



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

PSÖRİATİK ARTRİT VE ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI VE KLİNİK PARAMETLER İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hande Ece ÖZ

Antalya, 20016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

PSÖRİATİK ARTRİT VE ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞI VE KLİNİK PARAMETLER İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hande Ece ÖZ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nilüfer VEDİN BALCI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 20016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Nilüfer VEDİN BALCI' ya, bilgi ve deneyimleriyle eğitim sürecime ışık tutan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın çok değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Tiraje TUNCER, Prof. Dr. Bülent BÜTÜN, Prof. Dr. Cahit KAÇAR, Prof. Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT, Prof. Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN, Prof. Dr. Erdal GİLGİL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan NUR' a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca destek, hoşgörü ve dostluklarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli asistan arkadaşlarıma, uzmanlarımıza, Uzm. Dr. Ülkü GÜRBÜZ UÇAR'a Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı hemşirelerine, sekreterlerine ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak bana her konuda destek olan, her zaman yanımda bulunan biricik aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1- Psöriatik Artrit	2
2.1.1- Epidemiyoloji	3
2.1.2- Etyopatogenez	3
2.1.3- Klinik Özellikler	5
2.1.4-Laboratuvar Bulguları	7
2.1.5-Radyolojik Bulgular	7
2.1.6-Komorbid Hastalıklar	8
2.1.7-Tanı	8
2.1.8- Psöriatik Artrit Tedavisi	9
2.1.9- Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	10
2.2-ROMATOİD ARTRİT	11
2.2.1-Epidemiyoloji	11
2.2.2-Etiyoloji	12
2.2.3-Patogenez	13
2.2.4- Otoantikorlar	16
2.2.5- Klinik Özellikler	16
2.2.6- Tanı	17
2.2.7- Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	18
2.2.8- Romatoid Artrit Tedavisi	19
2.2.9-Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri	20

2.3. NÖROPATİK AĞRI	21
2.3.1- Tanım	21
2.3.2- Nöropatik Ağrı Özellikleri ve Terminoloji	21
2.3.3- Nöropatik Ağrının Fizyopatolojik Mekanizmaları	22
2.3.4- Nöropatik Ağrı Nedenleri	25
2.3.5-Nöropatik Ağrı Sendromlarında Tanı ve Değerlendirme	27
2.3.6-Tedavi	30
3-GEREÇ VE YÖNTEM	32
4-BULGULAR	35
5-TARTIŞMA VE SONUÇ	45
6-ÖZET	53
7-ABSTRACT	55
8-KAYNAKLAR	57
9-EKLER	73

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACPA	Anti-Sitrüline Protein Antikoru
ACR	American Collage of Rheumatology
CRP	C-Reaktif Protein
DMARD	Disease Modifying Anti Rheuamtismal Drugs
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	European League Against Rheumatology
GRAPPA	Group For Research And Assessment of Psoriasis And PsA
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HLA	Human Leukocyte Antigene
IŞP	Isı Şok Proteini
NSAİİ	Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
PD	Pain DETECT
PsA	Psöriatik Artrit
RA	Romatoid Artrit
SpA	Spondiloartropati
SSZ	Sülfasalazin
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
VAS	Görsel Analog Ölçek

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1.1. Psöriatik Artrit Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik ve Non Farmakolojik Yöntemler	9
2.2.1. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri	17
2.2.2. 2010 ACR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri	18
2.2.3. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Sentetik DMARD'lar	19
2.2.4. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Biyolojik DMARD'lar	20
2.2.5. Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri	20
2.3.1. Nöropatik Ağrı Bulguları	21
2.3.2. Priferik Nöropatik Ağrı Nedenleri	26
2.3.3. Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri	26
2.3.4. Nöropatik Ağrı Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	31
3.2.1. VAS, PD, DAS28, HAQ Skorlarının Değerlendirilmesi	35
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	36
4.2. Hastaların Kullandıkları İlaçlar	37
4.3. Hastaların Kullandıkları İlaçlar ve kullanım süreleri	38
4.4. Hastaların ESH, CRP, 25-OH-D3 değerleri	39
4.5. Hastaların DAS28, HAQ, VAS, PD değerleri	40
4.6. Hastaların DAS28 Değerlerine Göre Gruplandırılması	40
4.7. Hastalarda Nöropatik Ağrı Oranları	41

4.9. PsA Hastalarında Cinsiyete Göre Parametrelerin Karşılaştırılması 41

4.10. RA Hastalarında Cinsiyete Göre Parametrelerin Karşılaştırılması 42

4.11. RA Hastalarında Parametrelerin Serolojiye Göre Karşılaştırılması 43



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriatik artrit (PsA) seronegatif artritler grubunda yer alan psöriazis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Genel popülasyonda görülme sıklığı %0.02-0.42 iken psöriazisli hastalarda %6-42 arasında değişmektedir (2,3). Etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemektedir. Hem periferik eklemleri hem de aksiyel iskeleti tutabilen heterojen bir klinik seyir gösterir.

Romatoid artrit (RA) kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Tipik olarak küçük ve orta boy eklemlerde simetrik tutulum şeklinde ortaya çıkar. RA Avrupa ve Kuzey Amerika’da %0.5-1 oranında görülmekte ve sıklığı önemli derecede bölgesel farklılık gösterebilmektedir (4). RA’nın etiolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı bilinmektedir.

Nöropatik ağrı, Uluslararası Ağrı Cemiyeti (IASP) tarafından “Periferik veya santral sinir sisteminde primer bir lezyon ya da disfonksiyon veya geçici rahatsızlığın neden olduğu veya başlattığı ağrı” olarak tanımlamıştır (5). Nöropatik ağrının kaynağı en distaldeki sinir ucu sonlanmasında başlayıp parietal loptaki somatosensöriyel kortekse kadar uzanan yolların herhangi bir noktası olabilir. Nöropatik ağrıya yanma, batma, uyuşma, karıncalanma, bıçaklanma, ağrılı uyuşma, iğnelenme, sıkışma, ezilme, üşüme ve derin kramplar gibi duyuşsal özellikler eşlik eder. Toplumda görülme sıklığı %1 olarak tespit edilmiştir ve vakaların %50’sinde başlatıcı faktör olarak infeksiyon ya da inflamasyon sorumlu tutulmaktadır (6). Patogenezinde periferik ve santral mekanizmalar rol oynamaktadır. İnflamatuvar olaylar ve immün aktivite sonucu salgılanan proinflamatuvar IL-1, IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin periferik nosiseptör desensitizasyonuna yol açarak nöropatik ağrıya yol açabileceği öne sürülmektedir (7).

Romatolojik sendromlarda önde gelen yakınma çoğu zaman kas iskelet sistem kaynaklı ağrıdır. Başlangıçta inflamasyonlu periferik dokulardan kaynaklanan nosiseptif orjinli ağrı, hastalığın kronikleşmesi ile birlikte karakter değiştirebilir (8). Çalışmalarda nosiseptif sistemin sensitizasyonunun romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda görülen ağrının intensitesi ve kronikleşmesi üzerinde majör bir rol oynadığı belirtilmiştir (9). Nosiseptörlerin periferik sonlanmalarının

sensitivitesi inflamasyon varlığında ortamda değişen sitokin havuzunun etkisi ile değişim gösterebilir.

Literatürde romatoid artrit hastalarında nöropatik ağrı sıklığını araştıran çalışma mevcut iken (10), psöriatik artritte nöropatik ağrıyı araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; psöriatik artrit ve romatoid artritli hastalarda kronik dönemdeki eklem ağrılarında, nöropatik ağrı komponentinin varlığını ve bunun klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkisini saptamaktır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1- Psöriatik Artrit

PsA seronegatif artritler grubunda yer alan, psöriazis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Genel popülasyonda görülme sıklığı %0.02-0.42, psöriazisli hastalarda ise %6-42 arasında değişmektedir (2,3). Etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemektedir, periferik eklemleri ve aksiyel iskeleti tutarak heterojen bir klinik tabloya yol açabilir. Prof. Verna Wright'ın 1956 yılında psöriazis ve artrit üzerine yaptığı yayınlarda DİF eklem tutulumu, terminal falanks absorpsiyonu, sakroileit ve artrit mütillans gibi PsA'nın özelliklerine dikkat çekilmiştir. 1959 yılında romatoid artrit, psöriazis ve psöriatik artrit hastaları ile yaptığı karşılaştırmalı çalışmayı da kapsayan bir güncelleme yayınlamıştır (11). Bu çalışmaların oluşturduğu zeminde Amerikan Romatizma Birliği 1964 yılında PsA'yı farklı bir klinik antite olarak kabul etmiştir (12). John Moll ve Wright'ın 1973 yılında birlikte yayınladıkları makalede PsA'nın klinik, serolojik ve radyolojik olarak spesifik bir hastalık olduğuna dair kanıtların altını çizmişlerdir ve seronegatif spondiloartropati kavramını geliştirerek PsA'nın bu grup hastalıklar içinde yer alması gerektiğini belirtmişlerdir (13).

2.1.1- Epidemiyoloji

Amerika toplumundaki prevelansı genel popülasyonda %0.3-%1 psöriazisi olanlarda ise %7 ile %42 arasında değişmektedir (14). Türkiye’de psöriazis vulgarisli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda ise Karaoğlu ve ark. PsA prevelansını %13.7 (15), Alper ve ark. %11.4 (16), Özel ve ark. ise %20 (17) olarak saptamıştır. CASPAR kriterlerinin yaygın kullanıma girmesi ile daha net epidemiyolojik veriler elde edilebilir.

PsA kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Başlangıç yaşı 30-55’dir (18). Hastaların %70’inde deri bulguları çıktıktan sonra eklem bulguları ortaya çıkar, %10-15 deri ve eklem bulguları eş zamanlı ortaya çıkar, %15-20’lik bir kesimde ise eklem bulguları deri lezyonlarının öncesinde saptanır (19).

2.1.2- Etiyopatogenez

PsA’nın etiyolojisi kesin olarak açıklık kazanmamıştır. Kalıtsal yatkınlığı olan kişilerde travma, infeksiyon, ilaç, stress gibi tetikleyici çevresel faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Genetik Faktörler

Psöriazisin ailesel dağılım gösterdiği bilinen bir gerçektir. Psöriazis ya da PsA hastalarının yaklaşık %40’ında birinci derece akrabalarını kapsayan aile öyküsü vardır (18). Ayrıca monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha sık görülmektedir (20).

PsA patogenezi ve 6. kromozomda bulunan MHC genleri arasında bir takım ilişkiler tanımlanmıştır. Normal popülasyonla karşılaştırıldığında PsA hastalarında HLA-B13, HLA-B17, HLA-B57 ve HLA-Cw0602 görülme sıklığında artış saptanmıştır (21,22). PsA, psöriazis ve normal kontrol grupları arasında yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada HLA-B8, HLA-B27, HLA-B38 ve HLA-C06’nın PsA hastalarında psöriazise göre daha önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında en yüksek pozitif prediktif değere HLA-B27 sahiptir (23).

Çevresel Faktörler

PsA patogenezinde rol aldığı düşünülen bir kaç çevresel faktör bulunmaktadır. Bunlar arasında enfeksiyonlar ve travma sayılabilir (24).

Sigara ile ilgili yapılan bir çalışmada PsA ile sigara kullanımı arasında zıt ilişki tespit edilmiş, bu durum özellikle (HLA)-C*06 alelini taşımayanlar için geçerli olduğu belirtilmiştir (25).

İmmünolojik Mekanizmalar

Psoriasisdeki inflamasyondan hem doğal hem de kazanılmış immün sistem sorumlu iken PsA'nın erken dönemlerindeki inflamatuvar sürecin doku spesifik faktörler ve doğal immün mekanizmalar aracılığıyla oluştuğu düşünülmektedir (26).

Psoriasis hastalarının plazmasında stratum korneum antijenlerine karşı üretilen immunglobulin ve antinükleer antikorların seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda cilt ve sinovyumda bulunan fibroblastlar artmış proliferatif aktivite ve yüksek miktarda IL-1-beta, IL-6 ve platelet derived growth faktör sekresyonu yapabilme özelliği kazanmışlardır. Sinovyal sıvı ve sinovyumda tespit edilen proinflamatuvar sitokinler romatoid artritte görülene benzer şekilde olup TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-8'de artış şeklindedir. Ayrıca serum IL-10, IL-13, interferon-alfa, epidermal growth factor (EGF), vasküler endothelial growth faktor (VEGF), fibroblast growth factor, CCL-4 ve CCL-11 seviyelerinde yükselme GCSF seviyesinde azalma eşlik eder (27).

PsA tedavisinde IL-23/Th17 yolağını hedef alan ustekinumab, sekukinumab ve brodalumab gibi ajanların etkin klinik yanıt oluşturmaları da Th17 aracılı inflamatuvar mekanizmanın TNF'nin indüklediği inflamatuvar yanıtla birlikte PsA patogenezinde kilit olaylardan biri olduğunu desteklemektedir (28).

PsA hastalarının hem cilt hem de sinovyal doku örneklerinde aktif T hücreleri bulunmaktadır. Sinovyal dokudaki T hücreleri ağırlıklı olarak CD8 pozitifdir (29). Bu aktif T hücrelerinden ve diğer mononükleer proinflamatuvar hücrelerden

salgılanan sitokinlerin sinovyal ve epidermal hücre proliferasyonunda rol aldığı düşünülmektedir.

PsA patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen bir başka hücre de Th17 lenfositleridir. PsA hastalarının ve RA hastalarının periferik kanlarındaki CD4+, IL-17+ ve CD8+, IL-17+ ex-vivo olarak stimüle edildiğinde kontrol gruplarına göre artmış oranda saptanmıştır (30). PsA patogenezinin rolü olduğu düşünülen mekanizmalardan birisi de NK hücreleri ve KIR reseptörleridir. PsA hastasının periferik kandaki NK oranları sinovyumdaki NK oranına göre düşük saptanmıştır (31).

Kıkırdak Rezorbsiyonu ve Kemik Yeniden Yapılanmasındaki Değişiklikler

PsA hastalarının periferik kan örneklerinde sağlıklı kontrollere göre osteoklast prekürsör hücrelerinde artış olduğu saptanmıştır (32). PsA'da meydana gelen eroziv değişikliklerden inflame sinovyum ve subkondral kemikte bulunan osteoklast progenitör hücrelerinin osteoprotegrin ile karşılaşmamış TNF-alfa ve RAKNL'a maruz kalması ve osteoklastogenezinde artışın neden olduğu söylenebilir (32). PsA'da periferik (ankiloz, periostit, entezofit) ve santral (sindesmofit) yeni kemik oluşumunda altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır ancak kemik morfogenetik protein (BMP), Wnt ve prostaglandin E sinyal yollarının rol aldığı tahmin edilmektedir (33).

2.1.3- Klinik Özellikler

Psöriatik artirit'in seronegatif olarak sınıflandırılmasının nedeni hastaların çoğunda RF'nin negatif olmasıdır. Ancak psöriazis hastalarının %10'unda ve normal popülasyonun da %15'inde serumda RF saptanabilmekte olduğu akılda tutulmalıdır (34). Hastaların %70'inde psöriazis öyküsü mevcut iken yaklaşık %15'inde bilinen psoriasis öyküsü olmasa da fizik muayenede psoriasis saptandığı bildirilmiştir.

Eklemler Bulguları

PsA periferik eklemleri ve aksiyel iskeleti tutabilen heterojen klinik tablolara yol açabilen bir hastalıktır. Moll ve Wright tarafından PsA'da görülebilen klinik tablolar beş gruba ayrılmıştır (35).

- 1- Distal artrit; distal interfalangeal eklem predominat olarak tutulur. Sıklık oranı yaklaşık %10'dur.
- 2- Asimetrik oligoartrit; beşden az küçük ya da büyük eklem tutulduğu ve asimetrik dağılım gösterdiği tutulum şeklidir. Sıklığı %70-80'dir. En sık görülen şeklidir (35).
- 3- Simetrik poliartrit; romatoid artrit benzer bir klinik tablo oluşturur, RA ile en sık karıştırılan form budur. Sıklığı %5-20 arasında değişmektedir.
- 4- Artritis mutilans; en nadir görülen ancak PsA için tipik bir tutulum şeklidir. Destruktif seyirli ve deformasyon oluşturan bir tablo oluşturur.
- 5- Spondiloartrit (SpA)/sakroileit: %5-20 sıklığında aksiyel iskelet tutulumu gelişebilmektedir. Genellikle periferik artrit tutulumu ile birlikte görülür. Periferik eklem tutulumu olmaksızın sadece aksiyel tutulum %2-4 oranında görülür.

Hastalarda yukarıda belirtilen paternlerden birden fazlası eş zamanlı olarak görülebilir ya da başlangıçtaki klinik tablo zaman içerisinde değişebilir.

Periartiküler Tutulum

PsA'da diğer seronegatif artritlerde de görülebilen entezit, daktilit, tenosinovit ve periartiküler yumuşak doku inflamasyonu görülebilmektedir. Bu bölgeler inflame olursa entezit denen klinik tabloya yol açar. Sağlıklı kontrol grupları ile psöriazis hastalarını karşılaştıran bir çalışmada psöriazis hastalarında US ile saptanan subklinik aşıl tendiniti sıklığında artış saptanmıştır (36). El fleksör tendonlarında, ekstensör karp ulnariste ve diğer tendonlarda tutulum görülebilir. Metakarpofalangeal eklem ile interfalangeal eklemler arasındaki yumuşak dokuların difüz olarak inflame olması sonucu tüm parmakta difüz şişlik olarak ortaya çıkar (37). Sosis parmak olarak da adlandırılır. Radyolojik progresif eklem

hasarı riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (38). PsA için oldukça spesifik bir bulgudur.

