastanın eğitimi önemlidir. Ev içi alışkanlıklarının değiştirilmesi ve hastanın değişik alanlara adaptasyonu için ergoterapi devreye sokulur (68, 69).

**3-Kronik dönem:** Sakatlığın oluştuğu ve deformitelerin geliştiği bir dönemdir. Bu dönemde eklem stabilitesi ya da uygunsuz yük binmesi nedeniyle alevlenmeler olabilir. Yumuşak doku kontraktürlerini hafifletmek ve eklem hareket genişliğini arttırmak amacıyla pasif germe egzersizleri uygulanır. Yeterli bir statik germe sağlamak için izometrik egzersizler önerilir. Egzersiz tedavisinden önce sıcak

uygulama yapılması, eklemde egzersize hazırlanması, doku beslenmesi ve analjezi sağlanması açısından yararlıdır (69).

### 2.1.10.2. İlaç Tedavisi

**1-NSAİ İlaçlar:** Genellikle tedavinin ilk adımını oluştururlar. Bu ilaçların analjezik ve anti-inflamatuar etkilerinden faydalanılır. NSAİ ilaçların temel etki mekanizması siklooksijenaz yolunu inhibe ederek araziidonik asitin endoperoksitlere, prostoglandinlere ve tromboksan A<sub>2</sub>'ye dönüşümünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. Analjezik etkileri periferaldir. Ayrıca antipiretik etkileri vardır. Aspirin siklooksijenazı irreversibl olarak asetilleyerek inhibe ederken diğer NSAİ ilaçlar doza bağımlı olarak reversibl inhibe ederler. Siklooksijenaz enzimi değişik dokulardan farklı miktarda elde edilebildiğinden her dokunun NSAİ ilaçlara duyarlılığı farklıdır. Dolayısıyla her hastanın, farklı ilaca yanıtı farklı olacağından, istenen etki alınmaya kadar birkaç farklı NSAİ ilaç denenebilir. NSAİ ilaçlar her RA hastasına uzun süreli kullanılmasına karşın, hastalığın seyrini değıştirmezler, etkileri sadece alındıkları süre ile kısıtlıdır ve akut faz yanıtını baskılamazlar. NSAİ ilaçlar karaciğerde metabolize edilir ve metobolitleri renal yolla atılır. En sık gastrointestinal sistem yan etkileri ve nefrotoksik etkileri vardır (70).

**2-Kortikosteroidler:** Aktif RA'li hastalarda, düşük doz kortikosteroid tedavisi (7.5mg/gün prednisolon) ile, inflamasyona bağılı semptomlar baskılanarak, dramatik olarak cevap alınabilir. Klinik pratikte düşük doz steroid tedavisi, hastalığın seyrini değıştiren ilaçların etkileri ortaya çıkana kadar, hastaların semptomlarının rahatlatılması için kullanılır. Ayrıca düşük doz steroidin, eklem hasarını önleyici etkileri de mevcuttur (71).

Yüksek doz steroid ise vaskülit, mononöritis multipleks, akut perikardit ve plörezi varlığında kullanılabilir. İntraartiküler kullanımda tercih edilen steroid, triamsinolon heksoasetoniddir. Genellikle oligoartiküler seyreden ve daha çok 1-2

eklemde aktif sinovit bulguları gösteren olgularda, intraartiküler olarak uygulanır (72).

**3-Metotreksat:** Folik asit antagonistidir. İmmünomodülatör ve anti-inflamatuar etkisi vardır. Sinoviyumdaki proliferatif hücreler üzerinde direkt inhibitör etki yaptığı ileri sürülmüştür. Metotreksat tedavisine cevap veren hastaların biyopsi örneklerinde, TNF-alfa ve IL-1B ekspresyonunda azalma olduğu saptanmıştır (73).

Metotreksat, haftada tek gün ve tercihen tek doz olarak alınır. Başlangıç dozu haftada 7.5-10mg'dır ve bu doz yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar, her ay 2.5- 5 mg düzeyinde artırılır. İdame dozu olarak genellikle haftada 15-20 mg kullanılır. Haftalık 25-50 mg'lık doz birçok romatolog tarafından, maximum doz olarak kabul edilir. Doz arttıkça ilacın absorpsiyon oranı, biyoyararlanımı azalır. Bu sebeple 20mg üzerindeki dozlar parenteral yolla verilmelidir. Genellikle 3-6 haftada etkisinin görüldüğü bildirilmiştir. Metotreksat alan hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, kilo kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri görülebilir. Düşük dozla tedavi alanlarda hematolojik toksisite görülme sıklığı %5'ten azdır. Özellikle tedavinin başında karaciğer enzimlerinde hafif yükseklik görülür, ancak bir iki haftada normale döner. Tedavi süresince ilk 6 ayda aylık, daha sonra 2 aylık intervaller ile kan sayımı, transaminazlar ve kreatin kontrolü yapılmalıdır. Düzenli alkol alanlar, karaciğer hastaları ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda metotreksat kullanılmamalıdır. Metotreksat kullanırken ek olarak folik asit kullanılmasının etkide bir azalma yapmadığı ve yan etkileri azalttığı bilinmektedir (61,74).

**4-Sulfasalazin:** 5-aminosalisilik (5-ASA) ile bir sülfomid olan sülfopiridin konjugesidir. RA'deki etkisinin sülfopiridin ile olduğu kabul edilmektedir. RA'de erozyon gelişimini yavaşlattığına dair kanıtlar vardır. Başlangıç dozu 0.5 gr/gün olup, haftada 0.5 gr artırılarak 4 haftada 2 gr'a çıkarılması önerilir. Genellikle terapötik etkisi 4-8 haftada başlar. Yan etkileri genellikle tedavinin ilk 3 ayda ortaya çıkar. Bulantı, karın ağrısı, başağrısı, deri döküntüsü sık görülen, buna karşılık hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi daha seyrek görülen yan

etkileridir. Tedavinin ilk 6 ayında aylık, daha sonra 3 ayda bir kan sayımı ve transaminaz seviyeleri kontrol edilmelidir (75,76,77).

**5-Antimalaryal ilaçlar:** Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta kullanılan ilaçlardır. Non-eroziv, hafif seyirli hastalığı olanlarda veya kombine tedavide kullanılmaktadır. Etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte; fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engellemesi, immün kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. RA'de klinik ve labarotuvuar olarak etkili oldukları gösterilmiş, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır. Başlangıç dozu hidroksiklorokin için 400mg/gündür. 200 mg/gün idame dozu ile 3-6 ay içinde iyi bir klinik cevap görülür. En önemli yan etkisi kalıcı toksik retinopatidir. Bu nedenle, 6-8 ayda bir ayrıntılı oftalmolojik muayene yapılması önerilir (77,78,79).

**6-D-Penisilamin:** Günümüzde diğer ilaçlara oranla daha az kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar, vaskülit ya da Felty sendromu gibi bazı ekstraartiküler bulguların olduğu vakalarda kullanımını önermektedir.

**7-Siklosporin:** İmmünsüpresif ve immünomodülatör etkili bir ilaçtır. Erken evredeki hastalar ile ağırlaşma eğilimi olanlarda önemli rol oynar. Başlangıç dozu 2.5-3.5mg/kg/gündür 4-8 hafta sonra doz 1-2 aylık intervaller ile 0.5-1mg/kg/gün artırılabilir. Maximum doz ise 5mg/kg/gündür. Klinik cevap genellikle 3 ayda görülür. Eğer 6 ay içinde cevap alınamazsa ilaç kesilmelidir. Nefrotoksisite, hipertansiyon, gastrointestinal toksisite, lökopeni ve trombositopeni gibi ciddi yan etkileri vardır. Tedavi süresince ilk 3 ay boyunca her 2 haftada bir, daha sonra ise aylık intervaller ile serum kreatin seviyesi ve kan basıncı ölçülmelidir. Eğer serum kreatin seviyesi bazalin %30 üzerine çıkmış ise, ilaç dozu 0.5-1 mg/kg/gün azaltılmalıdır (74,80).

**8-Altın preparatları:** Ülkemizde bulunmayan bu ilaçların antimikrobiyal, iltihabi supresyon ve enzim inhibisyonu gibi etkileri vardır. Klinik ve laboratuvar iyileşmeye ek olarak radyolojik iyileşmeyi de sağlarlar. Gastrointesitinal, dermatolojik, kemik iliği ve nefrotoksik yan etkileri vardır (77,79).



**9-Leflunomid:** RA tedavisi için geliştirilmiş olan yeni bir immünomodülatör ilaçtır. De nova primidin sentezinde rol oynayan dihidroorotat enzimini baskılayarak, aktive lenfositler üzerinde etki göstermektedir. Leflunomid tedavisi ile, sinoviyal doku makrofajlarının sayısının, intercelüler adezyon molekülleri (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon moleküllerinin (VCAM) ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. RA tedavisinde metotreksattan daha etkili olduğu bildirilmiştir. Oral alımından sonra enterohepatik sirkulasyonla aktif metabolite dönüşür. Kararlı plazma düzeyi için 2-3 hafta gerektiğinden başlangıçta yükleme dozu verilir. Genellikle 3 gün süre ile verilen günlük 100mg'lık yükleme dozundan sonra günde 10-20mg idame dozunda kullanılır. Karaciğer, gastrointestinal ve cilt toksisitesine yol açabilir (81-83).

**10-Biyolojik ajanlar:** Biyolojik ajanlar terimi, biyolojik cevabı modifiye eden anti-sitokin tedaviler için kullanılmaktadır. RA'in immünopatogenezi aydınlandıkça, hastalığın aktivitesini ya da kötüye gidişini yavaşlatan veya durduran yeni immünofarmakolojik ajanlar geliştirilmektedir. Romatoid artrit hastalık aktivitesine ve diğer DMARD'lara yanıt durumuna göre değişik stratejilerde kullanılmaktadır. Artan bir şekilde kabul edilen görüş ise anti-sitokin tedavinin ilerlemiş, DMARD'lara dirençli hastalık için bir rezerv olarak tutulmaması gerektiği, hızlı ilerleyen agresif hastalıkta daha erken başlanabileceğidir. Anti-TNF'ler periferik kanda IL-1 $\beta$  ekspresyonunu ve IL-6 serum düzeylerini azaltmaktadır (84,85)

**-İnfliksımab:** Şimerik, fare-insan TNF- $\alpha$  IgG1 monoklonal antikorudur. Hem transmembran hem de solubl TNF- $\alpha$  ya afinitesi yüksektir. Yüzeyinde TNF- $\alpha$  eksprese eden immün efektör hücrelere bağlanır ve bu hücreleri antikora bağlı sitotoksikite veya komplemana bağlı lizis ile öldürür. Yarı ömrü 8-10 gündür. Metotreksat tedavisine cevap vermeyen ağır ve aktif hastalığı olanlarda, semptomları kontrol altına almak amacıyla kombinasyon halinde kullanılır. 3mg/kg dozunda 8 saatte bir 3 kez infüzyon şeklinde verildikten sonra, aynı doz 2-4 haftalık intervaller ile tekrarlanır. Tedavi ile otoantikor oluştuğu bildirilmiştir (86,87).