Artrit ile Cilt Lezyonları Arındaki İlişki

Hastaların çok büyük bir kısmında cilt lezyonları eklem bulgularından önce meydana gelir, %13-17 oranında eklem bulguları cilt lezyonlarından önce oluşabilir. Yaklaşık %15 hastada cilt ve eklem bulguları eş zamanlı olarak manifeste olabilir (34). Cilt lezyonlarının şiddeti ile eklem tutulumu arasında zayıf bir korelasyon vardır (39).

Tırnak tutulumu

Psoriasis'de görülen tırnak bulguları arasında pitting, onikoliz, hiperkeratoz ve splinter hemoraji sayılabilir (40). Komplike olmayan psoriasis hastalarında tırnak tutulumu %46 oranında iken PsA hastalarında tırnak tutulumu %80-90 oranında görülür (39). PsA'da tırnak tutulumunun distal artritli olanlarda daha sık olduğu saptanmıştır (41).

2.1.4-Laboratuvar Bulguları

PsA'ya spesifik olan ve diğer inflamatuvar artritlerden ve otoimmün inflamatuvar hastalıklardan ayırt etmeye yarayan bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların çok küçük bir kısmında romatoid faktör (RF), anti-sitruiline peptid antikoru (ACPA) ve anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği görülebilmektedir. Hastaların %40'ında akut faz reaktanlarında yükselme saptanır. Kronik hastalık anemisi ya da kronik non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımına bağlı demir eksikliği anemisi görülebilir.

2.1.5-Radyolojik Bulgular

PsA'da görülen radyolojik bulgular oldukça karakteristiktir ve birçok inflamatuvar artropatiden ayırma yardımcı olabilir. En karakteristik özelliği eroziv değişikliklerin ve proliferatif değişikliklerin aynı eklemden ya da aynı parmakta farklı eklemlerde bir arada görülebmesidir. Diğer tipik radyolojik bulgular arasında terminal falankslarda lizis görülmesi, tüylü periostit, entezis bölgelerinde yeni kemik oluşumu, kalem hokka görünümüne yol açan eklem destrüksiyonu, aynı hastada hem eklem ankilozunun hem de eklem lizisinin aynı anda görülebmesi sayılabilir.

2.1.6-Komorbid Hastalıklar

PsA hastalarında kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (42). Bu konuda yapılan bir çalışmada PsA, RA, psöriazis ve kontrol grupları karşılaştırılmış ve hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) kullanmayan PsA hastalarında inme, miyokard enfarktı ve kardiyovasküler ölüm gibi majör kardiyovasküler olayların kontrol grubuna göre önemli derecede artmış sıklıkta olduğu saptanmıştır. Metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, malignite, hepatik ve pulmoner bozukluklar ve psikiyatrik komorbiditelerin psöriazis ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ancak PsA ile ilişkileri olup olmadığına dair yapılmış yeterli çalışma yoktur.

2.1.7-Tanı

Psöriazisi olan ve tipik PsA paterninde inflamatuvar artrit tablosu ile gelen hastada tanı kolayca konabilir. Psöriazisi olmayan hastalarda PsA'yı düşündüren belli başlı klinik bulgular vardır. Bunlar arasında distal interfalangeal eklem tutulumu, asimetrik dağılım, tırnakta psoriasise bağlı olduğu düşünülen değişiklikler, saçlı deride kepeklenme, gluteal kıvrımlar veya umblikulus gibi gizli kıvrım yerlerinde psöriazis, daktilit, ailede psöriazis öyküsü olması, HLA-C06 varlığı sayılabilir.

Fizik muayenede ayrıntılı bir kas iskelet sistemi muayenesi yapılmalı, eklem tutulum paternine ve deformite olup olmadığına dikkat edilmelidir. Entesiz bölgeleri, daktilit valığı, cilt bulguları, romatoid nodül ya da tofus olup olmadığına bakılmalıdır. Laboratuvar incelemesinde sistemik inflamatuvar yanıt göstergeleri ve diğer hastalıkların ayırıcı tanısı açısından tetkik istenebilir. Direkt grafi tanı konusunda yardımcı olabilir. MR görüntüleme yöntemleri ve sonografik inceleme entezitin erken tanısında yardımcı olabilir.

Sınıflama Kriterleri

Klinik çalışmalarda kullanım amacıyla 2006 yılında International Classification of Psoriatic Arthritis (CASPAR) çalışmasına dayanarak CASPAR sınıflama kriterleri oluşturulmuştur, sensitivitesi %91-100 spesifitesi %97-99 olarak saptanmıştır (43).

Bu kriterlere göre periferik artrit, entezit ya da spondilit olan bir hasta aşağıdaki kriterler üzerinden 3 puan alıyorsa PsA olarak sınıflandırılabilir.

1- Cilt Bulguları:

- a- Mevcut psöriazis lezyonu: 2 puan
- b- Geçmişte psöriazis öyküsü: 1 puan
- c- Ailede psöriazis öyküsü (hastanın kendisinde yoksa): 1 puan

2- Tırnak lezyonları (onikoliz, pitting): 1 puan

3- Daktilit (Romatolog tarafından tespit edilmiş olan geçmiş ya da mevcut daktilit): 1 puan

4- Romatoid faktör negatifliği: 1 puan

5- Direkt grafide jukstaartiküler yeni kemik oluşumunun varlığı: 1puan

2.1.8- Psöriatik Artrit Tedavisi

PsA'nın eklem deformitesi ve sakatlığa yol açabilen bir hastalık olduğunun açıklık kazanmasıyla birlikte hastalık modifiye edici ilaçların (DMARD) kullanım sıklığı artmıştır. İnflamasyonlu eklem sayısının fazla olması (poliartiküler tutulum), eritosit sedimentasyon değerinde yükseklik, daha önceki medikal tedavilere yanıtın kötü olması, klinik ya da radyolojik olarak gösterilmiş eklem hasarı varlığı, sağlık değerlendirme anketinde fonksiyon kaybı olması, yaşam kalitesinde azalma varlığı kötü prognoz göstergeleri olarak belirlenmiştir (44). PsA tedavisinde kullanılan farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi seçenekleri tablo 2.1.1. de gösterilmiştir.

Tablo 2.1.1. Psöriatik Artrit Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik ve Non Farmakolojik Yöntemler

	Periferik Artrit	Aksiyel Tutulum	Daktilit ve Entezit	Cilt ve Tırnak
NSAİİ	+	+		
İntraartiküler Steroidler	+			
Topikal Ajanlar				+
DMARD'lar (Mtx, Ssz, Lef, CsA)	+			+
Biyolojik Ajanlar (TNF Antagonistleri)	+	+	+	+
Fizyoterapi		+		
Psorolen UVA/UVB				+

GRAPPA (Group For Research And Assessment of Psoriasis And Psoriatic Arthritis) Önerileri:

Romatolog ve dermatologlardan oluşan uluslararası bir grup psöriaizis ve PsA'nın tedavisi için önerilerden oluşan bir rapor hazırlamışlardır (45). Tedavi kararının belirlenmesinde baskın olan klinik manifestasyonun temel alınması önerilmektedir. Anti-TNF kullanımı konusundaki önerileri aşağıdaki gibidir;

- 1- Beş ve daha fazla aktif inflame eklemi olan, fonksiyonel disabilitesi olan ve radyografik değişiklikler bulunan hastalar
- 2- NSAİİ ile semptomları kontrol altına alınamayan aksiyel tutulumu olan hastalar
- 3- PASI değeri yüksek olan ve yaşam kalitesi ciddi derecede etkilenmiş olan hastalar
- 4- NSAİİ ve lokal steroid enjeksiyonu ile düzelmeyen entezit, daktiliti bulunan hastalar
- 5- Biyolojik olmayan DMARD ile etkin tedavi sağlanamamış hastalar

Minimal psöriazisi olanlarda, fonksiyonel kapasitesi ve yaşam kalitesi etkilenmemiş olan hastalarda topikal ajanlar yeterli olabilir. Altın tuzları ve antimalaryal ajanlar önerilmemektedir.

2.1.9- Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Romatoid artritte tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olan ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, EULAR kriterleri gibi ölçekler PsA için de tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilmektedir (41). PsA hastalarında distal interfalangeal eklem tutulumu, ayak bileği tutulumu da olabileceğinde DAS28 tüm PsA hastaları için uygun olmayabilir. PsA'da periferik artriti, eklem hasarının ciddiyeti (hareket kısıtlılığı, ankiloz, stabilite), spinal mobilite, daktilit, tendinit, entezit, cilt tutulumu, fonksiyonel disabilite, yorgunluk gibi unsurları değerlendiren standardize bir yaklaşıma gereksinim vardır (46). OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), PsA ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda ve gözlemsel kohort çalışmalarda kullanılmak üzere çekirdek set unsurlarını belirlemiştir. Bunlar arasında periferik eklem değerlendirmesi, cilt değerlendirmesi, hasta global değerlendirmesi, ağrı, fiziksel fonksiyon ve yaşam

kalitesi değerlendirmesi bulunmaktadır. Bunlara ilaveten daktilit, entezit, tırnak tutulumu, spinal değerlendirme, radyolojik değerlendirme, hekim global değerlendirme ve akut faz reaktanlarının değerlendirilmesi yapılabilir (47). PsAJAI (Psoriatic Arthritis Joint Activity Index) klinik çalışmalarda sonuçları değerlendirmek amacıyla faz 3 randomize çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak geliştirilmiş olan basitleştirilmiş bir komposit ölçektir (48). CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index), GRAPPA tedavi önerilerine dayanarak geliştirilmiş başka bir komposit ölçektir.

2.2-ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA) kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Tipik olarak küçük ve orta boy eklemlerde simetrik tutulum şeklinde ortaya çıkar. Hastalığın temel başlangıç noktası sinovyumdur. Bu dokunun immün hücreler tarafından invazyonu inflamatuvar pannus dokusunun oluşmasına yol açar. Pannus dokusu komşu kıkırdak dokuda yıkıma ve kemik dokuda erozyona yol açarak eklem disfonksiyonuna neden olur. Sistemik tutulum olarak ise solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem tutulumu söz konusu olabilir. RA hastalarında ateroskleroz ve lenfoma riskinin genel popülasyondan yüksek olduğu bilinmektedir (49).

2.2.1-Epidemiyoloji

RA Avrupa ve Kuzey Amerika'da %0.5-1 oranında görülmekte ve sıklığı önemli derecede bölgesel farklılık gösterebilmektedir (4). Akar ve ark.'nın 2004 yılında yayımladığı çalışmada Türkiye'de prevelans kadınlarda %0.7 erkeklerde %0.2 genel popülasyonda %0.4 olarak bildirilmiştir (50). Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülür. Hastaların %80'i 35-50 yaş arasında başlangıç gösterir. İleri yaşlarda da ortaya çıkabilir. İleri yaşlarda ortaya çıkan RA'da kadın/erkek oranı 1.4/1'dir. Birinci derece akrabasında RA olanlarda hastalığın görülme olasılığının genel toplum prevalensına göre 2-10 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.

2.2.2-Etiyoloji

Genetik Faktörler

RA'nın genetik yatkınlık gösterdiği insidans ve prevelans çalışmalarındaki bölgesel farklılıklara dayanarak ve aile/ikiz çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak saptanmıştır. Tek yumurta ikizlerinde kardeşlerden birinde RA varsa diğer kardeşte görülme sıklığı %30, çift yumurta ikizlerinde ise %5'dir (51).

RA gelişmesi ile en güçlü ilişkisi bulunan ve genetik etkinin %30'undan sorumlu tutulan genler 6p21.3 kromozomunda yerleşen HLA klas 2 (HLA DR-B1) genleridir (52). Ancak bu güne kadar bu bölgeye yerleşen artritojenik spesifik bir peptid izole edilememiştir. Bu nedenle paylaşılmış epitopun RA patogenezindeki rolünü açıklamaya yönelik alternatif hipotezler geliştirilmiştir bunlardan birisi de bu paylaşılmış epitopun otoreaktif ve non-tolerojenik T lenfosit oluşumuna etkisi olduğu yönündedir (53). HLA-DR1 aleline sahip olan bireylerde RA daha ağır bir klinik seyir göstermekte ve ekstraartiküler sistemik manifestasyonlar daha fazla görülmektedir (54). RA gelişmesine karşı koruyucu olduğu gösterilmiş HLA-DRB1 alelleri de saptanmıştır. Bunlar aspartin (D) rezidüsü içeren (DERRAA) HLA DRB1 *0103, *0402, *1102, *1103, *1301, *1302, *1304 alelleri olarak sıralanabilir. Bu alelerin koruyucu etkisi paylaşılmış epitop varlığında bile devam etmektedir ve daha az eroziv hastalık seyri ile ilişkilidir (55).

HLA dışı genler ile RA arasında ilk belirgin birliktelik PTPN-22 geninin keşfedilmesi ile ortaya konmuştur. Bu gen lenfoid spesifik bir protein tirozin fosfatazı (LYP) kodlar. Otoimmün hastalıklara ve özellikle ACPA+ RA'ya yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (56).

Cinsiyet ve Endokrinolojik Etkiler

RA kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülür ve genelde kadınlarda daha agresif seyir gösterir. Östrojenin Th-2 aktivitesini inhibe edip Th-1 aktivitesini arttırdığı, progesteronun ise Th-2 aktivitesini arttırdığı bilinmektedir. Testosteron ise progesteron gibi Th-2 aktivitesini artırır (57).

İnfeksiyonlar

İnsanlarda poliartrit tablosuna yol açabilen birçok bakteri, virüs ve spiroket mevcuttur. Ancak bugüne kadar yapılan araştırmalarda RA'dan sorumlu olduğu kanıtlanan bir mikroorganizma tespit edilememiştir.

Isı Şok Proteinleri (İŞP)

Bu özel protein ailesi çevresel stres, bakteri, mikobakteri, protozoa ve helmint gibi antijenik yapılara karşı vücuttaki tüm hücrelerden üretilen ve immün yanıtın başlatılmasında rol oynayan proteinlerdir. İnflamatuvar artritlerde sinovyal hücrelerde ısı şok proteini oluştuğu ve bunlara karşı T hücre yanıtının oluştuğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (58).

Sigara ve Diğer Çevresel Faktörler

Sigara hem RA gelişme sıklığını artırır hem de sigara kullananlarda hastalığın daha agresif seyretmesine yol açabileceği belirtilmektedir.

2.2.3-Patogeneze

Genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan otoimmün yanıtın, oluşan inflamatuvar tablodan sorumlu olduğu düşünülmektedir (59). Klinik semptomların gelişmesinden yıllar önce hastaların serumlarında otoantikörlerin (RF, ACP) tespit edilmiş olması hastalığı başlatan olayların doğal ve kazanılmış immün sistem arasında kompleks bir etkileşime yol açıp immün toleransın kırılmasına ve otoreaktivitenin meydana gelmesine yol açtığını düşündürmektedir (60). İmmünogenetik olarak yatkınlığı olan bireylerde sinovyumda bulunan antijen sunucu hücreler ve HLA sınıf 2 moleküllerini eksprese eden hücreler henüz tam olarak bilinmeyen antijenleri CD4-T hücresine sunması ile immünolojik süreç başlamış olur. İnflamatuvar

yanıta katılan çeşitli hücreler (Th-1 lenfosit, makrofaj, sinovyal dölşeyici hücreler) ve bunlardan salınan inflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IFN-gama, TNF-alfa, GM-CSF) etkileri ile eklem ve diğler dokularda klinik bulgular ortaya çıkar. CD4+T hücrelerine sunulan self antijenler arasında immunoglobulin G, sitriline olmuş proteinler (ccp), tip 2 kollajen ve kıkırdak antijen glikoprotein-39 (GP-39) bulunmaktadır (61).

T Lenfositler

RA'da sinovyumda bulunan mononükler hücrelerin %30-50'si T hücrelidir (62). Bunların büyük bir kısmı CD4+ Th hücreleridir. CD 4+ T hücrelerinin Th-1, Th-17 ve T-reg. subtipleri vardır. RA'nın Th-1 ve Th-2 hücreleri arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı düşünölmekteydi ancak günümüzde Th-17'nin de otoimmun yanıtta önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (63). Bu hücrelerin RA patogenezindeki öneminin anlaşılması RA hastalarının sinovyal sıvı ve biyopsi materyallerinde bu hücrelerin sentezlediğı IL-17 ve IL-23 saptanması ve osteoartritte bu sitokinlere rastlanmamasının gözlenmesine dayanmaktadır (64). IL-17 lokal inflamasyonu arttırır, anjiyogenezi ve osteoklastogenezi stimöle eder ve sonuçta kıkırdak ve kemik destrüksiyonun oluşmasına zemin hazırlar.

B Lenfositler

RA klinik bulgularının oluşmasından yıllar önce hastaların serumlarında otoantikorların saptanması otoantijen spesifik B hücre aktivasyonu ve plazma hücre diferansiasyonunun hastalığın erken aşamalarında oluştuğunu düşöndürmektedir. Sinovyumda bol miktarda bulunan ölü hücrelerden kaynaklanan hipometile mitokondriyal DNA parçaları da TLR tarafından tanınır ve otoantikor ve immün kompleks üreten otoreaktif B hücrelerinin oluşması ile sonuçlanır (65). İnflamasyon sırasında sinovyumda bulunan fibroblast benzeri sinovisitler ve dentritik hücrelerden bazı faktörler salgılanır. Bunların etkisi ile sinoviyuma B hücre infiltrasyonu, B hücre diferansiasyonu ve tersiyer lenfoid

yapıların oluşumu meydana gelir. B lenfositlerden salınan IL-6 ve TNF-alfa makrofaj aktivasyonuna ve inflamasyonun devamına neden olur.

Diğer Hücreler

Aktif mast hücrelerinden salınan mediatörler komşu immün hücrelerin inflamatuvar fenotipe dönüşmesine yol açar, anjiogenezin oluşumunu artırır ve kıkırdak degradasyonuna yol açar. Bunlardan başka mast hücrelerinden IL-17 salgılanıyor olması da RA patogenezinde önemli role sahip olduğunu göstermektedir (66). RA'da sinovyumdaki inflamasyonun kronikleşmesinde görevli temel hücre makrofajlardır. Proinflamatuvar sitokin salınımı (IL-1, IL-6, TNF-alfa), kıkırdak yıkıcı MMP-9 ve 12 gibi enzim sekresyonu, GM-CSF gibi faktörlerin salınımında rol alırlar (67).

Kıkırdak ve Kemik Yıkımı (Fibroblast ve Osteoklastların Rolü):

Sinovyal fibroblastlar kıkırdağa fibronektin, kollojen tip 4 ve COMP (cartilage oligomeric matrix protein) ile bağlanırlar. Kıkırdak dokudaki ekstraselüler matriksin degradasyonunda, sinovyal hiperplazide, salgıladıkları çeşitli sitokinlerin etkisi ile inflamasyonun devam etmesinde rolleri vardır. Sinovyal fibroblastlardan salgılanan IL-15, IL-16, IL-17 gibi sitokinler T ve B lenfositlerinin migrasyonunda ve aktivasyonunda görevlidirler. Sinovyal fibroblastlardan salgılanan MMP-3, 13, 14, 15 ve katepsin B, K, L enzimleri kıkırdak matriksinin degradasyonuna yol açar (68). Bu süreçte ortaya çıkan yeni antijenik yapılar T ve B lenfositlerinin poliklonal proliferasyonu için zengin bir kaynak oluşturur. RA'da sinovyumda bulunan T lenfositleri, nötrofiller ve sinovyal fibroblastlar bol miktarda RANKL salınımı yapar. IL-17 de osteoblastlardan RANKL ekspresyonun artmasına yol açar. RANKL osteoklastogenezden sorumlu bir sitokindir. Dolayısı ile RA sinovyumunda bulunan inflamatuvar hücre ve sitokinler osteoklastogenezin artmasına, dolayısı ile kemik yıkımı ve eklem disfonksiyonun oluşmasına yol açarlar (69).

2.2.4- Otoantikörler

Romatoid Faktör

RA hastalarının serumlarında Ig G'nin Fc kısmına karşı üretilen bir otoantikörün keşfedilmesi RA'nın patogenezinin otoimmün bir mekanizmaya dayandığının düşünülmesini sağlayan ilk bulgulardandır (70). Bu otoantiköre romatoid faktör adı verilmiştir. En sık Ig M şeklindedir. Ancak bazı hastalarda Ig G ve Ig A subtipinde olanları da gösterilmiştir. RF'nin sensitivitesi %60-70 spesifitesi %50-90 olarak bildirilmiştir. RF'nin pozitif olması RA için spesifik olmamasına rağmen ACR tarafından 1987 yılında oluşturulan sınıflama kriterlerinden birisi olarak yer almaktadır.

Anti-sitrüline Protein Antikörleri

RA hastalarının serumlarında %60-70 oranında anti-sitrüline protein antikörleri saptanırken sağlıklı insanlarda çok nadir saptanmış olması RA patogenezinde bu antikörlerin merkezi yer almasına yol açmıştır (71). RA için %95 oranında spesifiteye sahiptir.

2.2.5- Klinik Özellikler

RA genellikle sinsi başlangıçlı özellikle sabah tutukluğunun eşlik ettiği eklem ağrısı, tutukluğu ve şişliği şeklinde başlar, tipik eklem tutulumu PİF, MKF, el bileği ve MTF eklemlerdedir (72). Bazı hastalarda başlangıç asimetrik oligoartiküler, hatta monoartrit şeklinde olabilir ancak genellikle hastalık kronikleştikçe simetrik poliartrite dönüşür. Muayenede sinovit saptanması kritik bir bulgudur. El PİF eklemlerinde, el bileklerinde ve MTF eklemlerde simetrik tutulum olması RA açısından pozitif bulgulardır. Hastalığın başlangıç aşamasında kalça eklemlerinde tutulum nadirdir. Bazı hastalarda ateş, halsizlik, perikardit ve plevrit gibi ekstraartiküler sistemik inflamatuvar bulgular baskın olabilir.

Temporomandibuler eklem, krikaritenoid eklem ve orta kulak kemikçikleri arasındaki eklemlerde tutulum olabilir. Romatid nodüller proksimal ulnanın ekstensör yüzünde, oksiput, dirsek, elin palmar yüzeyi ve aşıl tendonu

gibi basınca maruz kalan bölgelerde gelişebilir. RA'ya bağlı olekranon bursiti, subakromiyal bursit, trokanterik bursit ve subaşıl bursit gelişebilir.

Eklem ve kas dışı muskuloskeletal sistem tutulumu ve ekstraartiküler organ tutulumu hastaların yaklaşık %40'ında meydana gelebilir (73). Kardiyovasküler ve pulmoner sistemde tutulum, vaskülit ve buna bağlı komplikasyonlar, mononöritis multipleks, episklerit, osteoporoz, kas güçsüzlüğü, prematür ateroskleroz gibi ekstraartiküler tutulumlar oluşabilir.

2.2.6- Tanı

RA tanısı semptom ve bulgulara dayanarak klinik olarak konur. Klinik araştırmalarda kullanılmak üzere 1987 yılında ACR tarafından RA sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (74) (Tablo 2.2.1). Bu sınıflama kriterlerinin klinik kullanımda yeri sınırlıdır. Çünkü erken dönemde tanı koymaya yardımcı olmaz. Bu kriterler 2010 yılında revize edilerek erken dönem andiferansiye artriti olan hastaların RA'ya progresyonu konusunda klinisyenlere fikir verir hale getirilmiştir (75) (tablo 2.2.2.).

Tablo 2.2.1. 1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri

1987 ACR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri
1. Bir saatten uzun süren sabah tutukluğu 2. Üç ve daha fazla eklemden şişlik 3. El eklemlerinde şişlik 4. Simetrik artrit 5. Romatoid nodül 6. RF pozitifliği 7. Radyografik erozyon varlığı
RA olarak sınıflandırabilmek için yedi kriterden dört tanesi mevcut olmalı ayrıca ilk 4 kriter en az 6 haftadır mevcut olmalıdır.

Tablo 2.2.2. 2010 ACR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri

	Parametre	Puan
A-Eklem Tutulumu	1 Büyük Eklem	0
	2-10 Büyük Eklem	1
	1-3 Küçük Eklem	2
	4-10 Küçük Eklem	3
	>10 Eklem (2 küçük)	5
B-Seroloji	RF/ACPA Negatif	0
	Düşük Titrede Pozitif RF/ACPA	2
	Yüksek Titrede Pozitif RF/ACPA	3
C-Akut Faz Reaktanları	Normal CRP/ESH	0
	Yüksek CRP/ESH	1
D-Semptom Süresi	<6 Hafta	0
	>6 Hafta	1

2.2.7- Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan çekirdek ölçütler hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hasta ve doktorun global değerlendirmesi, vizüel analog skala (VAS), HAQ gibi hastanın kendisinin değerlendirdiği disabilite değerlendirmesi ve akut faz reaktanlarıdır (ESH, CRP). Bu ölçütler kombine olarak değerlendirilerek kompozit hastalık aktivite ölçütleri geliştirilmiştir. Kompozit ölçütlerden en sık kullanılanı DAS28 (Disease activity score-28)' dir. Bu ölçütte 28 şiş eklem, 28 hassas eklem, hasta global değerlendirmesi (VAS) ve ESR/ CRP değeri kullanılır. EULAR kriterlerine göre DAS 28 skor değerlendirmesi remisyon: 2.6, düşük hastalık aktivitesi: 3.2, orta hastalık aktivitesi: 5.1 olarak belirlenmiştir (76). SDAI (Simplified Disease Activity Index) daha basit bir skorlama sistemidir. Hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın global değerlendirmesi, doktorun global değerlendirmesi ve CRP değerinden oluşur. CDAI (Clinical Disease Activity Index) ise laboratuvar değerlendirmesine gerek duyulmayan hassas eklem, şiş eklem, hasta ve doktor

global değerlendirmesinden oluşan pratik bir skrlama sistemidir. Fonksiyonel disabilite değerlendirilmesinde ise en sık Stanford HAQ ve modifiye HAQ kullanılır. Eklem hasarı değerlendirmesinde ise erozyon ve eklem aralığında daralmayı skorlayan Larsen metodu ve Sharp Van Der Heijde yöntemi kullanılabilir.

2.2.8- Romatoid Artrit Tedavisi

RA tedavisinde hedef hastayı remisyona sokmak ya da düşük hastalık aktivitesi ile takip edebilmektir. Bunu sağlayabilmek için hastalığın başlangıcından itibaren DMARD kullanılması ve gerekirse biyolojik ajana gečilmesi gerekebilmektedir. Son zamanlarda üzerinde durulan bir kavram olan fırsat penceresi dönemi hastalığın erken dönemlerinde immünmodülasyona açık olduğu bir dönemin olduğu ve bu dönemde uygun DMARD ve biyolojik ajan kullanımı ile hastalığın gidişatının değişebileceği ve daha başarılı tedavi sonuçlarının elde edilebileceği görüşüdür (77).

Romatoid Artrit Tedavisinde Sentetik DMARD Kullanımı

RA'ya bağlı radyolojik hasar ve eklem disfonksiyonu ortaya çıkmasını engelleyen immünmodülatör ilaçlar hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) olarak sınıflandırılırlar (Tablo 2.2.3.). Bu ilaçların etkinliği hücrel ve humoral immünite üzerindendir. En çok kullanılan sentetik DMARD'lar metotreksat, sulfasalazin, leflunomid, hidroksiklorokin. Yan etkileri nedeniyle daha az kullanılanlar ise azatiyopürin, altın, minosiklin, siklosporin ve D-penisilamindir.

Tablo 2.2.3. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Sentetik DMARD'lar

DMARD'lar	Etki Mekanizması
Metotreksat	Pürin biyosentezini ve sitokin salınımını ihbibe eder, monosit apoptozunu indükler
Sulfasalazin	Sitokin salınımını ve nötrofil migrasyonunu ihbibe eder
Leflunamid	Pirimidin sentezi ve nötrofil migrasyonunu ihbibe eder
Hidroksiklorokin	Bilinmiyor
Minosiklin	Metalloproteinaz inhibisyonu yapar

Romatoid Artrit Tedavisinde Biyolojik DMARD Kullanımı

Biyolojik ajanlardan infliksimab, etanersept ve adalimumab'ın metotreksat monoterapisine üstünlüğü çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (Tablo 2.2.4.).

Tablo 2.2.4. Romatoid Artrit Tedavisinde Kullanılan Biyolojik DMARD'lar

Biyolojik Ajanlar	Etki Mekanizması
Etanercept	Çözünabilir 75-Da TNF reseptörü
İnflksimab	Kimerik anti-TNF antikor
Adalimumab	İnsan anti-TNF antikor
Golimumab	İnsan anti-TNF antikor
Certolizumab	Pegile edilmiş insan anti-TNF antikor
Abetcept (CTLA-4 immunglobulin)	T hücre kostimilasyonunu inhibe eder
Rituximab	Anti-CD20 monoklonal antikor, B hücrelerini azaltır
Tosilizumab	İnsan Anti-IL6 reseptör antikor
Anakinra	Rekombine IL-1 reseptör antagonisti

2.2.9-Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri

ACR ve EULAR tarafından klinik çalışmalarda kullanılmak üzere remisyon kriterleri belirlenmiştir (78) (Tablo 2.2.5). Remisyon elde edilen hastalarda en az bir yıl sonra DMARD tedavisinde modifikasyon yapılması önerilse de bu konuda net bir uzlaşma bulunmamaktadır.

Tablo 2.2.5. Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri

ACR/EULAR'ın Önerdiği Remisyon Kriterleri
- Hassas eklem sayısı <1 - Şiş eklem sayısı <1 - CRP < 1mg/dl - Hastanın Global Değerlendirmesi <1 (10'luk skalada) - SDAI<3.3

2.3. NÖROPATİK AĞRI

2.3.1- Tanım

Nöropatik ağrı periferik veya santral sinir sisteminde primer bir lezyon ya da disfonksiyonun neden olduğu ağrı olarak tanımlanmıştır (79). Semptomlar ve etiyolojik nedenler hastalar arasında farklılık gösterir. Nöropatik ağrısı olan hastalarda %54 oranında yanma, %53 elektrik çarpması, %48 karıncalanma, %37 iğnelenme, %33 kaşınma, %22 üşüme olduğu belirtilmiştir (80). Genel popülasyonda sıklığı %7-8 olarak tespit edilmiştir (81), vakaların %50'sinde başlatıcı faktör olarak infeksiyon ya da inflamasyon sorumlu tutulmaktadır (82).

2.3.2- Nöropatik Ağrı Özellikleri ve Terminoloji

Nöropatik ağrı spontan daimi yüzeyel yanma, derin basınç hissi ya da spontan paroksizmal elektrik çarpması, bıçaklanma şeklinde olabilir (83). Nöropatik ağrı sendromlarında motor, duyu ve otonom sinir sistemine ait bulgular da eşlik edebilir (Tablo 2.3.1.).

Tablo 2.3.1. Nöropatik Ağrı Bulguları

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

Allodini: Normalde ağrıya yol açmayan dokunma, fırçalanma gibi uyaranlar ile ya da ağrı uyandırmayacak sıcak/soğuk madde ile dokunulduğunda ağrı oluşması allodini olarak tanımlanır.

Hiperaljezi: Çatal iğne ya da hafif ağrı oluşturabilecek ısıda bir madde ile dokunulduğunda hastada uyaran ile orantısız şiddette ağrının artması hiperaljezi olarak tanımlanır.

Parastezi: Uyaran olmaksızın spontan olarak oluşan, aralıklı veya devamlı vasıfta uyuşma, iğnelenme, karıncalanma gibi duysal yakınımalar parestezi olarak tariflenir.

Dizestezi: Parestezinin ağırlı şeklidir. Bazen hafif uyaran ile de ortaya çıkabilir.

Hipoestezi: Hastanın sivri- künt ayırma yeteneği azalmıştır. Dokunma duyu eşiğinin yükselmesinden kaynaklanır.

Hiperestezi: Hastanın temas duyu eşiğinin düşmesi nedeniyle olur.

Hiperpati: Ağrılı ya da ağrısız bir uyarana karşı verilen gecikmiş patlayıcı ağrı cevabıdır.

2.3.3- Nöropatik Ağrının Fiziopatolojik Mekanizmaları

Nöropatik ağrı oluşmasında periferik ve santral mekanizmalar sorumludur.

Periferik Mekanizmalar:

Ağrılı uyaranlar primer afferent nöreseptörler olan myelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleriyle spinal korda iletilirler. Bu lifler spinal kordun arka boynuzunda lamina 1 ve 2’de sonlanır.

Periferik Reseptör Sensitizasyonu:

Normalde ağrı yapmayan uyaranlar ile ağrı yanıtının ortaya çıkmasına nöreseptör sensitizasyonu denir. Periferik sinirin hasarlanması ortamda substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) düzeyinde artışa neden olur. Bu maddeler hasarlı bölgede vazodilatasyon, mast hücre kümeleşmesi ve mast hücre degradasyonu sağlar. Mast hücrelerinden histamin, prostaglandinler, serotonin salgılanarak nöreseptörlerin uyarılma eşiklerini düşürür (84). Benzer şekilde

yaralanma olmaksızın ortamda bulunan TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler de nosiseptör sensitizasyonuna yol açabilir (82).

Ektopik Deşarj Oluşumu:

Nosiseptörden kaynaklanmayan afferent akson boyunca spontan olarak ektopik odaklardan oluşan stimuluslara ektopik deşarj denir. Sinirin ezilme veya sıkışma şeklinde yaralanması, afferent aksonun ana hücreden ayrılması (travmatik), demiyelinizasyona bağlı fonksiyonel ileti blokları, rejenerasyon sırasında oluşan tomurcuklanmalar ektopik odakların kaynağıdır (85). Hasarlı bölgedeki voltaj bağımlı sodyum kanalları ve yüksek voltajla aktive edilebilen N tipi kalsiyum kanallarının regülasyonunda değişiklikler ektopik deşarlara neden olmaktadır (85). TTX-R sodyum kanallarında azalma ve yüksek voltajla aktive edilebilen kalsiyum kanallarında azalmanın nöron eksitabilitesini arttırdığı gösterilmiştir (86). Sodyum kanallarının ekspresyonundan NGF ve glial bağımlı sinir faktörü sorumlu tutulmaktadır. (87).

A-β liflerinin reorganizasyonu:

Normalde ağrı iletiminde rol oynamayan, dokunma duyusu taşıyan A-beta liflerinde periferik afferent sinirler arasında yaralanma sonrası patolojik etkileşim gelişebilir. Hasarlı nöron ile komşu sağlam nöronlar arasındaki glial yalıtıcılık ortadan kalkınca A-beta lifleri C liflerini uyarabilirler ve allodiniye neden olabilir (88).

Nöropatik ağrı vakalarının yaklaşık yarısında altta inflamatuvar, infeksiyöz ya da otoimmün mekanizmaların olduğu düşünülmektedir. Perinöral dokularda oluşan inflamasyonda kilit hücre fibroblastlardır. Aktive olan fibroblastlardan salınan proinflamatuvar sitokinler, NO, serbest oksijen radikalleri miyelin hasarına, kan-sinir bariyerinin bozulmasına, sinir dokusunda ödeme, immün hücre infiltrasyonuna ve antikor yapımında artışa neden olurlar (89). Diğer yardımcı hücreler arasında schwann hücreleri, mast hücreleri ve endotel hücreler bulunur. Hayvan deneylerinde siyatik sinir basısı sonrası IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinde artış, IL-10 düzeyinde azalma saptanmıştır (90). Aynı durum ağrı

iletiminde önemli role sahip spinal korttaki glial hücrelerde de geçerlidir. Sitokinler hem direkt nosiseptörleri uyarak ağrı oluşmasına hem de indirekt olarak reseptör sensitizasyonunu artırıcı etkiye sahiptirler (91).