**-Etanercept:** İnsan IgG'nin kristalize olabilen Fc proteinine bağlanmış bir çift insan 75 kD TNF reseptöründen oluşan, rekombinant teknoloji ile elde edilmiş bir füzyon proteindir. Etanercept'in dimerik yapısı TNF- $\alpha$ 'ya yüksek oranda

bağlanabilmesini sağlar ve böylece TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği proinflamatuvar yanıt engellenmiş olur. Yarı ömrü 4 gündür. Önerilen doz haftada iki kez 25mgdır. Subkütan uygulanır. Orta veya şiddetli derecede aktif RA'de kullanılır. Fırsatçı enfeksiyon ve otoantikor oluşması gibi yan etkileri vardır (88,89).

**-Adalimumab:** Rekombinant insan kaynaklı anti-TNF monoklonal antikorudur. TNF- $\alpha$ 'nın hem solubl hem transmembran formlarına bağlanır. TNF- $\alpha$  eksprese eden hücrelerde lizis yapar. İdeal dozu 2 haftada bir 40 mg s.c uygulamadır. Yarı ömrü 10-14 gündür.

**11-Anakinra:** IL-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, metotreksat ile kombine veya tek başına kullanımı önerilmiştir (90). Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığına dair çalışmalar vardır (91). Önerilen kullanım şekli 100mg/gün dozunda subkutan uygulamadır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, anakinranın fırsatçı enfeksiyonlara neden olduğuna dair bir kanıt yoktur (92).

**Romatoid Artrit'de Kombine Tedavi:** RA tedavisinde, tek bir ilaçla sürekli ve başarılı bir etki nadiren sağlanır. Bu ilaçlar bir zaman sonra, başladıkları andaki etkilerini yitirmektedirler. Buna bağlı olarak hastalık reaktifte olmakta veya ilerlemesine devam etmektedir. Yapılan çalışmalar kombine tedavinin tekli veya ikili tedaviden daha üstün olduğunu göstermiştir. Biyolojik ajanlar da bu kombinasyon içinde yer almaya başlamışlardır.

Uzun etkili ilaçların tek başına kullanımı, hem klinik bulguların baskılanmasında, hem de radyolojik ilerlemenin durdurulmasında genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle bugün için etkili tedavi, erken dönemde yoğun bir ilaç kombinasyonu ve remisyon sağlandıktan sonra ilaçların azaltılmasıdır. Metotreksat-Sulfosalazin-Hidroksiklorokin etkinliği kanıtlanmış ve sık kullanılan bir kombinasyondur. Yapılan bir çalışmada 56 haftalık bir süreçte steroid- MTX-sulfasalazin kombinasyonunun tek başına sulfasalazinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Metotreksat-Etanercept ve Metotreksat-Leflunomid kombinasyonlarının da tek başına MTX'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir (93,94,95,96).

## **2.1.11. ROMATOİD ARTRİT'DE HASTALIK AKTİVİTESİNİN SAPTANMASI**

Romatoid artrit hastalık aktivitesinin saptanması, hastayı takip ve ilaçlara cevabı değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilir.

### **2.1.11.1. Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması:**

Klinik olarak eklemlerin durumunu saptamak için çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir. Ritchie artiküler indekste 52 periferik eklem hareket sırasında ağrı ve hassasiyet yönünden incelenir (97). Ayrıca 86 eklem incelenip hastalık aktivitesinin eklem büyüklüğüne göre değerlendirildiği Lansbury skalası, Ritchie, ARA ve Lansbury indekslerinin kombine edildiği Thompson skalası gibi indeksler de kullanılmaktadır (98,99). Fuchs ve arkadaşlarının tanımladığı skala ise EULAR tarafından RA hastalık aktivitesinin tayini ve sonuç ölçümü için standart olarak kabul edilmiştir. Bu skalaya göre 10 metakarpofalangeal eklem, 2 başparmak interfalangeal eklemi, 8 proksimal interfalangeal eklem, 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bileği, 2 diz hassasiyet, şişlik ve limitasyon açısından değerlendirilir (100,101).

RA'de aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum tesbiti de kullanılabilir. Steinbrocker'in 1949'da önerdiği fonksiyonel klasifikasyon bugün bile kullanılmaktadır (102). Bu klasifikasyon ARA tarafından 1981'de revize edilmiştir (103). Buna göre;

Evre 1: Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir

Evre 2: Günlük kendine bakım ve mesleki aktiviteleri tamamen yapabilir ancak meslek dışı aktiviteleri yapamaz

Evre 3: Günlük kendine bakım aktivitelerini yapabilir ancak mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz

Evre 4: Günlük kendine bakım, mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz

Hastaların genel sağlık durumunun tayininde Health Assesment Questionnaire[Sağlık Değerlendirme Anketi (SDA)], Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS), Fonksiyonel Disabilite Indeksi, Mc Master-Toronto Arthritis Patients Preference Disability Questionnaire (MACTAR) kullanılabilir. Ancak bunlar eklem mekaniği ve diğer noninflamatuvar durumlardan etkilenirler (104). Sağlık durum değerlendirilmesinde Short Form 36 (SF36), Nottingham Healt Profile (NHP)'de kullanılabilir. Sağlık Değerlendirme Anketi'nin Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır (105).

#### **2.1.11.2. Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması:**

Akut faz proteinleri aktivite tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır. Ancak hangi markerın aktiviteyi daha iyi yansıttığı tartışmalıdır. CRP doku inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar lümü olarak kabul edilir. ESH zgun olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (106-108).

#### **2.1.11.3. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması:**

Hastalık aktivitesini saptamada radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düştür. Bunun nedeni eklem hasarının geçmişteki hastalık aktivitesinin bir birikimi olmasıdır ve oluşmuş bulgular gerilemez. Erken evrelerde tedaviye değerlendirmede önemi vardır. İlk olarak Steinbrocker radyolojik değerlikleri evrelendirmiş ve RA progresyonunda kullanmıştır (102). Sonradan Kellgreen, Larsen, Sharp tarafından değerlik skorlama sistemleri önerilmiştir (109-111). Modifiye Sharp skorlaması ellerin ve ayakların erozyon ve darlıklarını içermesi açısından ve değerlikleri saptamada daha duyarlı olması nedeni ile daha avantajlıdır (61,62,112,113).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoid Artrit İzlem Polikliniğine başvuran, 1987 ACR kriterlerine göre daha önce tanı almış rastgele 80 hasta alındı. Diğer inflamatuvar romatizmal hastalığı olan, malign hastalığı olan, enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadılar. Çalışma başlangıcında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Hastaların tümüne ayrıntılı öyküyü takiben sistemik ve romatolojik muayene yapıldı. Çalışma başlangıcında hastaların sabah tutukluğu (dakika), hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar sorgulandı.

Çalışmaya alınan hastalardan laboratuvar olarak; tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ESH, CRP, RF ve anti-CCP için kan alındı. Anti-CCP için alınan kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı ve örnekler analiz gününe kadar -20°C'de saklandı. Anti-CCP analiz için serum örnekleri ve kitlerin oda ısısına gelmesi beklendi. IMTEC-CCP-Antibodies ELISA kiti ile ELISYS QUATTRO cihazında çalışıldı.

Anti-CCP'nin referans aralığı:

- <25U/ml=negatif
- >25U/ml=pozitif değer olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Eklem muayenesinde 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 metakarpofalangeal eklem, 2 baş parmak interfalangeal eklem, 8 proksimal interfalangeal eklem, 2 diz hassasiyet, ağrı, şişlik yönünden değerlendirildi (Ek1). Hastalık aktivitesini değerlendiren DAS28 skorları hesaplandı. DAS28'de kullanılan hassas eklem sayısı

(HES) ve şiş eklem sayısı (ŞES) değerlendirildi. Ayrıca hesaplamada ESH ve genel sağlık değerlendirilmesi gerekli olup şu formül kullanılmıştır:

$$DAS\ 28 = (0.56 \times \sqrt{HES}) + (0.28 \times \sqrt{\text{ŞES}}) + [0.7 \times \text{Ln}(\text{ESH})] + (0.014 \times \text{GSD})$$

Bu hesaplamaları yapan özel tip hesap makinesi mevcut olup hesaplamalarda bu makine kullanıldı. Elde edilen değerler değerlendirilmesi düşük aktivite değeri 3.2 ve altı, orta aktivite değeri 3.2-5.1 arası, yüksek aktivite değeri 5.1 ve üstü olarak kabul edildi.

Her hastaya 100mm'lik Visüel Analog Skalası'nda (VAS) hastanın kendini global değerlendirmesi (0:çok iyi, 100:ileri derece kötü), doktorun hastayı global değerlendirmesi (0:çok iyi, 100:ileri derecede kötü), ağrı için VAS (0:ağrı yok, 100:dayanılmaz ağrı) skalası dolduruldu. 10cm'lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığını değerlendirmesi istendi. Bu çizginin bir ucunun iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak işaretletirildi (Ek 2). İşaretli kısım milimetre cinsinde ölçüldü. Ayrıca her hasta ARA fonksiyonel evreleme ile sınıflandırıldı.

ARA fonksiyonel sınıflandırma:

Evre 1: Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir

Evre 2: Günlük kendine bakım ve mesleki aktiviteleri tamamen yapabilir ancak meslek dışı aktiviteleri yapamaz

Evre 3: Günlük kendine bakım aktivitelerini yapabilir ancak mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz

Evre 4: Günlük kendine bakım, mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz

Her hastadan posteroanterior el ve ayakların radyografileri alındı. Tüm grafiler Sharp/van der Heijde metoduna göre yorumlandı. Bu yöntemde her bir elde eklem aralığı daralması için 15, erozyonlar için 16, her bir ayakta erozyon için 6, eklem darlığı için 6 bölge değerlendirildi.

Eklem aralığındaki daralma 0-4 arasında skorlandı.

0=normal

1= fokal yada şüpheli

2= yaygın, orijinal eklem boşluğundan geriye >%50'si kalmış

3= yaygın ve orijinal eklem boşluğundan geriye <%50'si kalmış ya da subluksasyon

4= kemik ankilozu yada tam luksasyon

Eklem erozyonu ise 0-5 arasında skorlandı (ayaklarda her bir eklem için maksimum erozyon skoru 10 olarak hesaplanır)

0= erozyon mevcut değil

1= göze çarpan erozyon (<=%20)

2= %21 ile %40 arasında erozyon

3= kemiğin ortasına kadar uzanan büyük erozyon (%41 ile %60 arasında)

4= %61 ile %80 arasında erozyon

5= eklem yüzeyinin %>=80'inde erozyon

Sharp skoru erozyon ve eklem daralması skorlarının toplamıdır. Ellerdeki ve ayaklardaki değerlendirilen tüm eklemlere ilişkin maksimum erozyon skorları sırasıyla 160 ve 120 iken, maksimum eklem daralması skorları sırasıyla 120 ve 48'dir. El ve ayaklar için maksimum toplam skor 448'dir.