Diğer bir mekanizma ise sinir hücresine karşı gelişmiş olan antikorların sinir hücresine bağlanıp direkt olarak iyon kanallarının fonksiyonlarında değişiklik yapması ve kompleman sistemini aktive ederek kan-sinir bariyerinde bozulma, makrofaj infiltrasyonuna yol açma ve ortamda biriken sitokinlerin nosiseptörleri uyarması sonucu da nöropatik ağrı yapmasıdır (92). Bu antikorların oluşma mekanizması bakteri, mantar ya da kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan epitoplara ile sinir hücrelerinin yüzeyinde bulunan proteinlerin moleküler benzerlik göstermesi, travma sonrası miyelin kılıfın içine gömülü P0 ve P1 proteinlerinin yüzeye çıkması ve bunlara karşı antikor oluşması veya siniri infiltre eden mikroorganizmalara karşı antikor üretildiği hipotezlerine dayanır. (91).

Nöropatik Ağrı Patogeneğinde Santral Mekanizmalar

Santral sensitizasyon

Periferik sinir hasarı sonucu C liflerinde devamlı deşarj ve bunu takiben birincil nosiseptif nöronların presinaptik bölgesinde glutamat, aspartat, SP, CGRP gibi eksitatör aminoasitlerin birikmesi sonucu spinal kök dorsal kök ganglionlarındaki nöronların uyarılma eşiği düşer ve reseptif alanları genişler. Bu nörotransmitterler ikinci nöronun presinaptik membranında bulunan katyon kanalı ile işkili iyonotropik reseptörler olan AMPA, KAINAT ve NMDA reseptörlerine bağlanarak depolarizasyona yol açarlar. Akut ve kısa frekanslı stimülasyonlarda bu kanallar aktive olamaz bunların aktivasyonu için uzun süreli yüksek frekanslı stimülüs gereklidir. Kalsiyum bağımlı protein kinazların aktivasyonu NO sentezinin artması ve PG sentezinin artması NMDA reseptörlerinin fosforilasyonuna ve kalsiyumun hücre içine girişinin artmasına yol açarak kısır döngüyü devam ettirir (93). NMDA reseptörlerinin santral sensitizasyondaki kritik rolleri nedeniyle NMDA reseptör antagonistlerinin (ketamin, dekstrometorfan, memantin, riluzol) nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

İnhibitör İnen Yollarda Disfonksiyon

İnhibitör yollar spinal kord düzeyinde segmenter ya da supraspinal düzeyde bulunur. Spinal kord düzeyindeki disinhibisyonun nedeni olarak presinaptik, postsinaptik ve inhibitör internöronlarda gelişir. Hayvan deneylerinde sinir sıkışması veya kesilmesi sonucu internöronlardan salınan GABA ve glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin azaldığı gösterilmiştir (94).

Spinal Kortta Reorganizasyon

Ağrı duyusunu ileten A-delta ve C lifleri spinal kortta lamina I–II de sekonder nosiseptif nöronlarla sinaps yaparlar. Isı, mekanik ve kimyasal uyaranları ileten A-beta, A-delta ve C lifleri ise spinal kordun daha derin laminalarında sekonder nöronlar ile sinaps yaparlar. Periferik sinir hasarı sonrası afferent liflerin santral sonlanmalarında dejenerasyon ve transsinaptik değişiklikler oluşur. Lamina 1 ve 2’de sinaps yapan primer afferent nöronların tam dejenerasyonu, lamina 3 ve 4 de sonlanan normalde taktıl ve ağrısız duyuları ileten geniş çaplı miyelinli liflerin lamina 2’ye tomurcuklanmasına ve ikincil nosiseptif nöronlarla sinaps yapmasına yol açar. Bu reorganizasyon sürecinde hasarlı C liflerinden salınan büyüme faktörleri, nörotrofinler, NPY ve VIP rol almaktadır (95).

2.3.4- Nöropatik Ağrı Nedenleri:

En sık nedeni metabolik ve endokrin sebepler olmakla birlikte birçok farklı nedenle de meydana gelebilir. Nöropatik ağrı etiyolojisinde yer alan hastalıklar Tablo 2.3.2. ve Tablo 2.3.3. de belirtilmiştir.

Tablo 2.3.2. Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri

Endokrin	Diyabet, Hipotiroidizm
Metabolik	Üremi, Karaciğer Hasatlıkları
Besinsel ve Toksinlere Bağlı	Alkolizm, Vitamin Eksiklikleri (B1, B6, B12) Çölyak
Enfeksiyonlar	Zona Zoster, HIV, HBV, HCV, HTLV-1, Lepra, Lyme
İnflamtuvar Demiyelizan Hasalıklar	Gullian Barre
Kollajen Doku Hastalıkları ve Vaskülitler	Romatoid Artrit, Sjögren Sendromu, SLE, Sarkoidoz, PAN, Churg-Status, Wegener Granulamatozu, Temporal Arterit
Paraproteinemiler	Monoklonal Gammopati, Amiloidoz, Kriyoglobulinemi
Kanser	Paraneoplastik, Kemoteropatlere Bağlı
Kalıtsal	Charcot-Marie-Tooth Hastalığı, Fabry, Ailesel Amiloid Nöropati, Porfirik Nöropati
Edinsel	Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu, Tuzak Nöropatiler, Radikülopati, Pleksopati, Nevralji, Fantom Ağrı, Operasyon Sonrası Nevralji

Tablo 2.3.3. Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri

Korteks	Medulla Spinalis
-İnme -Beyin Tümörü -Travmatik Beyin Hasarı -Multiple Skleroz -Parkinson	-Spinal Kord Hasarı -Siringomyeli -Siringobulbi -Radyasyon Myelopatisi -Spinal Kordun Vasküler Hastalığı -Tümörler -Multiple Skleroz

2.3.5-Nöropatik Ağrı Sendromlarında Tanı ve Değerlendirme:

Öykü ve Fizik Muayene:

Ağrının yeri, yayılımı, başlangıç zamanı, süresi, arttıran ve azaltan sebepler, kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, travma öyküsü, operasyon öyküsü, enfeksiyon öyküsü sorgulanır. Ağrının şiddeti görsel analog skala (VAS) kullanılarak değerlendirilebilir. Pozitif ve negatif duyu semptomlarının varlığı sorgulanır. Allodini ve hiperaljezi olup olmadığına bakılır. Allodini muayenesi hastaya ağrı vermeyen fırçalama gibi bir uyaran ile ağrı olup olmadığına bakılarak yapılır. Hiperaleji olup olmadığına iğne ile hafif uyaran verildiğinde orantısız ağrı uyandırıp uyandırmadığına bakılarak karar verilir. Bu muayenelerin yanında normal dokunma duyusu, vibrasyon ve propriosepsiyon duyularına da bakılmalıdır. Muayenede ayrıca etkilenen ya da hasarlanan sinirin nöroanatomik dağılımına uygun olacak şekilde derin tendon reflekslerine, patolojik refleks varlığına, kas gücüne ve otonomik bulguların varlığına da bakılmalıdır.

Nöropatik Ağrı Tarama Testleri:

1- LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs):

İngiltere’de geliştirilmiş bir testtir. Türkçe validasyonu ve geçerliliği mevcuttur. Yücel A. ve ark.’nın yaptığı çalışmada spesifitesi %89.9, sensitivitesi %94.2 olarak saptanmıştır (96). Ağrı değerlendirmesi ve duyu değerlendirmesi olarak iki bölümden oluşur. Ağrı değerlendirmesi kısmında beş soru bulunur, bunlara evet hayır şeklinde cevap verilmesi istenir. Duyu değerlendirmesinde allodini varlığı ve pinprick testine göre hipoestezi varlığına bakılır. Her sorunun evet yanıtına verilecek olan puan daha önceden belirlenmiş olup parantez içinde yazılıdır. Hastanın evet seçeneği verdiği sorulardaki puanlar toplanır. En fazla 24 puan elde edilebilir. Sonuç 12’den yüksek ise nöropatik ağrı olasılığı yüksek demektir.

2- S_LANSS (Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs):

Bennet ve ark. tarafından 2004 yılında klinik kullanımı valide edilmiş bir testtir. S-LANSS ağrı belirtileri ile ilgili 5 maddelik bir anket ve klinik bulgular için iki test (allodini varlığı için kendi kendine uygulanan duyuşal testler ve iğne batırma hissi azalma) içermektedir. Her madde için evet veya hayır şeklinde ikili cevap vardır. Ağrının nöropatik olduğunu destekleme konusundan her maddenin farklı ağırlığı vardır. Total skor 0 ile 24 arasında değişir. On iki ve üstü olan skorlar nöropatik ağrıyı destekler niteliktedir. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Koç R. ve Erdemoğlu AK. tarafından 2010 yılında gösterilmiştir. Nöropatik ağrıyı tespit etmekteki sensitivitesi %72.3 spesifitesi % 80.4 olarak tespit edilmiştir (97).

3- DN4 (Douleur Neuropathique 4):

Fransa'da geliştirilmiş olup nöropatik ağrı için 4 soru, semptomlarla ilişkili 7 başlık içerir. Bunların 3 tanesi nörolojik muayene ile ilişkilidir (98). En fazla 10 puan alınabilir, 4 ve üzeri skor nöropatik ağrı varlığını gösterir. DN4 ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2010 yılında Çevik ve ark. tarafından yapılmıştır sensitivitesi %95 spesifitesi %96.6 olarak saptanmıştır (99).

4-Pain Detect:

Almanya'da özellikle bel ağrısını değerlendirmek için geliştirilmiştir. Kronik ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı komponentini tespit etmeye yarayan basit, kendi kendine yapılabilen, kullanışlı bir tarama anketidir. Dört ana bölümden oluşur. Birinci bölümde 0-10 puanlık likert skalası kullanılır; 0= hiç ağrı yok 10 = maksimum ağrıyı belirtir. Ayrıca ağrı yoğunluğunu vurgulayan renk skalası da mevcuttur. Birinci bölümde hastanın şu andaki ağrısı, geçen dört hafta boyunca olan ortalama ağrısı ve maksimum ağrı düzeyi tespit edilir. Bu kısım anketin skorlanmasında kullanılmaz. İkinci bölümde hastadan ağrı paterenini en iyi yansıtan grafiği işaretlemesi istenir.

Bu grafiklerde puanlama şu şekildedir:

- 1- Devamlı karakterde olup hafif artış ve azalış gösteren ağrı= sıfır
- 2- Ağrı ataklarının eşlik ettiği devamlı ağrı= -1 puan
- 3- Aralarda ağrısız periyodların olduğu ani ağrı atakları olması=1 puan

4- Aralarda belirgin şiddetlenmelerin olduğu devamlı karakterde ağrı=1 puan

Üçüncü bölüm hastadan vücudundaki ağrıyan bölgeleri şekil üzerinde işaretlemesi ve yayılım gösterip göstermediğini evet/hayır şeklinde yanıtlaması istenir. Eğer yayılım gösteriyorsa 2 puan verilir. Son bölüm likert skalası şeklindedir ve hastalardan sorulan sorulara 0 ile 5 arasında (0= hiç, 1= çok hafif, 2= hafif, 3= orta, 4= şiddetli, 5= çok şiddetli) olan uygun seçeneği işaretlemeleri istenir. Bu bölümde yanma, karıncalanma, allodini, ağrı atak sıklığı, ısı ile uyarılan ağrı varlığı, uyuşma, basınçla artan ağrı varlığı sorgulanmış olur. Son bölüm 0 ile 35 arasında puanlamaya sahiptir. Total skor son 3 bölümün puan toplamalarına göre elde edilir ve eksi 1 ile 38 arasında değişir. On iki ve altında puan alanlarda nöropatik ağrı olasılığının %15'in altında, 19'un üzerinde puan alanlarda ise nöropatik ağrı varlığı olasılığının %90'ın üzerinde olduğu söylenebilir. 12-19 arası skoru olanlarda ise sonuç belirsizdir. Ancak nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir. Alkan H. ve ark. tarafından Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (100). On dokuz ve üzeri sınır değeri için sensitivitesi %77.5, spesifitesi %82.5'dir. On iki ve altı sınır değeri için ise sensitivitesi %90, spesifitesi %67.5 olarak bulunmuştur. On iki ve altı skorun negatif prediktif değeri %87 on dokuz ve üzeri skorun ise pozitif prediktif değeri %82'dir.

Nöropatik Ağrı Tanısında Kullanılan Kriterler:

1. Nöroanatomik olarak dağılımı olan ağrı
2. Periferik/santral somatosensoriyel sistemi tutan hastalık veya lezyonu düşündüren öykü
3. Nöroanatomik olarak akla yatkın dağılımın en az bir doğrulayıcı test ile gösterilmesi
4. Nöropatik ağrı yapabilecek hastalık veya lezyonun en az bir doğrulayıcı test ile gösterilmesi

Tüm kriterleri karşılıyorsa kesin nöropatik ağrı; 1,2 ve 3 ile 4'den biri varsa olası nöropatik ağrı, yalnızca 1 ve 2'nin olması mümkün nöropatik ağrı olarak değerlendirilir (101).

2.3.6-Tedavi:

Nöropatik ağrı tedavisinde öncelikle daha ileri sinir hasarını önlemek için nöropatik ağrıya sebep olan hastalık düzeltilmelidir. Semptomatik tedaviye başlarken ise hasta tedavi hedefi konusunda bilgilendirilmeli ve ilaca bağlı yan etkiler konusunda eğitilmelidir. Tedavide hastanın semptomlarının %30 azalması anlamlı sonuç olarak kabul edilir (102). Nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılır (Tablo 2.3.4.). Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri arasında TENS, yüzeysel ısı, akupunktur bulunmaktadır. Girişimsel tedavi yöntemleri arasında ise sinir blokajları, spinal kord stimülasyonu, intraspinal füzyon ve derin beyin stimülasyonu gibi yöntemler sayılabilir.

Tablo 2.3.4. Nöropatik Ağrı Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Kullanılan İlaç	Etki Mekanizması	Günlük doz
❖ Antidepresanlar Trisiklik Antidepresanlar (Amitriptilin, Doksepin, Kломipramin) SNRI (Duloksetin, Venlafaksin)	Spinal kortta norepinefrin ve serotonin presinaptik geri emilimini inhibe ederler Serotonin presinaptik geri emilimini inhibe ederler	25-150 mg 2-4x1 (birinci sıra ilaç) 60-120 mg/gün (duloksetin); 150-225 mg 2-4x1 (venlafaksin ER) (birinci sıra ilaç)
❖ Antiepileptikler Karbamazepin Gabapentin Pregabalin	Hasarlı sinirde membran stabilizasyonu sağlar, voltaj duyarlı Sodyum kanallarına etki eder, ektojik sinir deşarjını azaltır Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının alfa-2 alt ünitesine bağlanır. Sinir uçlarından kalsiyum salınımı sonucu glutamat, norepinefrin, P maddesi salınımını azaltır	 1200-3600 mg/gün 300-600 mg/gün (birinci sıra)
❖ Opioidler Morfin, Oksikodon Metadon Tramadol	Mü ve KAPPA sınıfı opioid reseptörlerini bağlarlar ve P maddesi salınımını bloke ederler Serotonin ve Norepinefrin geri emilimini inhibe eder	 200-400 mg/gün (3. sıra ajan)
❖ Baklofen	Eksitator nöral transmisyonu baskılar	5-10mg 3x1
❖ Botolinyum toksin- A		50-200 ünit 3 ayda bir (3.sıra ajan)
❖ Asetil- L-Karnitin (ALC)		500-1000 mgx3
❖ Alfa Lipoik Asit, Teikoik Asit		600 mg/gün

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniğinde yapıldı. Vakalar PsA ve RA tanısı ile takip ve tedavisi yapılmakta olan hastalar ve inflamatuvar eklem hastalığı olmayan hastalar arasından ardışık olarak seçildi. 18 yaşından büyük olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; hemipleji, kafa travması gibi kooperasyonu etkileyen nörolojik sorunlar, diyabetes mellitus, hipotiroidi, hepatit, demiyelinizan hastalıklar, polinöropati yapan diğer hastalıklar, radikülopati, lomber bölge cerrahisi, kanser öyküsü, kronik alkol kullanımı olarak belirlendi.

Hastalara çalışma konusu ve amacı hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya, gönüllü olarak katılmak isteyenler dahil edildi. Hastalardan çalışmaya katılmadan önce aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Yerel Etik Kurulu'nun 26.08.2015/125 tarih ve sayılı onayı alındıktan sonra yapıldı.

3.2. Yöntem

48 PsA, 53 RA ve 34 inflamatuvar eklem hastalığı olmayan toplam 135 hasta çalışmaya alındı. Hastalar PsA, RA ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. İnflamatuvar eklem hastalığı olmayan hastalar kontrol grubuna alındı. Tüm hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hastalarda nöropatik ağrı Pain Detect Anketi, disabilite Health Assessment Questionnaire (HAQ), hastalık aktivitesi Disease Activity Score 28-Joint (DAS28), ağrı VAS skalası ile değerlendirildi.

3.2.1. Demografik ve Klinik Bilgi Veri Formu

Çalışma için hazırlanan bu formda hastaların demografik özellikleri; isim, yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, medeni durum, boy ve vücut ağırlığı, eşlik eden hastalık, ameliyat, kaza, hastalık süresi, ilaç kullanımı sorgulandı. Tüm hastaların

ayrıntılı anamnezi alınarak genel fizik, kas iskelet sistemi ve nörolojik muayenesi yapıldı. Hastaların laboratuvar verileri ve aldıkları tedaviler kaydedildi.

3.2.2. Pain Detect Anket (PD)

PD anketi kronik ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı komponentini tespit etmeye yarayan basit, kendi kendine yapılabilen kullanışlı bir tarama anketidir. Dört ana bölümden oluşur. Birinci bölümde hastanın şu andaki ağrısı, geçen dört hafta boyunca olan ortalama ağrısı ve maksimum ağrı düzeyi tespit edilir. Bu kısım anketin skorlanmasında kullanılmaz. İkinci bölümde hastadan ağrı paternini en iyi yansıtan grafiği işaretlemesi istenir. Üçüncü bölüm hastadan vücudundaki ağrıyan bölgeleri şekil üzerinde işaretlemesi ve yayılım gösterip göstermediğini evet / hayır şeklinde yanıtlaması istenir. Son bölümde yanma, karıncalanma, allodini, ağrı atak sıklığı, ısı ile uyarılan ağrı varlığı, uyuşma, basınçla artan ağrı varlığı sorgulanır. Son bölüm 0 ile 35 arasında puanlamaya sahiptir. Total skor son 3 bölümün puan toplamaya göre elde edilir ve eksi 1 ile 38 arasında değişir. On iki ve altında puan alanlarda nöropatik ağrı olasılığı %15'in altında, 19'un üzerinde puan alanlarda ise nöropatik ağrı bileşeninin varlığı %90'ın üzerinde olduğu söylenebilir. On iki ile 19 arası skoru olanlarda ise nöropatik ağrı muhtemeldir. Alkan H. ve ark. tarafından Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (100) (Ek-1). Çalışmaya alınan hastalardaki nöropatik ağrı varlığını değerlendirmek için PD anketi uygulandı.

3.2.3. Health Assesment Quastionnaire (HAQ)

Health Assesment Quastionnaire (HAQ) anketi hastaların fonksiyonel kapasitesini değerlendirmede kullanılmaktadır (103). İlk olarak RA hastalarında kullanılmak amacıyla geliştirilmiş olsa da PsA dahil olmak üzere diğer inflamatuvar hastalıklar ile ilgili çalışmalarda kullanılmıştır. Üst ekstremitte ince motor hareketleri, alt ekstremitte lökomotor aktivitelerini, alt ve üst ekstremitenin katılımı ile yapılan hareketleri değerlendirir. Bunlar arasında giyinme, uzanma, yemek yeme, yürüme, kişisel hijyeni sağlama, kavrama gibi fonksiyonlar bulunur. 8 kategoriden oluşur ve 20 soru içerir. Her madde için hasta 0 ile 3 arasında

puanlama yapar; 0=hiç zorlanmadan yapabiliyorum 1=biraz zorlanıyorum 2=çok zorlanıyorum 3=yapamıyorum anlamına gelmektedir. Toplam skor minumum sıfır maksimum 3 dür (Ek-2). Çalışmaya katılan hastaların disabilite değerlendirmesi HAQ ile yapıldı.

3.2.4. Disease Activity Score 28-Joint (DAS28)

Çalışmaya aldığımız hastaların hastalık aktivasyonu DAS28 eklem skoru kullanılarak hesaplandı. DAS28 eklem skoru saptanmasında 28 şiş eklem, 28 hassas eklem, hasta global değerlendirmesi ve ESR/CRP değeri kullanılır (Ek-4). Sonuçta hastalar DAS28 skoruna göre yüksek hastalık aktivitesi (>5.1), orta hastalık aktivitesi (5-3.21), düşük hastalık aktivitesi (3.2-2.61) ve remisyon (<2.6) olarak kategorize edildiler.

3.2.5. Görsel Analog Skala (VAS)

Hastaların ağrı düzeyinin belirlenmesinde VAS kullanıldı (Ek-4).Ağrının şiddetinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan ölçek Görsel Analog Skaladır (VAS). On santimetre uzunluğunda, yatay veya dikey çizginin başında “Ağrı Yok”, sonunda “En Şiddetli Ağrı” ifadesinin yer aldığı bir hattır. Bu değerlendirmede 0 ile 10 arasında değişen ağrı ortalamaları verilmektedir. Buna göre “0” ağrının olmadığını belirtirken ortalama VAS değerinin 0-3 olması hafif ağrı, 3.1-5 olması orta şiddette ağrı, 5.1-10 olması şiddetli ağrıyı ifade etmektedir

Tablo 3.2.1. VAS, PD, DAS28, HAQ Skorlarının Değerlendirilmesi

Skorlama Sistemi		Değerlendirme
VAS	0-3	Hafif Ağrı
	3.1-5	Orta Ağrı
	5.1-10	Şiddetli Ağrı
PD	<12	Nöropatik Ağrı yok
	13-18	Olası Nöropatik Ağrı
	>19	Nöropatik Ağrı var
DAS28	<2.6	Remisyon
	2.61-3.2	Düşük Hastalık Aktivitesi
	3.21- 5	Orta Hastalık Aktivitesi
	>5.1	Yüksek Hastalık Aktivitesi

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve independent sample test uygulandı. Anlamlı farklılıklar bulunması durumunda grupların ikili olarak karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak non-parametrik değişkenler için median (min-max), parametrik değişkenler için mean +/- ss değeri verildi. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Çalışmaya 48 PsA'lı, 53 RA'lı ve 34 kontrol grubu olmak üzere toplam 135 kişi alındı. Hastaların ortalama yaşı PsA grubunda 52 yıl (21-79), RA grubunda 54yıl (21- 83) ve kontrol grubunda 54 yıl (20-77) olarak bulundu. Yaş dağılımında hasta grupları arasında farklılık saptanmadı ($p=0.922$). PsA grubunda ortalama VKI 27.5 kg/m^2 (20.8-53), RA grubunda 27.68 kg/m^2 (20.80-37.79) olarak kaydedildi. PsA ve RA VKI açısından fark yoktu ($p=0.053$). PsA ve RA

grubunda ortalama hastalık süresi 5 yıldır, kontrol grubunda ise 3.5 yıldır. PsA ve RA hasta grubunun demografik özellikleri tablo 4. 1. de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

	PsA n=48 (%35.6)	RA n=53(%39.3)	KONTROL n=34 (%25.2)	P
Yaş (yıl) (min-max)	52 (21-79)	54 (21- 83)	54 (20-77)	0.922
Cinsiyet (E-K)	17/31 (%35.4 - %65.6)	13/40 (%25.5- 74.5)	4/30 (%11.8- %88.2)	0.052
VKİ(kg/m²) (min-max)	27.5 (20.80- 53.00)	27.68 (20.80- 37.79)	27.6 (21.2-45.2)	0.053
Hastalık ile Takip Edildiği Süre (yıl) (min- max)	5 (0.25-25)	5 (0.25-10)	3.5 (1-20)	0.354

Hastaların bugüne kadar tedavisinde kullandıkları ilaçlar incelendiğinde PsA grubunda sulfasalazin kullanma oranı %43.75, metotreksat kullanma oranı %93.7, leflunamid kullanma oranı %10.41, etanersept kullanma oranı %16.6, adalimumab kullanma oranı %4.1, infliksimab kullanma oranı %4.1 olarak saptandı.

RA grubunda sulfasalazin kullanma oranı %66, metotreksat kullanma oranı %80.76, leflunamid kullanma oranı %24.52, etanersept kullanma oranı %16.9, adalimumab kullanma oranı %9.4, rituksimab kullanma oranı %7.5, abetasept kullanma oranı %3.7 olarak saptandı (tablo 4. 2.).

Tablo 4.2. Hastaların Kullandıkları İlaçlar

	PsA		RA		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Metotreksat	45	%93.7	42	%80.76	87	%86
Sulfasalazin	21	%43.75	35	%66	56	%55.44
Plaquenil	-	-	34	%64.15	34	%33.6
Leflunamid	5	%10.41	13	%24.52	18	%17.8
Etanersept	8	%16.6	9	%16.9	17	%16.8
Adalimumab	2	%4.1	5	%9.4	7	%6.9
İnflksimab	2	%4.1	-		2	%1.9
Rituksimab	-		4	%7.5	4	%3.9
Abetasept	-		2	%3.7	2	%1.9

PsA grubunda ortalama sulfasalazin kullanma süresi 2.8 ± 1.86 yıl, metotreksat kullanma süresi 4.91 ± 3.18 , leflunamid kullanma süresi 1.4 ± 0.5 , etanersept kullanma süresi 2.7 ± 3.3 , adalimumab kullanma süresi 0.6 ± 0.5 , infliksimab kullanma süresi 2.25 ± 1 olarak saptandı. RA grubunda ortalama sulfasalazin kullanma süresi 5.67 ± 2.76 yıl, metotreksat kullanma süresi 4.1 ± 2.3 , plaquenil kullanma süresi 3.8 ± 2.1 yıl, leflunamid kullanma süresi 3.7 ± 1.8 , etanersept kullanma süresi 3.5 ± 1.4 , adalimumab kullanma süresi 0.9 ± 0.4 , rituksimab kullanma süresi 2.4 ± 0.5 , abetasept kullanma süresi 2.5 ± 2.12 olarak saptandı. PsA ve RA hastaları arasında sulfasalazin($p=0.05$), metotreksat ($p=0.138$), etanersept ($p=0.147$), adalimumab kullanma süreleri açısından fark yoktu, RA grubunda leflunamid kullanım daha uzundu. ($p=0.026$). Hastaların kullandıkları ilaçlar tablo 4.3. de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Kullandıkları İlaçlar ve kullanım süreleri

	PsA Ort. ±SD	RA Ort. ±SD	P
Metotreksat (yıl)	4.91 ±3.18	5.67 ±2.76	0.138
Sulfasalazin (yıl)	2.8 ±1.8	4.1 ± 2.3	0.05
Plaquenil (yıl)	-	3.8 ± 2.1	-
Leflunamid (yıl)	1.4 ±0.5	3.7 ±1.8	0.026
Etanersept (yıl)	2.7 ±3.3	3.5 ± 1.4	0.147
Adalimumab (yıl)	0.6±0.5	0.9 ±0.4	-
İnfliksımab (yıl)	2.25 ±1	-	-
Rituksımab (yıl)	-	2.4 ±0.5	-
Abetasept (yıl)	-	2.5 ±2.12	-

PsA grubunda eklem tutulumu dağılımına bakıldığında hastaların %93.8'i (n=45) oligoartiküler ve poliartiküler, %6.3'ü (n=3) aksiyel spondilit ve sakroileitli idi.

RA grubunda ise hastaların % 52.8'i (n=25) RF pozitif, %47.2'si (n=28) RF negatif olarak saptandı.

Hastaların ESH ve CRP düzeyleri incelendiğinde PsA'lı hastalarda 19mm/s, RA'lı hastalarda 21 mm/s olarak saptandı. PsA'lı ve RA'lı hastaların ESH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.085). PsA'lı hastalarda ortalama CRP düzeyi 0.47 mg/dl, RA'lı hastalarda 1.06 mg/dl olarak saptandı. PsA'lı ve RA'lı hastaların CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.104). Hastaların laboratuvar değerleri tablo 4.4. de verilmiştir.

25-OH-D3 değerleri karşılaştırıldığında PsA'lı hastalarında ortalama skoru 22, RA hastalarında 19.45, kontrol grubunda ise 27.5 olarak saptandı. Gruplar arası fark Kruskal Wallis testi ile kontrol edildi. Yapılan ikili karşılaştırma sonucu RA ve kontrol gruplarının 25-OH-D3 değerleri arasında istatistiksel olarak

anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.046$). Kontrol grubunun 25-OH-D3 değerleri daha yüksekti.

Tablo 4.4. Hastaların ESH, CRP, 25-OH-D3 değerleri

	PsA	RA	P
ESH (ort $\pm$ ss) (min-max)	19 (2-72)	21 (2-68)	0.085
CRP (ort.$\pm$ ss) (min-max)	0.47 (0.03-8.32)	1.06 (0.06-6.7)	0.104
25-OH-D3	22 (3.6-105)	19.45 (3.29-69.41)	0.46

HAQ değerleri karşılaştırıldığında PsA'lı hastalarda ortalama skor 0.65, RA'lı hastalarda 0.8, kontrol grubunda ise 0.55 olarak saptandı. HAQ değerleri açısından bakıldığında PsA'lı, RA'lı hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.096$).

VAS değerleri karşılaştırıldığında PsA'lı hastalarda ortalama VAS skoru 6, RA hastalarında 6, kontrol grubunda ise 6 olarak saptandı. PsA'lı, RA'lı hastalar ve kontrol grubu arasında VAS değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.419$).

DAS 28 değerleri karşılaştırıldığında PsA hastalarında ortalama değer 3.5, RA hastalarında 3.38 olarak saptandı. PsA'lı ve RA'lı hastalar arasında DAS28 değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.648$).

Ortalama PD skorları karşılaştırıldığında PsA hastalarında 13, RA hastalarında 11, kontrol grubunda ise 14 olarak saptandı. PsA'lı, RA'lı hastalarda ve kontrol grubu arasında ortalama PD skorları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.24$). Çalışmaya alınan hasta gruplarının DAS28, HAQ, VAS, PD değerleri tablo 4.5. de gösterilmiştir.

Tablo 4. 5. Hastaların DAS28, HAQ, VAS, PD değerleri

	Kontrol	PsA	RA	P
	Ort. (min-max)	Ort. (min-max)	Ort. (min-max)	
DAS 28	-	3.5 (1-3.56)	3.38 (0.96-7.2)	0.648
HAQ	0.55 (0-1.4)	0.65 (0-2.05)	0.8 (0-2.5)	0.096
VAS	6 (1-10)	6 (1-10)	6 (3-10)	0.419
PD	14 (1-33)	13 (0-37)	11 (0-33)	0.240

Grupları hastalık aktivite düzeylerine göre incelediğimizde; PsA'lı hastaların %26.7'sinde remisyon, %13.3'ünde düşük hastalık aktivitesi, %55.6'sında orta hastalık aktivitesi, %4.4'ünde yüksek hastalık aktivitesi saptandı. RA hastalarının ise %36.7'sinde remisyon, %10.2'sinde düşük hastalık aktivitesi, %49'unda orta hastalık aktivitesi, %4.1'inde yüksek hastalık aktivitesi saptandı (tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hastaların DAS28 Değerlerine Göre Gruplandırılması

		PsA	RA	Toplam	
DAS	Remisyon	12	18	30	P=0.601
		%26.7	%36.7	%31.9	
	Düşük Hastalık Aktivitesi	6	5	11	
		%13.3	%10.2	%11.7	
	Orta Hastalık Aktivitesi	25	24	49	
		%55.6	%49	%52.1	
	Yüksek Hastalık Aktivitesi	2	2	4	
		%4.4	%4.1	%4.3	

Nöropatik ağrı PsA'lı hastaların %45.8'inde negatif, %31.2'sinde belirsiz, %22.9'unda pozitif iken, RA'lı hastaların %52.8'inde negatif, %22.6'sında belirsiz, %24.5'inde pozitif olarak saptandı. Kontrol grubunda ise %41.2'sinde negatif, %23.5'inde belirsiz, %35.3'ünde pozitif olarak saptandı. Çalışmaya

katılan PsA, RA ve kontrol grupları arasında nöropatik ağrı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.601$) (tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hastalarda Nöropatik Ağrı Oranları

		Kontrol	PsA	RA	Toplam
Pain Detect Skoru	Negatif (n, yüzde)	14	22	28	64
		%41.2	%45.8	%52.8	%47.4
	Belirsiz (n, yüzde)	8	15	12	35
		%23.5	%31.2	%22.6	%25.9
	Pozitif (n, yüzde)	12	11	13	36
		%35.3	%22.9	%24.5	%26.7
Toplam		34	48	53	135

RA ve PSA grubu içindeki bütün hastaların kadınlar ve erkekler arasındaki VAS, HAQ, PD, DAS28, ESH, CRP ve 25-OH –D3 değerleri tablo 4. 8. de belirtilmiştir.

Tablo 4.8. PsA ve RA Hastalarının Cinsiyete Göre Parametrelerin Dağılımı

RA+PSA	KADIN	ERKEK	P
VAS	6 (1-10)	5.5 (2-10)	0.32
HAQ	0.75 (0-2,5)	0.55 (0-1,45)	0.05
PD	15 (1-37)	8 (0-33)	0.095
DAS28	3.41(0.96- 8.46)	3.1 ±0.96 (1.36-4.95)	0.5
ESH	21.5(3-68)	13 (2-72)	0.051
CRP	0.7 (0.04-6.7)	0.55 (0.03-8.32)	0.755
25-OH-D3	20.13(3.29-105)	22.15 (13-32)	0.356

PsA grubunda klinik ve laboratuvar değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasında; VAS ($p=0.551$), HAQ ($p=0.206$), PD skorları ($p=0.086$), DAS 28 değerleri ($p=0.52$), ESH değerleri (0.356), CRP değerleri ($p=0.316$), 25-

OH-D3 değerleri ($p=0.52$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 4.9.).

Tablo 4.9. PsA Hastalarında Cinsiyete Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

PsA	KADIN	ERKEK	P
VAS	6 (1-10)	5 (2-10)	0.551
HAQ	0.7 (0-2.05)	0.5 (0-1.45)	0.206
PD	15 (1-37)	9 (0-24)	0.086
DAS28	3.59(1 – 3.56)	3.53 (1.36-4.95)	0.52
ESH	19 (4-43)	15 (2-72)	0.356
CRP	0.44(0.04-4.3)	0.6 (0.03-8.3)	0.316
25-OH-D3	22 (3.6-105)	22.47(14.8-29)	0.520

RA grubunda klinik ve laboratuvar değerlerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasında; kadın ve erkekler arasında VAS ($p=0.471$), HAQ ($p=0.103$), PD skorları ($p=0.459$), DAS 28 değerleri ($p=0.563$), ESH değerleri (0.109), CRP değerleri ($p=0.672$), 25-OH-D3 değerleri ($p=0.442$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 4.10).