Tüm hastaların özürülük düzeyi Health Assessment Questionnaire [Sağlık Değerlendirme Anketi (SDA)] ile değerlendirildi. Sağlık Değerlendirme Anketi günlük yaşam aktiviteleri ile ilgili 20 sorudan oluşan bir anket formudur (Ek 3). Bu formun 8 alt grup soru içeren bir değerlendirme kısmı mevcuttur. Bu 8 alt grup

giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işler ve uzanma faaliyetlerinden oluşur. Bu konulara ilişkin sorulara verdiği cevaba göre; hiç zorluk çekmeden yapabiliyorsa=0, biraz zorlanıyorsa=1, çok zorlanıyorsa=2, hiç yapamıyorsa=3 olarak kabul edilir. Her alt grubun toplam puanı 8'e bölünerek SDA puanı belirlenir. SDA puanı 0-3 arasında bir değer olarak hesaplanır.

### **3.2. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER**

Verilerin analizinde SPSS 11.5 paket programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlanmasında ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) değerler kullanılmıştır. Ölçümlerde elde edilen veriler için bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi (grup sayısı=2) ve Kruskal Wallis varyans analizi (grup sayısı=3) kullanılmıştır. Kruskal-Wallis varyans analizi sonucunda farklılık bulunuyorsa, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için post-hoc testlerinden yararlanılmıştır. Değişkenler arasında ilişki incelemesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır ve  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoid Artrit İzlem Polikliniğinde izlenen 80 hasta alındı. Hastaların 62'si kadın (%77.5), 18'i erkek (%22.5) idi. Tüm grupta yaş ortalaması  $54.57 \pm 11.28$  olarak hesaplanmıştır. Hastalık süresi (yıl) ortalama  $12.25 \pm 8.05$ , hastanın kendini global değerlendirimi (VAS 0-100mm)  $25.91 \pm 26.12$ , doktorun hastayı global değerlendirimi (VAS 0-100mm)  $20.96 \pm 22.05$ , ağrı değerlendirimi (0-100mm)  $29.1 \pm 28.65$ , şiş eklem sayısı  $0.16 \pm 0.73$ , hassas eklem sayısı  $6.43 \pm 8.05$ , sabah tutukluğu süresi (dakika)  $28.33 \pm 43.15$  olarak hesaplandı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların Demografik Özellikleri

<b>n=80</b>	
<b>Yaş (yıl) *</b>	<b><math>54.57 \pm 11.28</math></b>
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	<b>62/18</b>
<b>Hastalık süresi (yıl) *</b>	<b><math>12.25 \pm 8.05</math></b>
<b>Ağrı (VAS 0-100 mm) *</b>	<b><math>29.1 \pm 28.65</math></b>
<b>Hastanın kendini global değerlendirmesi (VAS 0-100 mm)*</b>	<b><math>25.91 \pm 26.12</math></b>
<b>Doktorun hastayı global değerlendirilmesi (VAS 0-100 mm)*</b>	<b><math>20.96 \pm 22.05</math></b>
<b>Şiş eklem sayısı *</b>	<b><math>0.16 \pm 0.73</math></b>
<b>Hassas eklem sayısı *</b>	<b><math>6.43 \pm 8.05</math></b>
<b>Sabah Tutukluğu (dakika)*</b>	<b><math>28.33 \pm 43.15</math></b>

VAS: 100 mm'lik Visüel Analog Skalası

SS: Standart sapma

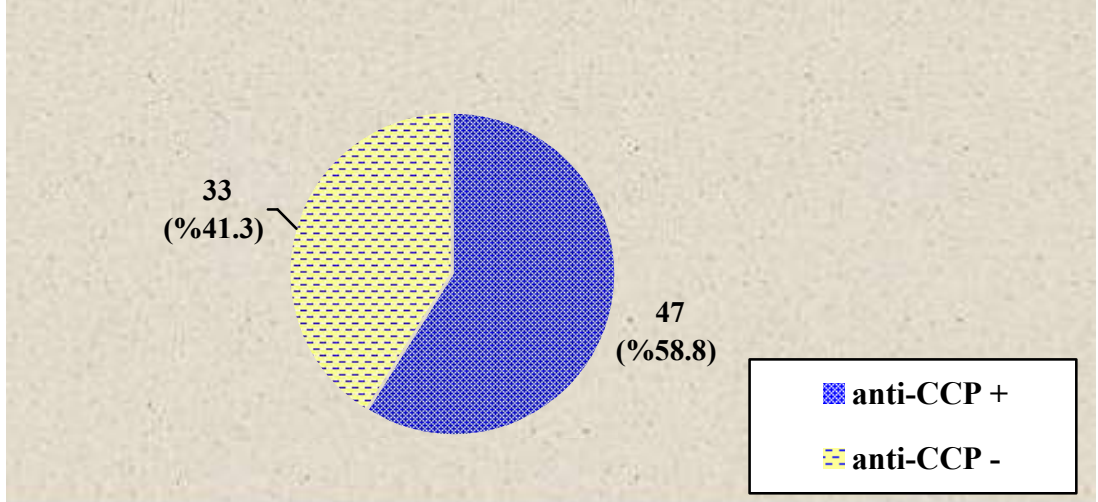
\*Ortalama  $\pm$  SS

Hastaların değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerin ortalamaları, standart sapmaları (SS), ortancaları ve en küçük ve en büyük ölçülen değerleri (min-maks) tablo 2.de gösterilmektedir. Ortalama değerleri; eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h)  $26.90 \pm 20.64$ , CRP (mg/L)  $10.68 \pm 16.80$ , RF (IU/ml)  $145.26 \pm 336.35$ , anti-CCP (U/ml)  $370 \pm 761.12$ , Sağlık Değerlendirme Anketi Skoru  $0.63 \pm 0.74$ , DAS28 skoru  $3.60 \pm 1.33$ , Modifiye Sharp Skoru  $62.32 \pm 65.87$  olarak hesaplanmıştır. Ortanca değerleri; eritrosit sedimentasyon hızı (mm/h) 22.50 (1-100), CRP (mg/L) 5.08 (0.75-108), RF (IU/ml) 29.90 (7.38-1950), anti-CCP (U/ml) 65 (5-3900), Sağlık Değerlendirme Anketi Skoru 0.37 (0-2.75), DAS28 skoru 3.49 (1.21-7.51), Modifiye Sharp Skoru 36.5 (3-379) olarak hesaplandı (Tablo 4.2).

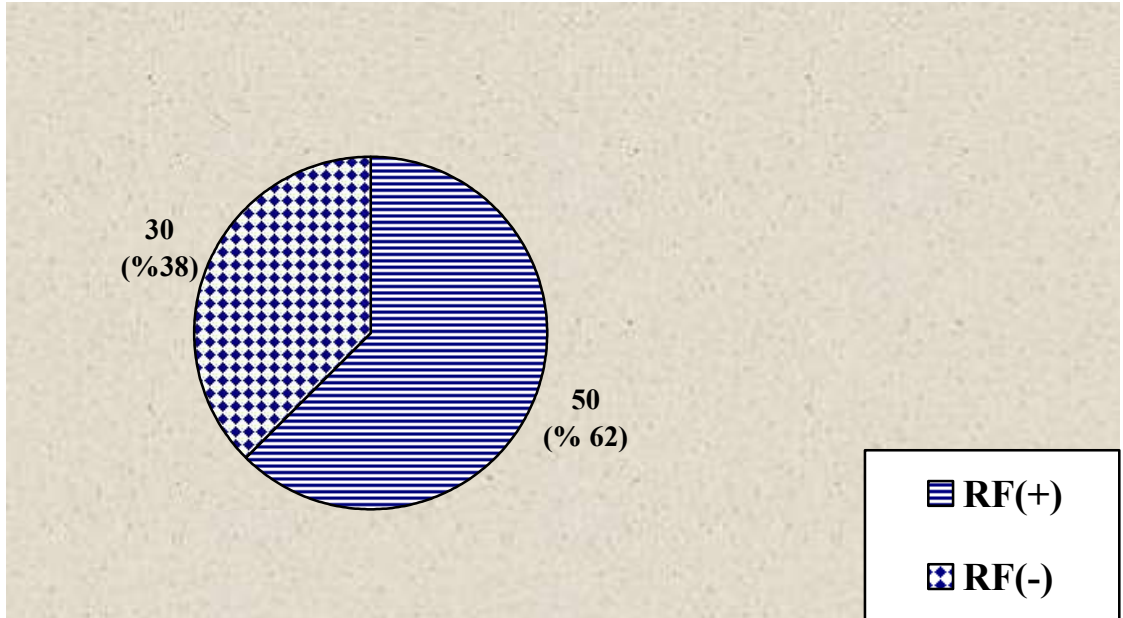
**Tablo 4.2.** Romatoid Artritli Hastalarda Değerlendirme Parametrelerinin Özellikleri

	<b>Ortalama <math>\pm</math> SS</b>	<b>Ortanca (min-maks)</b>
<b>Sedimentasyon (mm/h)</b>	<b>26.90 <math>\pm</math> 20.64</b>	<b>22.50 (1-100)</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	<b>10.68 <math>\pm</math> 16.80</b>	<b>5.08 (0.75-108)</b>
<b>RF (IU/ml)</b>	<b>145.26 <math>\pm</math> 336.35</b>	<b>29.90 (7.38-1950)</b>
<b>Anti-CCP (U/ml)</b>	<b>370.40 <math>\pm</math> 761.12</b>	<b>65 (5-3900)</b>
<b>DAS-28 Skoru</b>	<b>3.60 <math>\pm</math> 1.33</b>	<b>3.49 (1.21-7.51)</b>
<b>SDA Skoru</b>	<b>0.63 <math>\pm</math> 0.74</b>	<b>0.37 (0-2.75)</b>
<b>Modifiye Sharp Skoru</b>	<b>62.32 <math>\pm</math> 65.87</b>	<b>36.5 (3-379)</b>

Hastaların 47 (%58.8)'sinde anti-CCP antikorları pozitif, 33 (%41.3)'ünde anti-CCP antikorları negatif idi. Romatoid faktör ise 50 (%62) hastada pozitif, 30 (%38) hastada negatif olarak bulundu (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).



Şekil 4.1. Hastaların Anti-CCP Antikor Dağılımı



Şekil 4.2. Hastaların Romatoid Faktör Dağılımı

Anti CCP antikor düzeyi ile hastanın özür lülüğünü değerlendiren Sağlık Değerlendirme Anketi skoru ( $r=0.093$ ,  $p=0.410$ ), hastalık aktivitesini gösteren DAS28 skoru ( $r=0.039$ ,  $p=0.732$ ) ve radyolojik hasarı gösteren Modifiye Sharp skoru ( $r=0.174$ ,  $p=0.123$ ) arasında aynı yönlü bir ilişki olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Anti-CCP antikor düzeyi ile RF düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki vardır ( $r=0.58$ ,  $p<0.001$ ). Sağlık Değerlendirme Anketi ile DAS28 skoru ( $r=0.466$ ,  $p<0.001$ ), RF düzeyi ile Modifiye Sharp skoru ( $r=0.222$ ,  $p=0.047$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Romatoid Artritli Hastalarda Değerlendirme Parametrelerinin İlişkisi

		Sperman Korelasyon Analizi				
		RF (IU/ml)	Anti-CCP (U/ml)	DAS28 Skoru	SDA Skoru	Modifiye Sharp Skoru
RF (IU/ml)	r	1				
	p	.				
Anti-CCP (U/ml)	r	0.581**	1			
	p	<0.001	.			
DAS28 Skoru	r	-0.128	0.039	1		
	p	0.256	0.732	.		
SDA Skoru	r	-0.102	0.093	0.466**	1	
	p	0.367	0.410	<0.001	.	
Modifiye Sharp Skoru	r	0.222*	0.174	-0.053	0.98	1
	p	0.047	0.123	0.641	0.386	.