Tablo 4.10. RA Hastalarında Cinsiyete Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

RA	KADIN	ERKEK	P
VAS	6 (3-10)	6 (3-9)	0.471
HAQ	0.8 (0-2.5)	0.6(0-1.3)	0.103
PD	12.5 (1-31)	7 (1-33)	0.459
DAS28	3.33 (0.96- 7.2)	3.38 (1.54-3.98)	0.563
ESH	22 (3-68)	13 (2-51)	0.109
CRP	1.07(0.06-6.7)	0.51 (0.13-5.9)	0.672
25-OH-D3	19.45 (3.29-69.41)	20.57 (13.9-32)	0.442

RA hastalarının klinik ve laboratuvar değerlerinin serolojiye göre karşılaştırılmasında; seropozitif olan RA hastalarının VAS değerleri seronegatif olan hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0.042$) (tablo 4.11.).

Tablo 4.11. RA Hastalarında Parametrelerin Serolojiye Göre Karşılaştırılması

RA	SERONEGATİF	SEROPOZİTİF	P
VAS	5 (3-9)	6 (3-10)	0.042
HAQ	0.7 (0-2.05)	0.8 (0-2.5)	0.99
PD	11 (1-24)	14.5 (1-33)	0.146
DAS28	3.28 (1.54- 5.18)	3.41 (0.96-7.2)	0.848
ESH	22 (2-57)	22.5 (4-68)	0.782
CRP	1.11(0.11-6.48)	0.89 (0.06-6.7)	0.417
25-OH-D3	18.9 (3.29-69.41)	20.13 (4-57)	0.613

Hasta grupların klinik ve laboratuvar parametrelerinin korelasyonlarına bakıldığında; PsA grubunda PD ile HAQ skoru arasında ($R_o= 0.460$, $p= 0.001$), PD ile VAS arasında ($R_o= 0.475$, $p= 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf korelasyon vardı. PsA grubunda PD ile DAS 28 arasında ($R_o= 0.251$, $p= 0.096$), PD ile 25-OH-D3 arasında ($R_o=0.194$, $p=0.256$), PD ile VKI arasında ($R_o=0.215$, $p=0.143$) istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf korelasyon vardı. PsA grubunda PD ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamsız negatif çok zayıf korelasyon vardı ($R_o= -0.202$, $p=0.170$).

PsA grubunda 25-OH-D3 ile HAQ skoru arasında ($R_o= 0.140$, $p= 0.414$), 25-OH-D3 ile DAS28 skoru arasında ($R_o= 0.259$, $p= 0.146$) , 25-OH-D3 ile hastalık süresi arasında ($R_o= 0.414$, $p= 0.401$), 25-OH-D3 ile VKI arasında ($R_o=0.006$, $p=0.972$) istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf bir korelasyon vardı. PsA grubunda 25-OH-D3 ile VAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif çok zayıf korelasyon vardı ($R_o= -0.137$, $p=0.425$).

RA grubunda PD ile HAQ skoru arasında ($R_o=0.525$, $p=0$), PD ile VAS arasında ($R_o=0.588$, $p=0$), PD ile DAS 28 arasında ($R_o=0.597$, $p=0$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta derecede korelasyon vardı. RA grubunda PD ile 25-OH-D3 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf korelasyon vardı ($R_o=0.373$, $p=0.011$). RA grubunda PD ile hastalık süresi arasında ($R_o=0.122$, $p=0.383$), PD ile VKI arasında ($R_o=-0.154$, $p=0.271$) istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf korelasyon vardı.

RA grubunda 25-OH-D3 ile HAQ skoru arasında ($R_o=0.016$, $p=0.918$), 25-OH-D3 ile DAS28 arasında ($R_o=0.214$, $p=0.153$), 25-OH-D3 ile hastalık süresi arasında ($R_o=0.044$, $p=0.733$), 25-OH-D3 ile VAS skoru arasında ($R_o=0.087$, $p=0.563$) istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf bir korelasyon vardı. 25-OH-D3 ile VKI arasında istatistiksel olarak anlamsız negatif çok zayıf bir korelasyon vardı ($R_o=-0.147$, $p=0.33$).

Kontrol grubunda PD ile HAQ skoru arasında ($R_o=0.411$, $p=0.016$), PD ile VAS arasında ($R_o=0.582$, $p=0$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta derecede korelasyon vardı. PD ile 25-OH-D3 değeri arasında ($R_o=0.102$, $p=0.614$), PD ile VKI arasında ($R_o=0.147$, $p=0.406$) ve PD ile hastalık süresi arasında ($R_o=0.101$, $p=0.57$) istatistiksel olarak anlamsız pozitif zayıf bir korelasyon vardı.

Kontrol grubunda HAQ skoru ile VAS arasında ($R_o=0.388$, $p=0.023$), HAQ skoru ile hastalık süresi arasında ($R_o=0.388$, $p=0.023$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf bir korelasyon vardı. Kontrol grubunda HAQ skoru ile VKI arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif çok zayıf korelasyon vardı ($R_o=0.243$, $p=0.167$). HAQ skoru ile 25-OH-D3 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif çok zayıf korelasyon vardı ($R_o=-0.083$, $p=0.68$).

Kontrol grubunda 25-OH-D3 ile VAS skoru arasında ($R_o=-0.208$, $p=0.297$), 25-OH-D3 ile VKI arasında ($R_o=-0.036$, $p=0.857$) istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif çok zayıf korelasyon vardı. 25-OH-D3 ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif zayıf bir korelasyon vardı ($R_o=0.328$, $p=0.095$).

PsA ve RA grubuna birlikte bakıldığında PD ile DAS28 arasında ($R_o=0.462$, $p=0$), PD ile HAQ skoru arasında ($R_o=0.486$, $p=0$), PD ile VAS arasında ($R_o=0.523$, $p=0$), PD ile 25-OH-D3 arasında ($R_o=0.306$, $p=0.005$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf korelasyon vardı. PD ile VKI arasında istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf korelasyon vardı ($R_o=0.059$, $p=0.55$). PD ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamsız negatif çok zayıf korelasyon vardı ($R_o=-0.022$, $p=0.826$).

PsA ve RA grubuna birlikte bakıldığında 25-OH-D3 ile DAS 28 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf korelasyon vardı ($R_o=0.228$, $p=0.043$). 25-OH-D3 ile HAQ arasında ($R_o=0.079$, $p=0.483$), 25-OH-D3 ile hastalık süresi arasında ($R_o=0.058$, $p=0.603$), 25-OH-D3 ile VAS arasında ($R_o=0.008$, $p=0.483$) istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf korelasyon vardı. PsA ve RA grubuna birlikte bakıldığında 25-OH-D3 ile VKI arasında istatistiksel olarak anlamsız negatif çok zayıf korelasyon vardı ($R_o=-0.070$, $p=0.531$).

5-TARTIŞMA ve SONUÇ

PsA seronegatif artritler grubunda yer alan, periferik eklemleri, aksiyel eklemleri ve entezis bölgelerini etkileyen, ayrıca cilt ve tırnak lezyonlarının görüldüğü kompleks sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Romatoid artrit ise tipik olarak sinovit olarak başlayan ve ağırlıklı olarak periferik eklemleri tutan kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Gerek patogeneze açısından gerekse klinik belirti, bulgu ve prognoz açısından oldukça farklı özelliklere sahip bu iki grup hastalıkta ortak nokta kronik ağrıdır.

Her iki hastalıkta da hastalığın başlangıcında inflamatuvar süreçlere bağlı olarak nosiseptif ağrı meydana gelse de hastalığın kronikleşmesi ile birlikte periferik ve santral sensitizasyon mekanizmaları aracılığı ile nosiseptif ağrıya nöropatik ağrı komponenti de eşlik edebilmektedir (8). İnflamatuvar kaskatta yer alan sitokinler kronik ağrı ve santral sensitizasyonun sürdürülmesinde rol oynayabilirler (9). RA'da başlangıçta sinovite bağlı oluşan inflamasyon kaynaklı ağrı mevcuttur. İnflamasyona bağlı sinovyumda prostaglandin ve bradikinin seviyesinde artış ve myelinsiz C liflerinin uyarılması ile ağrı meydana gelir (104).

İnflamasyon ağrı oluşmasında anahtar role sahiptir. Ancak inflamasyonun yeterince baskılanmasına rağmen inatçı ağrıların devam ettiğini gösteren, dolayısı ile ağrı algılanmasında başka faktörlerin de rolü olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur (105). İnflamasyonlu eklemlerin uyaranlara karşı artmış yanıtı, periferik sensitizasyon nedeniyle de meydana gelebilir. Artritlik eklemlerin inflamatuvar süreç başladıktan bir süre sonra eklemi çevreleyen inflamasyon olmayan dokulardan da duyuşal girdi aldıkları öne sürölmüştür (106).

İnflamasyonun olmadığı dokulardan kaynaklanan artmış ağrı yanıtı spinal kord seviyesinde de meydana gelip santral sensitizayona yol açabilir (107). RA hastaları ile ilgili yapılan bir çalışmada anksiyete, düşük mod, depresyon gibi özelliklerin ağrı ekspresyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir (108).

Rech ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, biyolojik ajan kullanan RA hastalarında santral ağrı sensitizasyonunda erken iyileşmelerin meydana gelebileceği beyin fonksiyonel görüntöleme yöntemi kullanılarak gösterilmiştir. Bu çalışmada biyolojik ajana başladıktan sonra, günler içerisinde henüz eklemlerde klinik yanıt oluşmadan önce beyinde ağrı sensitizasyonunda gelişmeler olduğu gösterilmiştir (109).

Klinikte takip edilen PsA ve RA hastalarında düşük hastalık aktivitesi ya da remisyona rağmen ağrı yakınmasının devam ettiği gözlemine dayanarak nöropatik ağrı komponentinin sıklığını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Bu çalışmadaki primer amacımız psöriatik artrit ve romatoid artrit tanısı ile takip edilen hastalarda nöropatik ağrı komponentinin sıklığını saptamak ve nöropatik ağrı ile hastalık aktivasyonu, fonksiyonel kapasite ve serum 25-OH-D3 seviyeleri ile ilişkisini incelemektir.

Bu çalışmaya 17 erkek 31 kadın olmak üzere 48 PsA hastası, 13 erkek 40 kadın olmak üzere 53 RA hastası ve 4 erkek 30 kadın olmak üzere 34 kontrol hastası alınmıştır. Hastaların ortalama yaşı PsA grubunda 52 (21-79), RA grubunda 54 (21- 83), kontrol grubunda ise 54 (20-77) olarak saptandı. PsA grubunda ortalama VKI 27.5 (20.8-53) kg/m², RA grubunda 27.68 (20.80-37.79)

kg/m², kontrol grubunda ise 27.6 (21.2 – 45.2) kg/m² olarak kaydedildi. PsA grubunda ortalama hastalık süresi 5 yıl, RA grubunda 5 yıl, kontrol grubunda ise 3.5 yıldır.

Klinik pratikte PsA’da hastalık aktivasyonunu ölçmek tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından önemlidir. Bu amaçla kullanılan birçok ölçek bulunmaktadır. Bunlar ACR kriterleri (110), EULAR kriterleri (111), PSARC 66/68 eklem skoru (112), DAPSA(The Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) (112-115) olarak sıralanabilir. Bunlardan bir tanesi olan DAS28 eklem skoru (116) primer olarak RA için geliştirilmiş ve valide edilmiş olan bir komposit hastalık aktivasyon ölçeği olmakla birlikte, PsA hastalık aktivasyonunu değerlendirmek amacıyla bazı klinik çalışmalarda kullanılmış ve PsA için de validasyonu olduğu gösterilmiştir (117-120). Uygulaması pratik bir yöntem olduğundan biz de çalışmamızda PsA hastalık aktivasyonunu DAS28 ile değerlendirdik. DAS28 eklem skorunu bilgisayar ortamında hesapladık. DAS 28 eklem skorunda bakılan eklemlerin PsA’da tutulan DİF, ayak bileği ve ayak eklemlerini kapsamaması bir dezavantaj olarak görülse de, hesaplama yapılırken total eklem sayısı kullanılarak yapılması bu dezavantajı azaltmamızı ve mümkün olan en kapsamlı şekilde hastalık aktivasyonunu değerlendirmemizi sağlamıştır. Ayrıca çalışmamıza alınan PsA hastaların %93.8’i poliartiküler ve oligoartiküler, %6.3’ü aksiyel spondiliti ve sakroileti olan hastalar idi. Bu nedenlerle DAS28 skorunun çalışmamızda PsA hastalık aktivitesi belirlemekte yeterince sensitif olduğunu düşünmekteyiz.

DAS28 değerleri karşılaştırıldığında PsA’lı hastalarda ortalama değeri 3.5, RA’lı hastalarda 3.38 olarak saptandı. Her iki grubun hastalık aktivite düzeyleri benzerdi. PsA’lı hastaların %26.7’sinde remisyon, %13,3’ünde düşük hastalık aktivitesi, %55.6’sında orta hastalık aktivitesi, %4.4’ünde yüksek hastalık aktivitesi saptandı. RA hastalarının ise %36.7’sinde remisyon, %10.2’sinde düşük hastalık aktivitesi, %49’unda orta hastalık aktivitesi, %4.1’inde yüksek hastalık aktivitesi saptandı. İngiltere’de yayınlanan bir raporda RA hastaların tedaviye rağmen yaklaşık %30’unda remisyon sağlandığı, %50-60 kadarında da hastalık

aktivitesinin devam ettiği bildirilmiştir (121). Bizim tedavi altındaki hastalarımızda da benzer sonuçlar elde edildi.

Hastaların fonksiyonel kapasiteleri ölçmek amacıyla HAQ (Health Assessment Questionnaire) anketini kullandık (103). Bu anket hastalığa bağlı gelişen günlük aktivite kayıplarını değerlendiren, hastanın kendisinin yaptığı bir ankettir. Sekiz farklı kategoride yirmi farklı günlük aktivite sorgulanır. Bu aktiviteler üst ekstremitte ince motor hareketleri, alt ekstremitte lokomotor hareketleri ve alt ve üst ekstremitenin katıldığı hareketleri içerir. Yanıtlar 0-3 arasında puanlanır; 0= hiç zorlanmadan 1= biraz zor 2= çok zor 3= yapamıyorum şeklindedir. Toplam skor minimum sıfır maksimum 3 dür, skor arttıkça hastanın fonksiyonel kapasitesi azalıyor demektir. HAQ başlangıçta RA için geliştirilmiş olsa da PsA dahil olmak üzere birçok inflamatuvar artrit ile ilgili çalışmada kullanılıp geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (122,123). Husted JA ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PsA ve RA hastalarının fonksiyonel durumu HAQ ve SF-36 anketleri kullanılarak karşılaştırılmış; her iki grupta da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük fiziksel kapasite gözlemlenirken, PsA hastalarının RA'ya göre daha yüksek zindeliğe sahip olduğu saptanmıştır(124). Bizim çalışmamızda HAQ değerleri karşılaştırıldığında PsA hastalarında ortalama skoru 0.65, RA hastalarında 0.8, kontrol grubunda ise 0.55 olarak saptandı. HAQ değerleri arasında PsA'lı, RA'lı hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.096$). Fonksiyonel kapasite açısından inflamatuvar ve inflamatuvar eklem hastalığı olmayan hastalar arasında fark bulunmadı.

PsA, RA ve kontrol grubunda nöropatik ağrı varlığını saptamak amacıyla PD anketini kullandık (125). Bu anketin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Alkan ve ark. tarafından 2013 yılında yayınlanmıştır (126). Hastanın kendisinin yanıtladığı kullanışlı bir ankettir. İlk olarak Almanya'da kronik bel ağrısı olanlar için geliştirilmiş olsa da fibromiyalji, osteoartrit ve romatoid artrit hastaları ile yapılan çalışmalarda da geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (127-129). PD skoru 12 ve altı ise nöropatik ağrı olasılığı yok, 19 ve üzeri ise yüksek olasılıkla nöropatik ağrı var demektir. PD skoru bu değerler arasında ise nöropatik ağrı olasılığı muhtemeldir. Çalışmamızın sonuçlarına göre PsA'lı hastaların

ortalama PD skoru 13, RA hastalarının 11, kontrol grubunun ise 14 olarak saptandı. PD skorları açısından PsA'lı, RA'lı hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.24$). PD skoru PsA'lı hastaların %45.8'inde negatif, %31.2'sinde muhtemel, %22.9'unda pozitif olarak saptandı. RA'lı hastaların %52.8'inde negatif, %22.6'sında muhtemel, %24.5'inde pozitif olarak saptandı. Kontrol grubunda ise %41.2'sinde negatif, %23.5'inde muhtemel, %35.3'ünde pozitif olarak saptandı. Çalışmaya katılan PsA, RA ve kontrol grupları arasında PD skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.601$). Nöropatik ağrı varlığı inflamatuvar ve inflamatuvar eklem hastalığı olmayan hastalarda benzer oranda saptandı.

Ahmed S. ve ark.'nın RA hastalarında nöropatik ağrı ve sensitizasyon komponentini araştırdığı çalışmada PD anketi kullanılarak 100 RA hastası değerlendirilmiştir (129). Bu hastaların ortalama DAS28 skoru 2,07 idi. Hastaların %67'sinin PD skoru <12 , %28'inin 13-19 arası, %5'inin ise >19 olarak saptanmıştı. Bizim çalışmamızda PD skorlarının daha yüksek saptanmasının nedeni çalışmaya katılan hastaların DAS28 değerlerinin Saga A.ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre daha yüksek olması olabilir. Ortalama DAS28 eklem skoru PsA için 3.5, RA için 3.38 olarak saptandı. DAS28 değerleri karşılaştırıldığında ise PsA'lı hastaların %26.7'sinde remisyon, %13.3'ünde düşük hastalık aktivitesi, %55.6'sında orta hastalık aktivitesi, %4.4'ünde yüksek hastalık aktivitesi saptandı. RA hastalarının ise %36.7'sinde remisyon, %10.2'sinde düşük hastalık aktivitesi, %49'unda orta hastalık aktivitesi, %4.1'inde yüksek hastalık aktivitesi saptandı.

VAS değerleri karşılaştırıldığında PsA'lı hastalarında ortalama VAS skoru 6, RA hastalarında 6, kontrol grubunda ise 6 olarak saptandı. RA hastalarında ağrı inatçı bir semptomdur ve hastaların %70'i diğer semptomlar ile karşılaştırıldığında ağrıda iyileşme olmasını istemektedirler (130,131). VAS yöntemi RA'da ağrı değerlendirmesinde oldukça yaygın kullanılan bir ölçektir (132,133). Daha önceki çalışmalarda VAS sınıflandırmasına göre 0-3 =hafif ağrı 3.1-5.3=orta ağrı 5.4-10= şiddetli ağrı olarak yapılmıştır (134). Çalışmamıza katılan hastaların ortalama VAS değerleri her üç grup için de 6 olarak saptandı.

Bu da ciddi ağrı şiddeti olarak kabul edilmektedir (1-3 hafif, 4-5.5 orta, 5.6 -10 şiddetli ağrı). VAS değerlerinin yüksek olması PD skorlarının yüksek olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre hem RA hem PsA hastalarında klinik pratikte mevcut hastalık aktivasyon ölçeklerine ek olarak PD anketinin kullanılması, nöropatik ağrı komponentinin ve ağrının santralizasyonun varlığının saptanması faydalı olabilir. Böylece ağrı palyasyonu açısından uygun farmakolojik ajanlar seçilebilir.

PsA grubunda PD skoru ile HAQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf bir korelasyon ($R_o=0.460$, $p=0.001$), 25-OH-D3 ile HAQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf bir korelasyon vardı ($R_o=0.140$, $p=0.414$). RA grubunda PD skoru ile HAQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta derecede bir korelasyon ($R_o= 0.525$, $p= 0$), 25-OH-D3 ile HAQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf bir korelasyon vardı ($R_o=0.016$, $p=0.918$). Kontrol grubunda PD ile HAQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf bir korelasyon ($R_o=0.411$, $p=0.016$), HAQ skoru ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf bir korelasyon saptandı ($R_o=0.388$, $p=0.023$). RA ve PsA hastalarında fonksiyonel kapasite kontrol grubuna göre daha düşük olup, yaşam kalitesi RA hastalarında PsA'ya göre daha fazla azalmıştı. Tüm gruplarda PD skoru ile HAQ skoru arasında pozitif korelasyon mevcut olup nöropatik ağrısı olanlarda daha düşük fonksiyonel kapasite olduğu saptandı.

Çalışmamızın sekonder sonlanım noktası PD skorunun 25-OH-D3 seviyesi ile ilişkisini saptamak ve PsA, RA ve kontrol grupları arasında 25-OH-D3 seviyelerini karşılaştırmak, 25-OH-D3 düzeyi ile hastalık aktivasyonunun ve fonksiyonel kapasitenin ilişkisini araştırmaktı. Vitamin D'nin kas iskelet sistemi dışında birçok hastalıkta rol aldığı ve immünsüpresan özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir (135). Düşük vitamin D düzeylerinin otoimmün hastalıklar açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (136-138). RA hastalarında D vitamin düzeyi ve hastalık aktivitesi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Song ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde 8 çalışmanın 7'sinde düşük vitamin D

seviyelerinin romatoid artrit gelişmesinde ve hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (139). PsA hastalarında ise bu konu ile ilgili daha kısıtlı veri mevcuttur. Kincse G. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, serum 25-OH-D3 seviyeleri ile VKİ arasında negatif korelasyon saptanmış, ayrıca yetersiz 25-OH-D3 seviyesine sahip olan PsA'lı hastalarda hastalık aktivasyonunun önemli derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (140). Simeon Grazio ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise; RA, PsA ve osteoartrit hastalarında serum 25-OH-D3 seviyeleri karşılaştırılmış, PsA hastalarının serum 25-OH-D3 seviyeleri RA ve osteoartrit hastalarına göre oldukça yüksek saptanmıştır. Ancak hastalık aktivasyonu ve 25-OH-D3 seviyeleri arasında ilişki gösterilememiştir (141).

Serum 25-OH-D3 seviyesinde düşüklük ile kronik kas iskelet sistemi ağrıları arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamış olup, bu konuda birçok çalışma mevcuttur. İngiltere'de yapılan bir çalışmada yaygın vücut ağrısı olan genç bayan hastalarda 25-OH-D3 düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (142). Plotnikoff GA ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise; yaygın non spesifik kas iskelet sistemi ağrısı olan hastalarda ciddi D vitamin yetersizliği saptanmıştır (143). Kronik ağrı tedavisinde D vitamininin yerini araştıran bir Cochrane derlemesinde, 4 çalışmadan yalnızca birinde faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (144).

Bizim çalışmamızda ise PsA'lı hastalarda ortalama 25-OH-D3 seviyesi 22, RA'lı hastalarda 19.45, kontrol grubunda ise 27.5 olarak saptandı. Her üç grubun da 25-OH-D3 seviyeleri düşük olmakla birlikte yapılan ikili karşılaştırma sonucu RA ve kontrol gruplarının D3 değerleri arasında fark olduğu görüldü. Kontrol grubunun 25-OH-D3 değerleri daha yüksek saptandı ($p=0.046$). PsA ile RA arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=1$), PsA ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamsız olarak fark saptandı ($p=0.363$). RA grubunda PD skoru ile 25-OH-D3 seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf bir korelasyon saptandı ($R_o=0.373$, $p=0.011$). PsA ve RA grubuna birlikte bakıldığında 25-OH-D3 ile DAS 28 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf bir korelasyon ($R_o=0.228$, $p=0.043$) ve PD ile 25-OH-D3 arasında

istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf bir korelasyon saptandı ($R_o=0.306$, $p=0.005$).

PsA grubunda PD ile 25-OH-D3 arasında istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf bir korelasyon ($R_o=0.194$, $p=0.256$) ve kontrol grubunda PD ile 25-OH-D3 değeri arasında istatistiksel olarak anlamsız pozitif zayıf bir korelasyon saptandı ($R_o= 0.102$, $p= 0.614$).

Bu bulgular ışığında kronik inflamatuvar artritlerle takip edilen hastalarda 25-OH-D3 seviyesi takibi ve uygun replasmanının yapılmasının hastalık aktivasyonun kontrolü ve ağrı tedavisi açısından önemli olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızın zayıf yönleri arasında hasta sayısının az olması ve PsA için daha spesifik bir hastalık aktivasyon ölçeğinin kullanılmaması sayılabilir. Ayrıca çalışmaya katılan hastaların büyük kısmında DAS28 skorunun orta derecede hastalık aktivasyonu ile uyumlu olması da sonuçları etkilemiş olabilir. Ayrıca kontrol grubunun sağlıklı bireyler olmaması, polikliniğe başvuran inflamatuvar eklem hastalığı olmayan hastalar arasından seçilmesi nedeniyle, nöropatik ağrı oranı 3 grupta da benzer olarak bulunmuştur. İleride yapılacak çalışmalarda sadece düşük hastalık aktivitesi ve remisyonundaki hastaların alınması nöropatik ağrı komponentinin daha iyi olarak değerlendirilmesini sağlayacaktır.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı; psöriatik artrit (PsA) ve romatoid artrit (RA) hastalarında nöropatik ağrı sıklığını saptamak ve bunun hastalık aktivasyonu, fonksiyonel kapasite ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya 48 PsA, 53 RA ve 34 inflamatuvar eklem hastalığı olmayan hastalar kontrol grubu olmak üzere toplam 135 hasta alındı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Hastalarda nöropatik ağrı Pain Detect Anketi, disabilite Health Assessment Questionnaire (HAQ), hastalık aktivitesi Disease Activity Score 28-Joint (DAS28), ağrı VAS skalası ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı PsA grubunda 52 yıl (21-79), RA grubunda 54 yıl (21- 83), kontrol grubunda ise 54 yıl (20-77) olarak bulundu. Yaş aralıklarında hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.922$). PsA grubunda ortalama hastalık süresi 5 yıl, RA grubunda ortalama süre 5 yıl, kontrol grubunda ise 3.5 yıldır. PsA, RA ve kontrol grubu hastaları arasında hastalık süresi açısından fark yoktu ($p=0.354$). Ortalama PD skorları karşılaştırıldığında PsA'lı hastalarda 13, RA'lı hastalarda 11, kontrol grubunda ise 14 olarak saptandı. PsA'lı, RA'lı hastalarda ve kontrol grubunda ortalama PD skorları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.24$). Çalışmaya katılan PsA, RA ve kontrol grupları arasında nöropatik ağrı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.601$). HAQ değerleri karşılaştırıldığında PsA'lı hastalarında ortalama skoru 0,65, RA hastalarında 0,8, kontrol grubunda ise 0.55 olarak saptandı. HAQ değerleri arasında PsA'lı, RA'lı hastalar ve kontrol grubunda istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.096$). DAS 28 değerleri karşılaştırıldığında PsA hastalarında ortalama değer 3.5, RA hastalarında 3.38 olarak saptandı. PsA'lı ve RA'lı hastalar arasında DAS28 değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.648$). PsA grubunda PD ile HAQ skoru arasında ($R_o= 0.460$, $p= 0.001$), PD ile VAS arasında ($R_o= 0.475$, $p= 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif zayıf korelasyon vardı. PD ile DAS 28 arasında ($R_o= 0.251$, $p= 0.096$) ise istatistiksel olarak anlamsız pozitif çok zayıf korelasyon vardı. RA grubunda PD ile HAQ skoru arasında ($R_o=0.525$, $p=0$), PD ile VAS

arasında ($R_o=0.588$, $p=0$), PD ile DAS 28 arasında ($R_o= 0.597$, $p= 0$) istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta derecede korelasyon vardı.

Sonuç: Çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığı PsA, RA ve inflamatuvar eklem hastalığı olmayan hastalarda benzer oranda saptandı. İnflamatuvar artritli hastaların nöropatik ağrı yönünden de değerlendirilmesi, tedavi açısından önemli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Nöropatik ağrı, Psöriatik artrit, Romatoid artrit



ABSTRACT

Objective:

The aim of this study is to detect neuropathic pain prevalence of patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis and explore its correlation with disease activity, functional capacity.

Methods:

There are 48 PsA patients, 53 RA patients and 38 patients with noninflammatory musculoskeletal disease involved in this study. Demographic data of patients and information about their disease (disease duration, the subtype of PsA, medications) were recorded to forms at their routine control at the outpatient clinic. Neuropathic pain analysis was made by Pain Detect (PD) Questionnaire, disease activity was measured with the DAS28 calculator for both PsA and RA patients, functional status was measured by Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Results:

Mean age was 52 (21-79) for PsA patients, 54 (21- 83) for RA patients and 54 (20-77) for control patients. There was no significant difference in age between three groups ($p=0.922$). Mean disease duration was 5 year for PsA and RA, 3.5 years for the control group. There was no difference in disease duration between groups ($p=0.354$). Mean PD score was 13 for PsA, 11 for RA and 14 for control patients but there was no statistically significant difference between the groups ($p=0.24$). Mean HAQ score was 0.65 for PsA, 0.8 for RA and 0.55 for control patients but there was no statistically significant difference between the groups ($p=0.096$). Mean DAS28 score was 3.5 for PsA, 3.38 for RA patients. There was no statistically significant difference between the groups ($p=0.648$). There was a statistically significant positively week correlation between PD score and HAQ score ($R=0.460$, $p=0.001$), as also between PD and VAS score for patients with PsA ($R=0.475$, $p=0.001$). There was a statistically significant positively moderate correlation between PD score and DAS28 score ($R=0.597$, $p=0$) as also between PD and HAQ score for patients with RA ($R=0.525$, $p=0$).

Conclusion:

Neuropathic pain prevalence was similar between the patients with PsA, RA, and noninflammatory musculoskeletal disease. It is important for treatment to evaluate patients with inflammatory arthritis also for neuropathic pain component existence.

Key Words: Psoriatic arthritis, Rheumatoid Arthritis, Neuropathic pain



KAYNAKLAR

- 1- Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
- 2- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P (2005). Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 64(Suppl 2): ii14–ii17
- 3- Gladman DD. Psoriatic Arthritis from Wright’s Era Until Today. *J Rheumatol* 2009;83;4-8
- 4- Alamanos,Y., Voulgari,P.V., and Drosos,A.A. 2006. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin.Arthritis Rheum.* 36:182-188.
- 5- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD. A new definition of neuropathic pain. *Pain.* 2011 Oct;152(10):2204-5. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017. Epub 2011 Jul 18.
- 6- Watkin LR, Maier SF: Beyond neurons: Evidence That Immune And Glial Cells Contribute To Pathological Pain States. *Physiol Rev* 2002; 82(4): 981-101176
- 7- P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, F. Salaffi Pain In Rheumatic Diseases: How Relevant Is It? *Reumatismo*, 2014; 66 (1): 1-3
- 8- Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 25:165-71
- 9- Clauw DJ, Witter J. Pain and rheumatology: thinking outside the joint [editorial]. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 321-4.
- 10- Ahmed S, Magan T, Vargas M Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res.* 2014 Oct 14;7:579-88. doi: 10.2147/JPR.S69011. eCollection 2014.

- 11-Wright V. Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. Am J Med 1959;27:454-62.
- 12- Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, Pirani CL, Zvaifler NJ. ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism(tentative). Arthritis Rheum 1964;7:93-7.
- 13- Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973;3:55-78.
- 14-Gladman DD. Creiteria for psoriatic arthritis. Baillieres Clin Rheumatol 1995;9:319.
- 15- Karaoğlu B, Gül O, Koca İ, Karabay Y. Psoriazis Vulgariste Psoriatik Artrit insidansı, hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular. Romatol Tıp Rehab 1992;3(3):10-
- 16- Alper S, Peker Ö, Avcı O ve ark. Psoriazis Vulgariste Psöriatik Artrit görülme sıklığı. Ege Fizik Tıp Reh Der 1997;3(2): 93-6.
- 17- Özel S, Tetik S, Ünal B, Koca I. Psöriazis Vulgariste Psöriatik Artrit görülme sıklığı. Ege Fiz Tıp Reh Der 1997;3(4):259- 61.
- 18- Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1986; 13:586.
- 19- Köseoğlu HK, Yücel EA. Psöriatik artrit. T Klin İmmünol Romatol 2004;4(1):44-53.
- 20- Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, et al. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. Ann Rheum Dis 2008; 67:1417.
- 21- Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2005; 17:406.
- 22-Gladman DD, Cheung C, Ng CM, Wade JA. HLA-C locus alleles in patients with psoriatic arthritis (PsA). Hum Immunol 1999; 60:259.

- 23- Eder L, Chandran V, Pellet F, et al. Human leucocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:50.
- 24- Prinz JC. Psoriasis vulgaris--a sterile antibacterial skin reaction mediated by cross-reactive T cells? An immunological view of the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:326.
- 25- Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:219.
- 26- McGonagle D, Ash Z, Dickie L, et al. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 Suppl 1:i71.
- 27- Szodoray P, Alex P, Chappell-Woodward CM, et al. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:417.
- 28- Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 2013; 19:822.
- 29- Tassiulas I, Duncan SR, Centola M, et al. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol* 1999; 60:479.
- 30- Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:1272.
- 31- McQueen FM, Skinner MA, Krissansen GW, et al. Natural killer cell function and expression of beta 7 integrin in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1994; 21:2266.
- 32- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111:821.

- 33- Beyer C, Schett G. Pharmacotherapy: concepts of pathogenesis and emerging treatments. Novel targets in bone and cartilage. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24:489.
- 34- Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, et al. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62:127.
- 35- Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis* 1971; 21:627.
- 36- Khan M, Schentag C, Gladman DD. Clinical and radiological changes during psoriatic arthritis disease progression. *J Rheumatol* 2003; 30:1022.
- 37- Kane D, Greaney T, Bresnihan B, et al. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J Rheumatol* 1999; 26:1746.
- 38- Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:188.
- 39- Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1999; 26:1752.
- 40- Cassell SE, Bieber JD, Rich P, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:123.
- 41- Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, et al. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:790.
- 42- Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:211.

- 43- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2665.
- 44- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1387.
- 45- Oliver Fitz Gerald, Philip J. Mease, Philip S. Helliwell and Vinod Chandran GRAPPA 2013 Annual Meeting, Rheumatology Updates: Psoriatic Arthritis The Journal of Rheumatology Volume 41, no. 6 <http://www.jrheum.org/content/41/6/1244>
- 46- Gladman DD, Helliwell P, Mease PJ, et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. *Arthritis Rheum* 2004; 50:
- 47- Kay L, Walker D. Therapy for psoriatic arthritis: sometimes a conflict for psoriasis. *Br J Rheumatol* 1998; 37:234.
- 48- Gladman DD, Tom BD, Mease PJ, Farewell VT. Informing response criteria for psoriatic arthritis (PsA). II: Further considerations and a proposal--the PsA joint activity index. *J Rheumatol* 2010; 37:2559.
- 49- Heiberg T, Kvien TK, Uhlig T, Finset A. Seven year changes in health status and priorities for improvement of health in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005 Feb;64(2):191-5.
- 50- Akar S, Birlik M, Gurler O, et al. The prevalence of Rheumatoid arthritis in an urban population of İzmir- Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 1998;37:729-32
- 51- Van der Helm-van Mil AH, Verpoort, K.N., Breedveld, F.C., Huizinga, T.W., Toes, R.E., and de Vries, R.R. 2006. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 54:1117-1121.