\* $p<0.05$  düzeyinde anlamlı\*\* $p<0.001$  ileri düzeyde anlamlı

Anti-CCP antikor düzeyinin hastalık süresi ( $r=0.72$ ,  $p=0.526$ ), sabah tutukluğu süresi ( $r=0.157$ ,  $p=0.164$ ), CRP düzeyi ( $r=0.138$ ,  $p=0.223$ ) ve DAS28 skoru ( $r=0.039$ ,  $p=0.732$ ) arasında aynı yönlü bir ilişki vardır ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

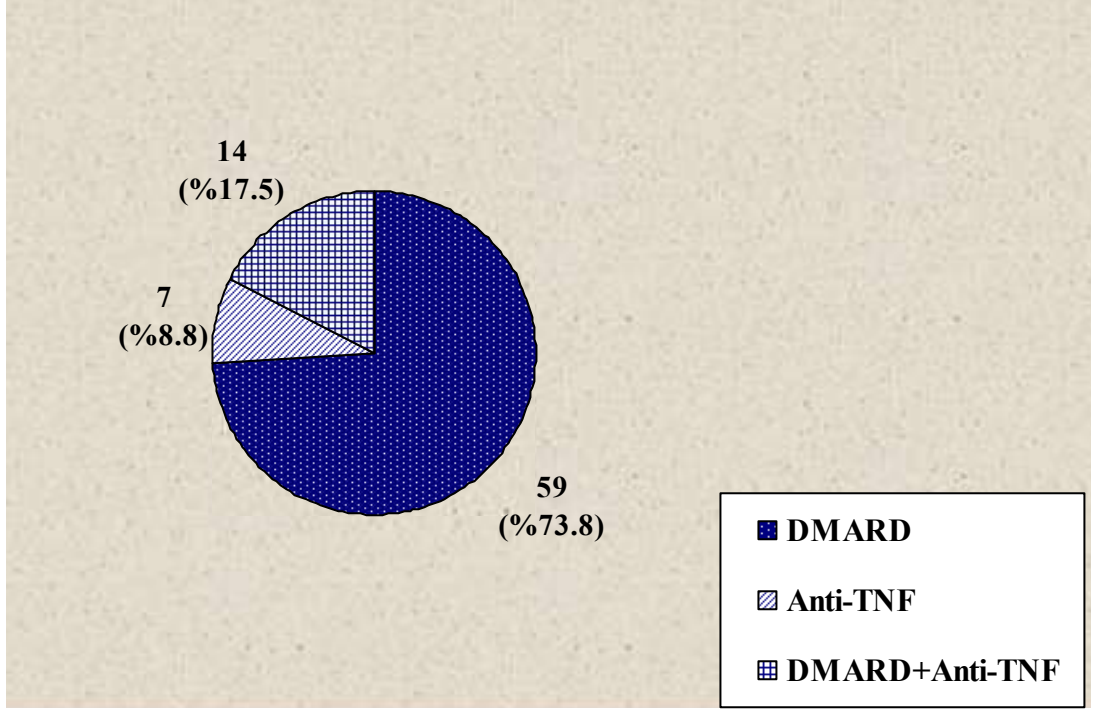
CRP düzeyi ile DAS28 skoru ( $r=0.268$ ,  $p=0.016$ ), hastalık süresi ile Modifiye Sharp skoru ( $r=0.415$ ,  $p<0.001$ ), Sağlık Değerlendirme Anketi skoru ile DAS28 skoru ( $r=0.466$ ,  $p<0.001$ ) arasında aynı yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Sabah tutukluğu süresi ile hassas eklem sayısı ( $r=0.377$ ,  $p<0.001$ ), DAS28 ( $r=0.356$ ,  $p<0.001$ ) ve Sağlık Değerlendirme Anketi skoru ( $r=0.262$ ,  $p=0.019$ ) arasında aynı yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Romatoid Artritli Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki İlişkisi

		Hastalık	Sabah	CRP	DAS28
		Süresi (Yıl)	Tutukluğu (dk)	(mg/L)	Skoru
Şiş Eklem Sayısı	r	-0.113	0.60	0.180	-0.023
	p	0.318	0.594	0.111	0.836
Hassas Eklem Sayısı	r	-0.231*	0.377**	0.001	0.857**
	p	0.039	<0.001	0.996	<0.001
CRP (mg/L)	r	-0.129	0.008	1	0.268*
	p	0.252	0.942	.	0.016
DAS28 Skoru	r	-0.223*	0.356**	0.268*	1
	p	0.047	<0.001	0.016	.
SDA Skoru	r	0.037	0.262*	0.028	0.466**
	p	0.747	0.019	0.803	<0.001
Modifiye Sharp Skoru	r	0.415**	0.055	0.089	-0.053
	p	<0.001	0.630	0.431	0.641
Anti-CCP (U/ml)	r	0.72	0.157	0.138	0.039
	p	0.526	0.164	0.223	0.732

\* $p<0.05$  düzeyinde anlamlı\*\* $p<0.001$  ileri düzeyde anlamlı

Hastalar kullandıkları ilaçlara göre 3 gruba ayrıldığında, 59 hasta (%73.8) sadece DMARD, 14 hasta (%17.5) DMARD ve anti-TNF, 7 hasta (%8.8) sadece anti TNF kullanıyordu (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** Romatoid Artritli Hastaların Kullandığı İlaçlara Göre Dağılımı

Hastalar kullandıkları ilaçlara göre gruplanarak hastalık süresi, CRP, RF, anti-CCP, DAS28 skoru ve Modifiye Sharp skoru ortalamaları, standart sapmaları (SS), ortancaları ve en küçük ve en büyük ölçülen değerleri (min-maks) tablo 4.5'te verilmiştir. DMARD kullanan hasta grubu ile anti-TNF kullanan hasta grubu arasında süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.011$ ) bir fark vardır, anti-TNF kullanan hasta grubunda hastalık süresi daha uzundur.

**Tablo 4.5:** Romatoid Artritli Hastalarda Kullandıkları İlaçlar ile Hastalık Değerlendirme Parametreleri Arasındaki İlişki

		<b>DMARD</b>	<b>Anti-TNF</b>	<b>DMARD+Anti-TNF</b>
		<b>n=59</b>	<b>n=7</b>	<b>n=14</b>
<b>Hastalık Süresi</b>	<b>Ortalama</b>	<b>11.22</b>	<b>19.14</b>	<b>13.14</b>
	<b>± SS</b>	<b>± 7.78</b>	<b>± 6.41</b>	<b>± 8.56</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>10 (1-34)</b>	<b>22 (7-25)</b>	<b>11.5 (1-26)</b>
<b>CRP (mg/L)</b>	<b>Ortalama</b>	<b>9.99</b>	<b>9.90</b>	<b>14.02</b>
	<b>± SS</b>	<b>± 17.59</b>	<b>± 13.40</b>	<b>± 15.41</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>4.40 (0.75-108)</b>	<b>4.57 (2.57-39.80)</b>	<b>6.55 (0.79-42.70)</b>
<b>RF (IU/ml)</b>	<b>Ortalama</b>	<b>135.99</b>	<b>174.26</b>	<b>169.82</b>
	<b>± SS</b>	<b>± 292.25</b>	<b>± 400.48</b>	<b>± 480.55</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>32.60 (7.38-1950)</b>	<b>10.00 (8.69-1080)</b>	<b>27.75 (7.38-1830)</b>
<b>Anti-CCP (U/ml)</b>	<b>Ortalama</b>	<b>225.42</b>	<b>262.57</b>	<b>1035.28</b>
	<b>± SS</b>	<b>± 374.87</b>	<b>± 564.14</b>	<b>± 1472.69</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>59.0 (5.0-2151)</b>	<b>24.0 (7.0-1532)</b>	<b>234.0 (7.0-3900)</b>
<b>DAS28 Skoru</b>	<b>Ortalama</b>	<b>3.62</b>	<b>3.36</b>	<b>3.63</b>
	<b>± SS</b>	<b>± 1.25</b>	<b>± 2.0</b>	<b>± 1.37</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>3.52 (1.23-7.03)</b>	<b>2.54 (1.80-7.51)</b>	<b>3.57 (1.21-6.37)</b>
<b>Modifiye Sharp Skoru</b>	<b>Ortalama</b>	<b>54.42</b>	<b>85.14</b>	<b>84.21</b>
	<b>± SS</b>	<b>± 50.96</b>	<b>± 93.44</b>	<b>± 98.33</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>35 (3-247)</b>	<b>49 (13-276)</b>	<b>41 (13-379)</b>

Hastaları RF ve anti-CCP pozitifliğine göre gruplara ayrıldığında 41 (%51.25) hastada anti-CCP (+) RF (+), 9 (%11.25) hastada antiCCP (-) RF (+), 6 (%7.5) hastada anti-CCP (+)RF (-), 24 (%30) hastada ise anti-CCP (-) RF (-) idi. Tablo 4.6’da hastalarda RF ve Anti-CCP pozitifliği ile hastalık değerlendirme parametreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. CCP (+)RF (+) olan hasta grubu ile CCP (-)RF (+) olan grup arasında Modifiye Sharp Skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı

(p=0.003) bir fark vardır. CCP (+)RF (+) olan grubun Modifiye Sharp Skoru daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.6.** Romatoid Artritli Hastalarda RF ve Anti-CCP Pozitifliği ile Hastalık Değerlendirme Parametreleri Arasındaki İlişki

		<b>Modifiye Sharp Skoru</b>	<b>DAS28 Skoru</b>	<b>SDA Skoru</b>
<b>Anti-CCP (+) RF (+) n=41</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>78.95 ± 76.89</b>	<b>3.51 ± 1.37</b>	<b>0.68 ± 0.77</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>51 (5-379)</b>	<b>3.41 (1.21-7.03)</b>	<b>0.375 (0-2.750)</b>
<b>Anti-CCP (-) RF (+) n=9</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>23 ± 18.41</b>	<b>3.48 ± 1.17</b>	<b>0.16 ± 0.25</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>22 (3-65)</b>	<b>3.47 (2.22-5.72)</b>	<b>0 (0-0.750)</b>
<b>Anti-CCP (+) RF (-) n=6</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>50 ± 40.83</b>	<b>3.99 ± 0.90</b>	<b>0.68 ± 0.61</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>30 (13-114)</b>	<b>3.85 (3.02-5.58)</b>	<b>0.50 (0-1.500)</b>
<b>Anti-CCP (-) RF (-) n=24</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>51.75 ± 53.70</b>	<b>3.70 ± 1.43</b>	<b>0.71 ± 0.80</b>
	<b>Ortanca (min-maks)</b>	<b>42 (13-276)</b>	<b>3.53 (1.32-7.51)</b>	<b>0.43 (0-2.750)</b>



## 5. TARTIŞMA

Dünya popülasyonunun yaklaşık %1'ini etkileyen, en yaygın otoimmün hastalıklardan biri olan romatoid artrit, tanı ve tedavide geç kalınması sonucu özürllülüğe neden olan bir hastalıktır. Romatoid artrit erken tanı ve tedavisi eklem dokusundaki hasarın önüne geçilmesi açısından çok önemlidir. Tipik semptomları olan hastalarda tanı, sıklıkla hastalığın ilk yılında kolaylıkla konulabilir. Fakat çoğu zaman hastalığın ilk döneminde klinik semptomlar belirgin değildir. ACR tanı kriterlerini doldurmayan hastalarda RA tanısı için uzun zaman geçebilir. Bu nedenle tanı için spesifik ve sensitif serolojik testlere ihtiyaç vardır.

Romatoid artrit şüphesi olan vakalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan test RF'dir. Romatoid faktör, RA için sensitif fakat spesifik olmayan bir parametredir. Romatoid artrit dışında, diğer otoimmün hastalıklarda, çeşitli enfeksiyonlarda ve sağlıklı kişilerde de sıklıkla yüksek serum düzeyleri saptanmaktadır. Bu nedenle tanısız değeri düşüktür. Romatoid artrit için iyi bir serolojik belirteç, hastalık için yüksek spesifitede olmalı ve RA'yi diğer artritlerden ayırtedebilmelidir. Bu nedenle RF'den daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı dikkati sitrülünlenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlar üzerinde yoğunlaştırmıştır.

Bizarro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 232 sağlıklı arasından 7'sinde (%3) anti-CCP testi pozitif bulunmuştur. Yüksek düzeylerde pozitif olanlarda RA gelişirken, düşük düzeylerde pozitif olan hastaların hiçbirinde RA bulguları gelişmemiştir. Bu nedenle anti-CCP yüksek titrelerinin neredeyse tamamen RA hastalarında gözlenebildiği belirtilmektedir (114). Van Gaalen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erken undifferansiye artrit tanısı almış 318 hastayı izlemişler ve anti-CCP pozitifliği saptanan hastaların %75'nin 1 yıl içinde ve %93'nin 3 yıl içinde RA geliştirdiklerini gözlemişlerdir (115). Schellekens ve arkadaşlarının RA'li hasta gruplarında, başka romatizmal hastalığı olan hastalarda, enfeksiyöz hastalığı olan kişilerde ve sağlıklı bireylerde anti-CCP düzeyini ölçmüşler ve anti-CCP antikorlarının RA için çok spesifik (%98) olduğu sonucuna varmışlardır. (10). Lee

DM ve Schur PH'nin yaptıkları bir çalışmada anti-CCP için sensitivite ve spesifite sırasıyla %66 ve %99; RF için %72 ve %80 olarak bulunmuşlardır (116). Tampoia ve arkadaşlarının 83 RA'li hasta ve 140 kontrol grubunda (çeşitli otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve kanserli hastalardan oluşan) yaptığı çalışmada anti-CCP'nin sensitivitesini %67.5 ve spesifitesini %99.3, RF'nin sensitivite %66.3, spesifite %82.1 olarak saptanmıştır. Her iki antikor birlikte kullanıldığında spesifite %99.1 saptanmıştır. (117). Solanki ve arkadaşları, erken RA'li (hastalık süresi 2 yılın altında olan) ve geç RA'li (hastalık süresi 2 yılın üstünde olan) hastalarda anti-CCP ve RF'nin spesifitesini araştırdıkları çalışmalarında; erken RA'li hastalarda RF ve anti-CCP'nin sensitivitesi sırasıyla %57 ve %79, geç RA'li hastalarda ise %81 ve %84 olarak saptamışlardır. Erken RA tanısında anti-CCP'yi RF'den %20 daha sensitif bulmuşlardır (118). Bizim yaptığımız çalışmada kontrol grubu almadığımızdan spesifite ve sensitivite değerlendirmesi yapamadık. Geç RA'li hastalarımızda anti-CCP antikor düzeyi erken RA'li hastalara göre yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmamıştır. Bunun nedeni hastaların hastalık sürelerinin çok farklı olması, erken RA ve geç RA olarak gruplara ayrıldığında gruplar arasında hasta dağılımının iyi olmaması olabilir.

Vallbracht ve arkadaşları, RA'li hastalarda (n:295) ve kontrol grubunda [dejeneratif veya diğer inflamatuvar eklem hastalığı olan (n:163), konnektif doku hastalığı veya vaskülitli olan (n:103), sağlıklı bireylerden (n:154) oluşan] anti-CCP ve RF izotiplerini araştırmışlardır. Her bireyin hastalık süresi, eklem destrüksiyonu, hastalık aktivitesi gibi klinik bulguları ve diğer laboratuvar testleri değerlendirilmiş, en yüksek sensitivite IgM-RF (%66.4) ve anti-CCP'ye (%64,4); en yüksek spesifite anti-CCP (%97,1) ve IgG-RF'ye (%91) ait olarak bulunmuşlardır. Yüksek hastalık aktivitesi ve şiddetli eklem hasarı olan romatoid artritli hastalarda, anti-CCP bütün RF izotiplerinden daha sık pozitif bulunmuştur (%81.4 ve %83.6). Bu çalışmanın sonuçlarına göre IgM-RF ve anti-CCP'nin RA için diğer RF izotiplerinden daha üstün bir tarama metodu olduğuna karar verilmiş ve anti-CCP'nin en yüksek spesifikliğı ile RA tanısını desteklediğini, özellikle RF negatif veya ACR tanı kriterlerini doldurmamış hastalarda tanı koyma yeteneğini belirtmişlerdir (119). Bizim çalışmamızda anti-CCP antikor düzeyi ile RF düzeyi arasında aynı yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Nielen ve arkadaşları, daha sonradan RA gelişen 79 kan sağlıklı vericiden alınan seri kan örneklerinde anti-CCP ve RF düzeylerini ölçmüşler. Hastaların %41'inde yakınmaların başlamasından ortalama 4.8 yıl önce anti-CCP, %28'inde ise 2 yıl önce RF pozitif hale geldiği görülmüş. Anti-CCP antikoru RA'in ilk semptomlarının ortaya çıkmasından 14 yıl öncesine kadar, RF ise 10 yıl öncesine kadarki dönemde tespit edilebilmektedir. Bu nedenle, anti-CCP RF'ye göre daha çok hastada, yakınmaların başlamasından daha uzun süre önce ve daha yüksek spesifikite ile tespit edilmiştir (120). Schellekens ve arkadaşlarının, yaptığı bir çalışmada hem anti-CCP hem de RF açısından test edilen 312 RA dışı hasta değerlendirilmiş ve "Yanlış pozitif" anti-CCP sonucu olan 14 hastanın 1 yıllık izlem sonunda teşhisleri; 10'unda sınıflandırılmayan artrit, 2'sinde palindromik romatizma, 1'inde sarkoidoz ve 1'inde psödogut şeklindeydi. 1 yıllık izlem sonunda sınıflandırılmayan artrit teşhisi olan 10 kişiden 4'ünde hastalık 2 yıllık izlem sonucunda RA'e dönüşmüştü. Ayrıca sınıflandırılmayan artrit hastalarının 3'ünde erozif hastalık bulunmaktaydı. Bu da anti-CCP'nin spesifitesinin aslında %96'dan yüksek olduğu anlamına geliyordu. Sarkoidoz ve psödogutu olan hastaların anti-CCP değerleri nispeten düşüktür (10). Bizim çalışmamızda 47 (%58.8) hastada anti-CCP antikoru pozitif, 33 (%41.3) hastada anti-CCP antikoru negatif, 50 (%62) hastada RF pozitif, 30 (%38) hastada RF negatif olarak bulunmuştur. Anti-CCP ve RF pozitifliklerinin düşük olmasının sebebi hasta sayımızın azlığına bağlı olabilir. Olası bir diğer neden ise hastaların erken tedavi ile hastalık aktivitelerinin baskılanmasına bağlı olarak anti-CCP ve RF düzeyleri tedaviye cevap olarak düşük bulunmuş olabilir.

Meyer ve arkadaşları, yeni başlayan RA'i olan 191 hastayı 5 yıl süreyle prospektif olarak izlemişler ve bu hastaların serum örnekleri AKA, APF ve CCP1 açısından incelemişler; radyolojik hasarı Modifiye Sharp metodu ile değerlendirmişler. 5 yılın sonunda total sharp skorlarında artışın, anti-CCP antikoru pozitif olan hastalarda (odds oranı 2.5) RF'si pozitif olan hastalara göre (odds oranı 0.7) daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar sitruline protein/peptidlere karşı gelişen antikoru radyografik eklem hasarının iyi prediktörleri olduğu sonucuna varmışlardır (63). Forslind ve arkadaşları 379 RA'li hasta üstünde yaptıkları kohort çalışmasında anti-CCP pozitifliğinin radyolojik olarak gösterilen eklem hasarı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (121). Rönnelind ve arkadaşları yaptıkları çalışmada

anti-CCP pozitif RA'li hastaların kliniğinin daha kötü seyrettiğini ve bu hastalarda daha ciddi eklem hasarı oluştuğunu göstermişlerdir (122). Rycke ve arkadaşları çalışmalarında anti-CCP pozitif RA'li hastalarda eklem dışı tutulum gelişme olasılığının negatif hastalara oranla yüksek olduğunu göstermişlerdir ancak aynı çalışmada RF ile eklem dışı tutum arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır (123). Bizim çalışmamızda Modifiye Sharp skoru ile hastalık süresi ( $r=0.415$ ,  $p<0.001$ ) ve RF düzeyi ( $r=0.222$ ,  $p=0.047$ ) arasında aynı yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Anti CCP antikor düzeyi ile Modifiye Sharp skoru arasında aynı yönlü ( $r=0.174$ ,  $p=0.123$ ) bir ilişki olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bunun olası nedenleri hasta sayımızın azlığı olabileceği gibi eklem hasarının radyolojiye yansması zaman gerektiğinden hastaları izlemeye devam edersek anti-CCP düzeyi yüksek olan hastalarda radyolojik hasarın daha fazla olduğunu gösterebilirdik. Çalışmamızda hastaları anti-CCP ve RF pozitifliğine göre gruplandırdığımızda Modifiye Sharp skorları açısından anti-CCP+ / RF+ olan grupta anti-CCP- / RF+ olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk ( $p=0.003$ ). Buda anti-CCP ve RF'nin birlikte pozitifliğinin, hastalığın daha agresif gidişli olduğunu göstermekte olup literatür bilgileri ile uyumludur.

Anti-CCP pozitif RA'li hastaların anti-CCP negatif RA'li hastalara göre daha yüksek hastalık aktivitesine ve DAS28 skoruna sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak aynı araştırmacılar başka bir çalışmalarında da anti-CCP pozitifliği ve klinik aktivite arasındaki bu ilişkiyi gösterememiş, buna karşın IgM RF pozitif hastaların daha yüksek klinik aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır (8,11). Bizim çalışmamızda ise anti-CCP antikor düzeyi ile CRP ( $r=0.138$ ,  $p=0.223$ ) ve DAS28 skoru ( $r=0.039$ ,  $p=0.732$ ) arasında aynı yönlü bir ilişki vardı ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni çalışmaya alınan hastaların sayısının yetersiz olması, anti-CCP antikor düzeylerinin, CRP düzeyinin ve DAS28 skorlarının standart sapmalarının çok fazla olması olabilir. Hastalık aktivitesini gösteren DAS28 skoru ile CRP düzeyi ve sabah tutukluğu arasında aynı yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (sırasıyla  $p=0.01$   $p<0.001$ ) ve buda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde laboratuvar parametrelerden CRP'nin duyarlılığını göstermektedir. Çalışmamızdan çıkan bir diğer sonuç ise hastanın özürüllüğünü değerlendiren Sağlık Değerlendirme Anketi skoru ile DAS28 skoru ve sabah

tutukluğu skoru arasında aynı yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı olan bir ilişkinin varlığıdır (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.019$ ). Yani çalışmamız sabah tutukluğu süresi uzun ve hastalık aktivitesi yüksek olan hastaların özürölülük düzeyini daha yüksek bulmuştur ve bu sonuç literatürler ile uyumludur.

242 erken RA hastasında yapılan ileriye dönük çalışmada hastalar 3 yıl takip edilmişler. Başlangıçta ve 3 yıl sonunda anti-CCP'nin duyarlılığını %64 ve %59 bulunmuş. Anti-CCP pozitif olan hastalara başlangıçta daha sık DMARD grubu ilaç başlanmış. İzlem süresinde 6, 12, 24 aylarda değeriendirilen ESR, CRP, DAS28 skoru ve şiş eklem sayısı anti-CCP pozitif hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (55).

Biz çalışmamızda hastaları kullandıkları ilaçlara göre 3 gruba ayırdığımızda, hastalık süresi anti-TNF kullanan hastalarda DMARD kullananlara göre daha uzun süreli olarak bulundu ( $p=0.038$ ). Bunun olası nedeni hastalık süresinin uzun olmasına bağlı eklem hasarı da daha fazla olacağından tedavide anti-TNF grubu ilaçların seçilmiş olmasına bağlanabilir. Anti-CCP antikor düzeyine bakıldığında DMARD+anti-TNF kullanan grupta, tek başına anti-TNF veya tek başına DMARD kullanan gruptan daha yüksek düzeyde bulundu ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hastalar Modifiye Sharp skoruna göre karşılaştırıldığında anti-TNF kullanan her iki grupta da tek başına DMARD kullananlardan daha yüksek modifiye Sharp skoru bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Anti-TNF kullanan her iki grubun hastalık süresi tek başına DMARD kullananlardan daha uzun olması nedeni ile modifiye sharp skorları daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların ilaç dağılımları gruplar arasında orantısız olduğundan veya hasta sayımızın yetersizliğinden kullanılan ilaçlar ile anti-CCP antikor düzeyi ve anti-CCP antikor düzeyi ile Modifiye Sharp skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış olabilir.

Tüm bu çalışmalar anti- CCP antikor varlığının erozif hastalığa progresyon ile korele olduğunu, oluşabilecek eklem hasarının şiddetinin ve eklem dışı tutulum gelişme riskinin tahmininde iyi bir serolojik belirteç olduğunu göstermektedir. Anti-CCP RA'de birinci basamak diagnostik test olarak kullanılmaya uygundur. Çünkü

hastalığın klinik tablosu oturmadan önce de sıklıkla tespit edilebilir. Anti-CCP prognostik potansiyeli sayesinde agresif tedavi adaylarını belirlemede de yardımcı olur. Yüksek spesifitesi nedeniyle anti-CCP RA’i diğer eroziv ve RF pozitif olabilen artrit formlarından ayırt etmede kullanılabilir.

Tüm bu çalışmaların ışığında bizde RA’li hastalarda anti-CCP antikor düzeyinin klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile ilişkisini araştırmayı hedefledik. Yaptığımız çalışma RA’li hastaların takibinde kullanılan tüm parametreleri içermesi açısından önemlidir. Çalışmamızın sonuçları literatür bilgileri ile uyum göstermektedir. Ancak biz çalışmamızda kontrol grubu almadığımızdan spesifite ve sensitivite değerlendirmesi yapamadık. Anti-CCP antikor düzeyi ile RF arasındaki ilişki dışında sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bunların nedenleri çalışmaya alınan hastaların hastalık süreleri ile anti-CCP antikor düzeylerinin standart sapmasının çok fazla olması, kullanılan ilaçların ve hastalık aktivite göstergelerinin gruplanması sırasında gruplar arasında hasta dağılımının iyi olamaması olabilir. Bir diğer neden radyolojik değişikliklerin oluşması daha uzun sürede olduğundan anti-CCP düzeyi yüksek olan hastaların takip süresinde radyolojik hasar görünür hale gelebilir ancak bizim değerlendirmemiz kesitsel olduğundan bu değişikliği bulmamış olabiliriz.

Sonuç olarak çalışmamızda anti-CCP antikor düzeyi ile RF arasındaki istatistiksel olarak anlamlı ilişki dışında klinik değerlendirme parametreleri ve radyolojik değerlendirmeler ile bulamadık. Ancak çalışmamız anti-CCP antikor titresi ile klinik, laboratuvar ve radyolojik ilerleme arasında pozitif (aynı) yönlü bir ilişki olduğunu doğruladı. Bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşabilmesi için daha fazla hastanın daha uzun sürede izlenmesi gereklidir.

## 6. ÖZET

### **Romatoid Artritli Hastalarda Anti CCP Antikor Düzeyinin Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular ile İlişkisi**

**Amaç:** Dünya popülasyonunun yaklaşık %1'ini etkileyen, en yaygın otoimmün hastalıklardan biri olan Romatoid artrit, tanı ve tedavide geç kalınması sonucu eklem deformiteleri, sistemik tutulum ve özürüllüğe neden olan bir hastalıktır. Romatoid artrit tanısının erken konulması erken tedavi ile hasarın önüne geçebilmesi açısından çok önemlidir. Bu nedenle erken tanı için spesifik ve sensitif serolojik testlere ihtiyaç vardır. Romatoid artrit şüphesi olan vakalarda bugüne kadar en yaygın kullanılan test romatoid faktördür. Romatoid faktör, ACR tanı kriterlerinde yer alan, RA için sensitif fakat spesifik olmayan bir parametredir ve tanısal değeri düşüktür. Romatoid artrit için iyi bir serolojik belirteç, hastalık için yüksek spesifitede olmalı, RA'ı diğer artritlerden ayırabilmelidir. Bu nedenle anti-CCP yüksek sensitivitesi ve spesifitesi nedeni ile RF yerini alabilecek bir serolojik testtir ayrıca hastalığın prognozu ile ilgili kıymetli veriler sağlar. Biz çalışmamızda RA'lı hastalarda anti-CCP antikor düzeyinin klinik, laboratuvar ve radyoloji ile ilişkisini araştırmayı hedefledik.

**Materyal ve Metod:** Çalışmamıza Ocak 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoid Artrit İzlem polikliniğine başvuran 80 hasta (68 kadın, 12 erkek) gönüllü onam alınarak dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri ve hareket sistemi muayenesi kayıt edildi. Hastalardan radyolojik değerlendirme için posteroanterior el ve ayak grafileri alındı. Laboratuvar değerlendirmeler için alınan kanlardan RF, sedimentasyon, CRP çalışıldı ve anti-CCP için alınan kan santrifüj edilerek analiz gününe kadar saklandı. Anti-CCP için IMTEC-CCP-Antibodies ELİSA kiti kullanıldı. Hastalık klinik değerlendirmesi için DAS28 skoru ve Sağlık Değerlendirme Anketi kullanıldı.

**Sonuçlar:** Anti CCP antikor düzeyi ile RF düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0.001$ ). Anti-CCP (+)RF (+) olan grubun anti-CCP (-)RF (+) olan gruba göre Modifiye Sharp skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ( $p=0.003$ ). Anti-CCP antikor düzeyinin RF dışındaki laboratuvar değerler ile klinik ve radyolojik değerlendirmeler ile aynı yönlü bir ilişki saptanmış olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Romatoid artrit, anti-CCP, romatoid faktör, modifiye sharp skoru, sağlık değerlendirme anketi (HAQ)

## 7. SUMMARY

### **Association of the Level of Anti-CCP Antibodies in Rheumatoid Arthritis Patients with Clinic, Laboratory and Radiology**

**Objective:** Rheumatoid arthritis affecting approximately 1% of the world population, and being one of the most common autoimmune diseases is an illness which causes joint deformities, systemic involvement and disorder if not diagnosed and treated in the early stage. Early diagnosis of rheumatoid arthritis is vital in terms of the prevention of the destruction and early treatment. Therefore, specific and sensitive serological tests are essential for early diagnosis. The most common test used recently for the likely cases of rheumatoid arthritis is rheumatoid factor. Rheumatoid factor defined in the ACR diagnostic criteria is a sensitive but not specific parameter for rheumatoid arthritis, and its diagnostic value is relatively low. The best serological indication of RA is high disease specificity differentiating RA from other arthritides. Therefore, anti-CCP is a serological test that can replace RF due to its high sensitivity and specificity as well as providing valuable findings about the prognosis of the disease. In this study, we aimed to reveal the association of anti-CCP antibody level in RA patients with clinic, laboratory and radiology.

**Material and Method:** 80 patients (68 female, 12 male) attending to Rheumatoid Arthritis Polyclinic of Physical Medicine and Rehabilitation Department of Ankara University Medical Faculty in January 2007 to December 2008 volunteered for this study. Demographic features and movement examinations of all the patients were recorded. Posteroanterior hand and foot radiographs of the patients were recorded for the purpose of radiological evaluation. We processed RF, sedimentation and CRP on the blood samples taken for laboratory evaluation; the blood sample taken for anti-CCP was centrifuged and kept till the analysis. IMTEC-CCP-Antibodies ELISA kit was used for anti-CCP. DAS28 score and Health Assessment Questionnaire was used for the clinical evaluation of the disease.

**Results:** A statistically significant association was found between anti-CCP antibody level and RF level ( $p < 0.001$ ). The group with anti-CCP (+)RF (+), when compared to the group with anti-CCP (-)RF (+), was found out to have a higher Modified Sharp Score, which is statistically significant ( $p = 0.003$ ). Anti-CCP antibody level has a parallel but statistically insignificant correlation with clinical and radiological evaluations apart from the laboratory findings about RF.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis (RA), Anti-CCP, Rheumatoid Factor (RF), Modified Sharp Score, Health Assessment Questionnaire (HAQ)



## 8. KAYNAKLAR

1. GümüŖdiŖ G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid artrit: GümüŖdiŖ G, DoęanavŖargil E (eds). Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası 1999, İstanbul: 269-279
2. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. GüneŖ Kitabevi Ltd.Ŗti, Ankara, 2000; 1549-1576.
3. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Epidemiyeloljii Klinik ve Laboratuvar Bulgular. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dağıtım a.Ŗ. İstanbul, 2002; 422-449.
4. Van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venroo WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res. 2002;4:87-93.
5. Harris ED. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of Rheumatology. WB Saunders, Philadelphia, 1993: 833-873
6. Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid Artrit. Tüzün F. Eryavuz M. Akarırmak Ü (eds). Hareket Sistemi Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul, 1997;85-98.
7. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (eds). Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders. Lippincott Williams & Wilkins, Fourth Edition, 2000; 192-229.

8. Bas S, Genevay S, Meyer O and Gabay. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42: 677-680.
9. Mimori T. Clinical Significance of Anti-CCP Antibodies in Rheumatoid Arthritis. *Internal Medicine* 2005;vol.44 no.11:1122-1126
10. Schellekens GA, Visser H, de Jong BAW, van den Hoogen FH, Hazes JM, Bredeveld FC, van Venrooij, WJ. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing anti-cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43:155-163
11. Bas S, Perneger TV, Seitz M, et al. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002;41:809-814.
12. Peter E. Lipsky Romatoid Artrit. *Harrison İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe* 2000; 1928-1937
13. Anthony S, Eugene Braunwald, Kurt J.Harrison's Principles of Internal Medicine. Rheumatoid Arthritis. 14th edn.volume:2 sf:1880-1888
14. Nepom GT, Nepom B: Genetics of the major histocompatibility complex in Rheumatoid Arthritis: İkinci baskı. Klippel JH, Dieppe PS (eds). Mosby, London 1998, S:5.7.1-12.
15. Criswell LA, Saag SD. Smoking Interacts with Genetic Risk Factors in the Development of Rheumatoid Arthritis among Older Caucasian Women. *Ann Rheum Dis.* 2006;Sep;65 (9):1163-7.
16. Albert LJ. Infection and rheumatoid arthritis:guilt by association? *J Rheumatol* 2000;27:564-566

17. John D Issacs, Larry W Moreland (eds). Romatoid artrit 1.Baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. İstanbul, 2003.
18. Richard N. Mitchell. İmmün Bozukluklar. Kumar, Robbins Temel Patoloji Türkçe 7. baskı. 2003; 103-164.
19. GümüŖdiŖ G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. GümüŖdiŖ G, DođanavŖargil E (eds). Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası, sf: 209-227, İzmir 2003.
20. Wordsworth P, Pile K. Rheumatoid Arthritis. Etiology. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. Rheumatology, Mosby Year Book Europa Limited, section 3, 1994: pp;8.1-8.10.
21. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et l. (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders 2001;921-1000.
22. Sack U, Kinner R, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. İnterleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatol İnt 1993;13:45-51.
23. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etyopatogezi. Hamuryudan V, (ed). Romatoid Artrit. Ankara: Fersa Matbaası, 8-15, 2002.
24. Zvaifler NJ: Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Arthritis and Allied Conditions. Onikinci baskı. McCarty DJ, Koopman WJ (eds). Lea and Febiger, Pennsylvania 1993, S: 723-736.
25. Arnett FC; Edworthy Sm, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum 1988; 31:315-324.

26. Duncan AG, Hasting DE. Clinical features of early progressive and late disease in Rheumatology edited by Klippel JH, Dieppe PA, Mosby-Wolfe pp:5.3.1.14,1998.
27. Emery P, Symmons DPM. What is early Rhomatoid arthritis?:defination and diagnosis. Bailliere's Clin Rheumatol 1997;11:13-26.
28. İhsan Ertenli. Romatoid Artrit. Romatizmal Hastalıklara Giriş 2000;97-101
29. Ragan C, Farrington E: The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. JAMA 1999; 2:16.
30. Yavuz K Ş: Romatoid Artritin eklem bulguları. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, sf: 16-19, Ankara 2002.
31. Wikaningrum R, Highton J, Parker A,et al: Pathogenik mechanisms in the rheumatoid nodule. Arthritis Rheum 1998;41:1783-1797.
32. Bacon PA. Extra-Articular Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger, Philladelpia, 1993: 811-840.
33. Combe B, Didry C, Gutierrez M et al.Accelerated nodulosis and systemic manifestations during metotrexate therapy for RA. Eur J Med.1993;2:153-156
34. M.C.Hochberg, A.J.Silman, J.S. Smolen. Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Eric L Matteson. Third edition 2003. Volume 1, sf:781-792
35. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clinic Chest Med.1998;19:667-685

36. Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24 hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler- Rose titre and duration of disease Clin Rheumatol 1998;17:369-377
37. Bacon PA, Gibson DG. Cardiac involvement in rheumatoid arthritis: an echocardiographic study. Ann Rheum Dis 1974;33:20-24
38. M.C.Hochberg, A.J.Silman, J.S. Smolen. Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Eric L Matteson. Third edition 2003. Volume 1, sf:781-792
39. Voulgari PV, Kolios G, Papadapaolus Gk et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin immunol.1999;92:153-160
40. Davis D, Charles PJ, Potter A et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis; in vivo effects of tumor necrosis factor alpha blockade. Br J Rheumatol 1997;36:950-956
41. Anderson RJ. Rheumatoid Arthritis, Clinical Features and Laboratory. In: Schumacher RH, eds. Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation, Atlanta, 1993: 90-95.
42. Dilsen N: Romatoid Artrit: Klinik Romatoloji. Ankara, Hekimler Yayin Birliği, 86- 112, 1996.
43. Baum J, Zwiilich SH, Ziff M. Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993: 841-860.
44. Robert E. Moore. Immunochemical Methods. Kenneth D. McClatchey. Clinical Laboratory Medicine 2003;213-259

45. Mc Carty D: Synovial Fluid: Arthritis and Allied Conditions. Onikinci baskı. McCarty DJ, Koopman WJ (eds). Lea and Febiger, Pennsylvania 1993, S:63-84.
46. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of a sheep blood corpuscles. Acta Pathol Microbiol Scand 1940;17:122-188.
47. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. Rheum Dis Clin N Am 1987;13:545-568.
48. Smolen LS: Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In manuel of Biological Markers of Disease. Edited by van Venrooij WJ & Maini RN. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996: section C1.1,1-18.
49. Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. Am J Med 1996;24 (3):525-538.
50. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. Semin Arthritis Rheum 1994;23:379-387.
51. A. J. W. Zendman. Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. Rheumatology (Oxford). 2006;Jan;45 (1):20-5
52. Juergen Hammer, Fabio Gallazzi, Peptide Binding Specificity of HLA-DR4 Molecules: Correlation with Rheumatoid Arthritis Association. JEM Volume 1995; May 181: 1847-1855
53. Hill JA, Wehrli B, Jevnikar AM, Bell DA, Cairns E. Citrullinated Fibrinogen Induces Arthritis in HLA-DRB1\*0401 transgenic mice. Arthritis Rheum 2003;48 Suppl:348.

54. Vossenaar ER, Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. PAD, a growing family of citrullinating enzymes: genes, features and involvement in disease. *Bioessays* 2003;25:1106-18.
55. A Kastbom, G Strandberg, A Lindroos, T Skogh. Anti-CCP Antibody Test Predicts the Disease Course During 3 Years in Early Rheumatoid Arthritis (the Swedish TIRAproject) *Ann Rheum Dis* 2004;63:1085.1089.
56. Shellenkes GA, Visser H, De Jong BA, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-63.
57. Erre GL, Tocco A, Faedda R, et al. Diagnostic and prognostic value of antibodies to cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2004; 56 (2): 118-123.
58. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:427-430.
59. Kroot EJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-5.
60. Gümüşdiş G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatolojik hastalıklarda radyoloji Üstün E. Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası 1999; sf: 170-174
61. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuffer Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;1:1036-8.
62. Van der Heijde DM. Joint erosions and patient with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:74-8

63. Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-126.
64. Hazes JMV, Cats A. Management: End stage and complications. *Rheumatology*. second edition. Klippel HJ, Dieppe PA. Mosby, London 1998.S:15.1-9
65. Buljina AI, Taljanovic MS, Avdic DM, et al.physical and exercise therapy for treatment of the rheumatoid hand. *Arthritis Rheum* 2001;45:392-397
66. Falconer J. Hand splinting in rheumatoid arthritis. A perspective on current knowledge and directions for research. *Arthritis Care Res* 1991;4:81-86
67. Lanyi VF. Rehabilitation management in arthritis and related disorders. Joseph Goodgold (Ed). *Rehabilitation medicine the CV Mosby Company*. Washington 1988:209
68. Lineker SC, Bell MJ, Wilkins AL et al. Improvements following short term home based physical therapy are maintained at one year in people with moderate to severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:165-168
69. Ardıçoğlu Ö, Özgöçmen S. Romatizmal Hastalıkların Rehabilitasyonu. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. *Tıbbi Rehabilitasyon*. Nobel Tıp Kitabevleri 2004; 1043-57.
70. Brooks PM: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324:1716-1725
71. M.C.Hochberg, A.J.Silman, J.S.Smolen. *Rheumatology. Management of rheumatoid arthritis*; Brasnihan B. Third edition 2003. Volume 1, sf:907-913



72. Kirvan J. The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-146
73. Dolhain R, JEM; Tak P, Dijkmans BAC et al. Methotrexate treatment reduced inflammatory cell numbers, expressions of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with RA. *Br J Rheumatol* 1998;37:502-508
74. McCune W, Vallance DK, Lynch JP: Immunosuppressive drug therapy. *Curr Opin Rheumatol* 1994;7: 262-272
75. Day O R: Sulfasalazine. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com.; 853-857, 2001.
76. Roins CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995; 50:137-156
77. Yurdakul S: Uzun Etkili İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık, sf: 80-87, Ankara 2002.
78. Rynes RI: Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological disease. *Br J Rheumatol* 1997;36:799
79. Conagan PG, Brooks P: Disease modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and D-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7: 167-173
80. Spisani S, Fabbri E, Muccinelli M et al. Inhibition of neutrophil responses by cyclosporin A. An insight into molecular mechanisms. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:794-800

81. Prakash A, Jarvis B: Leflunamide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 58: 1137-1164.
82. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1820-1830
83. Cohen S, Cannon GW, Schiff M et al. Two-year, blinderandomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum* 2001;44:1984-1992
84. Kavanaugh A, Tutuncu Z. Antisitokin Tedaviler. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. Kelly Romatoloji. Çeviri Ed. Arasıl T. Cilt 1:940-1096
85. Yücel E A: RA tedavisinde biyolojik ajanlar. Hamuryudan V (ed) Romatoid artrit, Md yayıncılık 2002; sf-102
86. Markham A, Lamb HM: Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59: 1341-1359.
87. Lipsky P, Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602
88. Jarvis B, Faulds D: Etanercept: areview of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57: 945-966.
89. Spencer-Green G: Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 Suppl 1: 46-49.

90. Karaaslan Y: Yeni Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, sf: 88-94, Ankara 2002.
91. Bresnihan B, Alvaro-Garcia Jm, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1999;41:2196-2204
92. Jiang Y, Genant HK, Watt I et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized and placebo controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: Radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scoring methods. *Arthritis Rheum* 2000;43:1001-1009
93. O'Dell JR, Haire C, Erikson N et al. Efficacy of triple DMARD therapy in patients with RA with suboptimal response to methotrexate. *J Rheumatol Suppl* 1996;44:72-74
94. Bathoon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-769
95. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients With active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*.1999;42:1322-1328
96. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.

97. Ritchie DM, Boyle JA, Mc Innes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assesment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968; 147: 393-406.
98. Lansbury J. Report of a three year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1958; 1: 505-522.
99. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, et al. Articular indices of Joint inflammation in rheumatoid arthritis: correlation with the acut phase response. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 618.
100. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, Pincus TA. Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32 (5): 531-537.
101. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice, *Rheumatology* 2003; 42: 244-257.
102. Steinbrocker O, Traeger CH, Battenman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-682.
103. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid artritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35 (5):498-502.
104. Semble EL. Rheumatoid Arthritis: New Approaches for Its Evaluation and Management. *Arch Phys Med and Rehabil* 1995; 76: 190-201.
105. Küçükdeveci A, Şahin H, Ataman Ş, Griffiths B, Tennant A. *Arthritis & Rheum* 2004;51:14-19

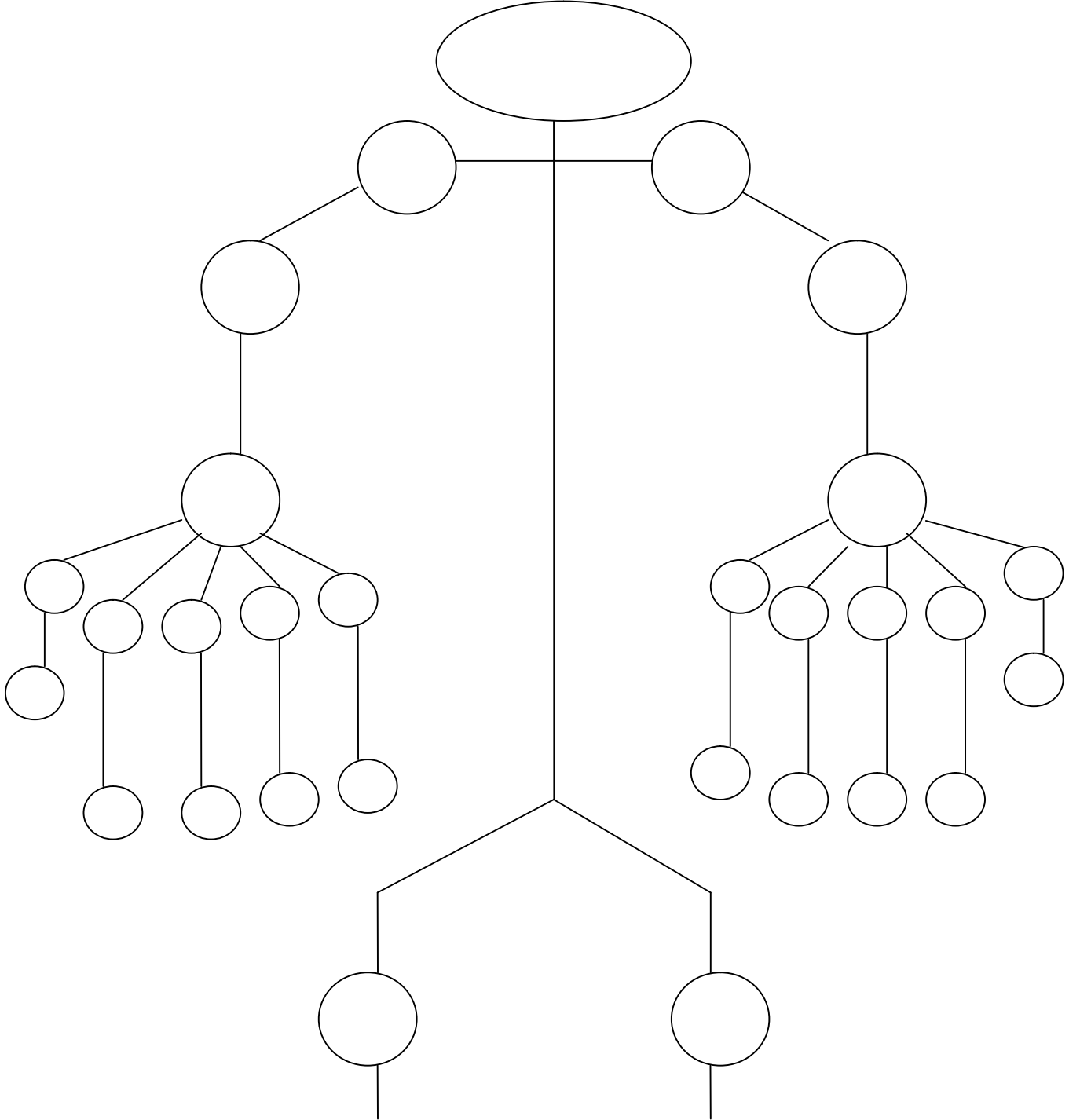
106. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* 1996; (suppl 44) 23: 23-30.
107. Pepys MB. Rheumatoid arthritis: The role of acute phase proteins. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (suppl 3): 1-2.
108. Emery P, Luqomani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (suppl 3): 3-8.
109. Kellgren JH, Lawrence CS. Radiologic assesment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Disease* 1957; 16: 485-493.
110. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standart reference films. *Acta Radiol* 1977; 18: 481-491.
111. Sharp JT. Radiologic assesment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32 (2): 221-229.
112. Lawdewe R, van der Heijde DM. Radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23 (suppl.39):63-68.
113. Plant MJ, Saklatvala J, Borg AA, Jones PW, Dawes PT. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1994;Oct;21 (10):1808-13.
114. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001;47:1089–1093.

115. Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP. Auto antibodies to Cyclic Citrullinated Peptides Predict Progression to Rheumatoid Arthritis in Patient with Undifferentiated Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:709-15.
116. Lee DM and Schur PH, Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:870-874.
117. Tampona M, Brescia V, Fontana A, Maggiolini P, Lapadula G, Pansini N. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies measured by an automated enzyme immunoassay: Analytical performance and clinical correlations. *Clin Chim Acta.* 2005 May;355 (1-2):137-44.
118. Solanki K, Spellerberg M, Chapman P, Moller P, O'Donnell J. Anti-cyclic citrullinated antibodies: complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *NZ Med J.* 2004 Oct 8;117 (1203): U1097.
119. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63 (9):1079-84.
120. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma I, de Koning MH et al., Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurement in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb;50 (29):380-6).
121. Forslind K, Ahlman M. Prediction of Radiological outcome in early RA in Clinical Practice: Role of Antibodies to Citrullinated Peptides (Anti-CCP). *Ann Rheum. Dis* 2004;63:1090-5.

122. Rönnelid J, Wick MC Longitudinal Analysis of Anti-Citrullinated Protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year Follow-up in Early Rheumatoid Arthritis: Anti-CPP Status is a Stable Phenotype that Predicts Worse Disease Activity and Greater Radiological Progression. *Ann Rheum. Dis* 2005; Dec 64 (12):1744-9.
  
123. De Rycke L, Peene I Rheumatoid Factor and Anti Citrullinated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis: Diagnostic Value, Associations with Radiological Progression Rate, and Extra Articular Manifestation. *Ann Rheum. Dis* 2004;63:1587-93.

# EKLER

## EK 1



Ş: Şiş H: Hassas K:Kısıtlı

Şiş Eklem Sayısı:

Hassas Eklem Sayısı:



EK 2

**Ağrı Değerlendirimi (10 cm VAS):**

Ağrı yok \_\_\_\_\_ Dayanılmaz ağrı

**Hastanın Kendini Genel Olarak Değerlendirimi (10cm VAS):**

İyi \_\_\_\_\_ Çok kötü

**Genel Sağlık Değerlendirimi (GSD) (10 cm VAS):**

İyi \_\_\_\_\_ Çok kötü

## EK 3

### Sağlık Değerlendirme Anketi

Bu ankette hastalığınızın günlük yaşamdaki bazı hareketlerinizi, aktivitelerinizi nasıl etkilediğini öğrenmek istiyoruz. Eklemek istediğiniz düşünceleriniz varsa lütfen bu sayfanın arkasına yazınız veya bana söyleyiniz.

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz

	Hiç zorluk çekmeden yapıyorum	Biraz zorlukla yapıyorum	Çok zorlukla yapıyorum	Hiç yapamıyorum	
<b>Giyinip kuşanma</b>					
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil, kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<b>Giyinip kuşanma</b>
<b>Doğrulma</b>					
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<b>Doğrulma</b>
<b>Yemek yeme</b>					
Etinizi kesebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürürebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yeni bir karton süt veya meyva suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<b>Yemek yeme</b>
<b>Yürüme</b>					
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<b>Yürüme</b>

Yukarda sorulan aktiviteleri yaparken genelde kullandığınız yardımcı alet veya gereç varsa lütfen işaretleyin:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Baston              | <input type="checkbox"/> Giyinme için kullanılan araçlar (düğme çengeli, fermuar çekici, uzun saplı ayakkabı çekeceği vs.) |
| <input type="checkbox"/> Yürüteç             | <input type="checkbox"/> Özel yapılmış gereçler  |
| <input type="checkbox"/> Koltuk değneği      | <input type="checkbox"/> Özel yapılmış sandalye  |
| <input type="checkbox"/> Tekerlekli sandalye | <input type="checkbox"/> Diğer (lütfen belirtiniz.....)  |

Aşağıdaki aktiviteler için genelde başka bir kişiden yardım istiyor musunuz? Yardım istediğiniz aktivite varsa lütfen işaretleyiniz.

- |  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Giyinip kuşanma | <input type="checkbox"/> Yemek yeme |
| <input type="checkbox"/> Doğrulma        | <input type="checkbox"/> Yürüme     |

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz:

	Hiç zorluk çekmeden yapıyorum	Biraz zorlukla yapıyorum	Çok zorlukla yapıyorum	Hiç yapamıyorum	
<b>Hijyen</b>					
Kendi kendinize yıkanıp, kurulabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Uzanma</b>					<b>Hijyen</b>
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Kavrama</b>					<b>Uzanma</b>
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Günlük işler</b>					<b>Kavrama</b>
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<b>Günlük işler</b>

Bu aktiviteleri yaparken genelde kullandığınız yardımcı alet veya gereç varsa lütfen işaretleyin:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Yükseltilmiş tuvalet oturağı                      | <input type="checkbox"/> Bir yere uzanmak için uzun saplı gereçler  |
| <input type="checkbox"/> Küvet oturağı veya sandalyesi                     | <input type="checkbox"/> Banyoda kullanmak için uzun saplı gereçler |
| <input type="checkbox"/> Kavanoz açacağı (önceden açılmış kavanozlar için) | <input type="checkbox"/> Diğer (belirtiniz .....                    |
| <input type="checkbox"/> Küvet tutamağı                                    |   |

Aşağıdaki aktiviteler için genelde başka bir kişiden yardım istiyor musunuz? Yardım istediğiniz aktivite varsa lütfen işaretleyiniz.

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Hijyen | <input type="checkbox"/> Elle kavrama ve bir şeyleri açma     |
| <input type="checkbox"/> Uzanma | <input type="checkbox"/> Günlük işler (ev işleri, alış-veriş) |

**İsminiz:**..... **Yaşınız:**.....

**Hastalık süreniz:**..... **Tarih:**.....