- 52- Astorga,G.P. and Williams,R.C., Jr. 1969. Altered reactivity in mixed lymphocyte culture of lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 12:547-554.
- 53- Gourraud,P.A., Dieude,P., Boyer,J.F., Nogueira,L., Cambon-Thomsen,A., Mazieres,B., Cornelis,F., Serre,G., Cantagrel,A., and Constantin,A. 2007. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for autoantibody production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.Ther.* 9:R27.
- 54- van der Helm-van Mil AH, Huizinga,T.W., Schreuder,G.M., Breedveld,F.C., de Vries,R.R., and Toes,R.E. 2005. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. *Arthritis Rheum.* 52:2637-2644.
- 55- Wesoly,J., van der Helm-van Mil AH, Toes,R.E., Chokkalingam,A.P., Carlton,V.E., Begovich,A.B., and Huizinga,T.W. 2005. Association of the PTPN22 C1858T single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis phenotypes in an inception cohort. *Arthritis Rheum.* 52:2948-2950.
- 56- Wellcome Trust Case Control Consortium. 2007. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447:661-678.
- 57- Cutolo M., Serio B., Villaggio B., et al: Androgens and estrogens modulate immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 131-42.
- 58- Kauffman SHE. Heat shock proteins: a link between rheumatoid srthritis and infection? *Curr Opin Rheumatol* 1990; 2:420.
- 59- Iain B. McInnes, F.R.C.P., Ph.D., and Georg Schett, M.D. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis *N Engl J Med* 2011; 365:2205-2219December 8, 2011DOI: 10.1056/NEJMra1004965

- 60- Nielen MMJ, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, et al. 2004 Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatism*. 50(2):380-6.
- 61- Uysal,H., Bockermann,R., Nandakumar,K.S., Sehnert,B., Bajtner,E., Engstrom,A., Serre,G., Burkhardt,H., Thunnissen,M.M., and Holmdahl,R. 2009. Structure and pathogenicity of antibodies specific for citrullinated collagen type II in experimental arthritis. *J Exp.Med*. 206:449-462.
- 62- Toh,M.L. and Miossec,P. 2007. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr.Opin.Rheumatol*. 19:284-288.
- 63- Furuzawa-Carballeda,J., Vargas-Rojas,M.I., and Cabral,A.R. 2007. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun.Rev*. 6:169-175.
- 64- Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, Bojin S, Biagini IM, Ryan P, et al. 2010 LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis & Rheumatism* 62(4):929-39.
- 65- He,B., Qiao,X., and Cerutti,A. 2004. CpG DNA induces IgG class switch DNA recombination by activating human B cells through an innate pathway that requires TLR9 and cooperates with IL-10. *J.Immunol*. 173:4479-4491
- 66- Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Reilly J, Kerr S, Leipe J, et al. 2010 Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium. *Journal of Immunology* 184(7):3336-40.
- 67- Kinne,R.W., Stuhlmuller,B., and Burmester,G.R. 2007. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Macrophages. *Arthritis Res.Ther*. 9:224.
- 68- Karouzakis,E., Neidhart,M., Gay,R.E., and Gay,S. 2006. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunol.Lett*. 106:8-13.

- 69- Poubelle,P.E., Chakravarti,A., Fernandes,M.J., Doiron,K., and Marceau,A.A. 2007. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. *Arthritis Res.Ther.* 9:R25.
- 70- Franklin E.C., Holman H.R., Muller-Eberhard H.J., and Kunkel H.G. 1957. An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis. *J.Exp.Med.* 105:425-438.
- 71- Schellekens,G.A., de Jong,B.A., van den Hoogen,F.H., van de Putte,L.B., and van Venrooij,W.J. 1998. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J.Clin.Invest* 101:273-281.
- 72- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358:903.
- 73- Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol* 2011; 38:983.
- 74-Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
- 75-Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis.Rev Bras Reumatol. 2010 Sep-Oct;50(5):481-3. English, Portuguese.
- 76- Felson, D.T., et al., *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials.* *Arthritis Rheum*, 2011. 63(3): p. 573-86.
- 77- Gaujoux-Viala, C., et al., Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(6): p. 1004-9

- 78- Felson, D.T., et al., American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*, 2011. 63(3): p. 573-86. hort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol* 2002;29(5):906-12.
- 79- Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., et al: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: pp. 1630-1635
- 80- Marcus DA. Neuropathic Pain. In: Marcus DA (ed). *Chronic Pain: A Primary Care Guide to Practical Management*. Humana Press Inc, New Jersey, 2005. p. 111-28.
- 81- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136(3),380–387(2008).
- 82- Watkins LR1, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev.* 2002 Oct;82(4):981-1011.
- 83- Serra J1. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1999;173:7-11; discussion 48-52.
- 84- Baron R1. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain.* 2000 Jun;16(2 Suppl):S12-20.
- 85- Attal N., Bouhassira D: Mechanism Of Pain In Periferla Neuropathy, *Acta Neurol Scand* 1999 Suppl 73: 12-24-
- 86- Black JA, Dib-Hajj S., Cummins TR Et Al: Sodium Channels As Thearpeutic Targest In Neuropatic Pain, *Neuropathic Pain: Pathophysiology And Treatment*, Hanson Pt, Fielsd HL.
- 87- Diamond J1, Holmes M, Coughlin M. Endogenous NGF and nerve impulses regulate the collateral sprouting of sensory axons in the skin of the adult rat. *J Neurosci.* 1992 Apr;12(4):1454-66.

- 88- Amir R1, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci*. 1996 Aug 1;16(15):4733-41.
- 89- Watkins LR1, Maier SF :Neuropathic pain :The immune connection, *Pain Clinical Updates* 2004 ; 12 (1):1-4
- 90- Claudia S. Schöfers M.: Mechanism Of Neuropathic Pain The Role Of Cytokines, *Drug Dis Today, Dis Mech* 2004;11(4):441-448
- 91- Watkins LR1, Milligan ED, Maier SF Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol*. 2003;521:1-21.
- 92-Watkins LR, Maier SF. Neuropathic Pain: The immune connection, *Pain Clinical Updates* 2004: XII (1):1-4
- 93- Baron R1. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*. 2000 Jun;16(2 Suppl):S12-20.
- 94 - Castro-Lopes JM1, Tavares I, Coimbra A. GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. *Brain Res*. 1993 Aug 27;620(2):287-91.
- 95- White DM1, Mansfield K. Vasoactive intestinal polypeptide and neuropeptide Y act indirectly to increase neurite outgrowth of dissociated dorsal root ganglion cells. *Neuroscience*. 1996 Aug;73(3):881-7.
- 96- Yucel A1, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain*. 2004 Oct;5(8):427-32.
- 97- Koc R1, Erdemoglu AK. Validity and reliability of the Turkish Self-administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) questionnaire. *Pain Med*. 2010 Jul;11(7):1107-14. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00837.x. Epub 2010 Apr 26.
- 98-Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and

development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29e36.

99- Unal Cevik I, Sarioglu Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain* 2010; 11: 1129-35.

100- Alkan H1, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med.* 2013 Dec;14(12):1933-43. doi: 10.1111/pme.12222. Epub 2013 Aug 7.

101- Nöropatik Ağrı Tanı Ve Tedavi Klavuzu , Nöropatik Ağrı Polatformu, Editör Prof.Dr.Ersin Tan 1. Baskı ,Istanbul 2013, Isbn:978-994-459-772-2 Sayfa :13-14

102- Rowbotham MC, Petersen KL. Zoster-associated pain and neuraldysfunction. *Pain* 2001; 93: 1–5.

103- Bruce B, Fries J: The Stanford health assessment questionnaire (HAQ): a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003; 30: 167-78

104- Schaible H-G, Ebersberger A, Von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:343–354.

105- Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(2):211.

106- Pollard LC, Ibrahim F, Choy EH, Scott DL. Pain thresholds in rheumatoid arthritis: the effect of tender point counts and disease duration. *J Rheumatol.* 2012;39(1):28–31.

107- Woolf C. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152:1–31..

- 108- Schweinhardt P, Kalk N, Wartolowska K, Chessell I, Wordsworth P, Tracey I. Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain. *Neuroimage*. 2008;40(2):759–766.
- 109- Rech J, Hess A, Finzel S, et al. Association of brain functional magnetic resonance activity with response to tumor necrosis factor inhibition in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):325–333.
- 110- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727–35.
- 111- van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998;41:1845–50.
- 112- Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996;39:2013–20.
- 113- Eberl G, Studnicka-Benke A, Hitzelhammer H, et al. Development of a disease activity index for the assessment of reactive arthritis (DAREA). *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:148–55.
- 114- Schoels M, Aletaha D, Funovits J, et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1441–7.
- 115 -Husic R, Gretler J, Felber A, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1529–36.
- 116- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8.

- 117- Fransen J, Antoni C, Mease PJ, et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1373–8.
- 118- Gladman DD, Mease PJ, Healy P, et al. Outcome measures in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1159–66.
- 119- Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227–36.
- 120- Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150–7.
- 121- National Audit Office. Services for People With Rheumatoid Arthritis; 2009. Available from: <http://www.nao.org.uk/wp-content/uploads/2009/07/0809823.pdf>. Accessed August 27, 2014.
- 122-Husted JA¹, Tom BD, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):840-9.
- 123- Gratacós J¹, Daudén E², Gómez-Reino J³, Moreno JC⁴, Casado MÁ⁵, Rodríguez-Valverde V⁶. Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain. *Reumatol Clin*. 2014 Jan-Feb;10(1):25-31. doi: 10.1016/j.reuma.2013.05.006. Epub 2013 Oct 5.
- 124-Husted JA¹, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001 Apr;45(2):151-8.

125- Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911e20.

126- Turkish Version of the pain DETECT Questionnaire in the Assessment of Neuropathic Pain: A Validity and Reliability Study Hakan Alkan, MD,* Fusun Ardic, MD,†Cagdas Erdogan, MD,‡ Fusun Sahin, MD,*Ayse Sarsan, MD,* and Guln Findikoglu, MD* *Pain Medicine* 2013; 14: 1933–1943 Wiley Periodicals, Inc.

127-Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1236–1242.

128-Gauffin J, Hankama T, Kautiainen H, Hannonen P, Haanpää M. Neuropathic pain and use of painDETECT in patients with fibromyalgia: a cohort study. *BMC Neurol*. 2013;13:21.

129- Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting Saqa Ahmed*Tejal Magan*Mario Vargas Abiola Harrison Nidhi Sofat *Journal of Pain Research*

130- National Audit Office. Services for People With Rheumatoid Arthritis; 2009. Available from: <http://www.nao.org.uk/wp-content/uploads/2009/07/0809823.pdf>. Accessed August 27, 2014.

131- Goldenberg DL, Clauw DJ, Fitzcharles M-A. New concepts in pain research and pain management of the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):319–334

132- Fransen J, Creemers MCW, Van Riel PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(10): 1252–1255.

- 133- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240–S252.
- 134- Verkleij SPJ, Hoekstra T, Rozendaal RM, et al. Defining discriminative pain trajectories in hip osteoarthritis over a 2-year time period. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1517–1523.
- 135- M. Hewison, An update on vitamin D and human immunity. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 76, 315–325 (2012)
- 136- Y. Arnsperger, H. Amital, Y. Shoenfeld, Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann. Rheum. Dis*. 66, 1137–1142 (2007)
- 137- P. Pludowski, M.F. Holick, S. Pilz, C.L. Wagner, B.W. Hollis, W.B. Grant et al., Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun. Rev*. 12, 976–989 (2013)
- 138- P. Szodoray, B. Nakken, J. Gaal, R. Jonsson, A. Szegedi, E. Zold et al., The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand. J. Immunol*. 68, 261–269 (2008)
- 139- G.G. Song, S.C. Bae, Y.H. Lee, Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin. Rheumatol*. 31, 1733–1739 (2012)
- 140- Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. Kincse G¹, Bhattoa PH², Herédi E³, Varga J⁴, Szegedi A³, Kéri J⁵, Gaál J^{1,5}. *J Dermatol*. 2015 Jul;42(7):679-84. doi: 10.1111/1346-8138.12876. Epub 2015 May 11.

141-Vitamin D Serum Level, Disease Activity and Functional Ability in Different Rheumatic Patients Simeon Grazio, MD, PhD, ĐurCica B. Nagli_c, MD, PhD, Branimir Ani_c, MD, PhD, Frane Grubi_si_c, MD, MSc, Dubravka Bobek, MD, MSc, Marija Bakula, MD, Hana S. Kavanagh, MD, Andrea T. Kuna, PhD and Selma Cvijeti_c, MD, PhD

142-Macfarlane GJ, Palmer B, Roy D, Afzal C, Silman AJ, O'Neill T. An excess of widespread pain among South Asians: are low levels of vitamin D implicated? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1217–9.

143- Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463–70.

144- Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007771.

EKLER

EK 1. Pain Detect Anketi

painDETECT®		AĞRI ANKETİ																							
Tarih:	Hasta:	Adı:	Soyadı:																						
Ağrınızı şimdi , şu anda nasıl değerlendirirsiniz?																									
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Yok</td> <td colspan="6">En fazla</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Yok					En fazla					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Yok					En fazla																				
Geçtiğimiz dört hafta boyunca en şiddetli ağrınız ne kadar şiddetli idi?																									
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Yok</td> <td colspan="6">En fazla</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Yok					En fazla					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Yok					En fazla																				
Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız ortalama ne kadar şiddetli idi?																									
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Yok</td> <td colspan="6">En fazla</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Yok					En fazla					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10															
Yok					En fazla																				
Ağrınızın seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:																									
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı</td> <td>☐</td> </tr> </table>					Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı	☐		Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı	☐		Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları	☐		Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı	☐										
	Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı	☐																							
	Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı	☐																							
	Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları	☐																							
	Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı	☐																							
Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz																									
Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu?																									
evet ☐ hayır ☐ Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çiziniz.																									
İşaretli alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırgan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?																									
Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐																									
Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektriklenme gibi)?																									
Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐																									
Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?																									
Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐																									
Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?																									
Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐																									
Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu?																									
Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐																									
İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?																									
Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐																									
Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırma gibi) ağrıyı tetikliyor mu?																									
Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐																									
(Doktor tarafından doldurulacaktır)																									
<table border="1"> <tr> <td>Hiç</td> <td>Çok hafif</td> <td>Hafif</td> <td>Orta derecede</td> <td>Şiddetli</td> <td>Çok şiddetli</td> </tr> <tr> <td>x 0 = 0</td> <td>x 1 =</td> <td>x 2 =</td> <td>x 3 =</td> <td>x 4 =</td> <td>x 5 =</td> </tr> </table>				Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli	x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =										
Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli																				
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =																				
Toplam puan																									
35 puan üzerinden																									

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920

© 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr. 1, 76139 Karlsruhe, Germany

PD-Q - Turkish - Final version

Tarih: _____ Hasta: Adı: _____ Soyadı: _____

Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:

Toplam puan

Ağrı seyrinin paterni ve yansıyan ağrı sorularının cevaplarına bağlı olarak aşağıdaki puanları ekleyiniz.
Ardından son skoru hesaplayınız:



Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı

0



Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı

-1

İşaretili ise veya



Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları

+1

İşaretili ise veya



Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı

+1

İşaretili ise



Yansıyan ağrı?

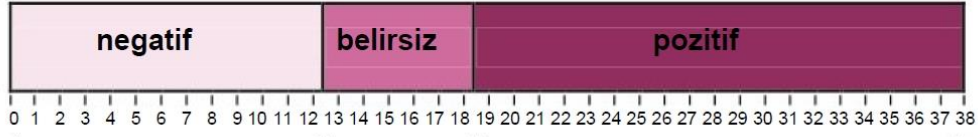
+2

Evet ise

Son puan

Tarama sonucu

Son puan



Nöropatik ağrı bileşeni
olası değil (< 15%)

Sonuç belirsiz,
ancak nöropatik ağrı
bileşeni bulunabilir

Nöropatik ağrı bileşeni olası (>90%)

**Bu ağrı anketi tıbbi tanının yerini alamaz.
Bu anket nöropatik ağrı komponentinin varlığını taramak amacıyla kullanılır.**

EK 2. HAQ Sağlık Değerlendirim Anketi (Health Assessment Questionnaire).

Aşağıdaki sorulara 4 seçenekten size en uygun olanı seçerek cevap veriniz.

Aşağıdakileri yapabilir misiniz

	Hiç Zorlanmadan 0	Biraz Zor 1	Çok Zor 2	Yapamıyorum 3
--	----------------------	----------------	--------------	------------------

GİYİNME/ GENEL BAKIM

1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek

dahil olmak üzere giyinmek

2-Saç yıkamak

OTURUP/ KALKMA

3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden
kalkma

4-Yatağa yatıp kalkmak

YEMEK YEME

5-Bıçakla et kesmek

6-Dolu bir bardağı ağza götürmek

7-Açılmamış karton bir süt kutusunu
açmak

YÜRÜYÜŞ

8-Düz yolda yürümek

9-Beş basamak çıkıp, inmek

HİJYEN

10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor
mu?

11-Banyo yapabiliyor mu?

12-Tuvalete gidebiliyor mu?

UZANMA

13-Başının üstündeki seviyede bulunan
bir

raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor
mu?

14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip,
alabiliyor mu?

KAVRAMA

15-Araba kapılarını açabiliyor mu?

16-daha önce açılmamış bir kavanoz

kapagını açabiliyor mu?

17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?

DİĞER AKTİVİTELER

18-Evin dışındaki işleri, örneğin

Alışveriş yapabiliyor mu?

19-Arabaya binip, inebiliyor mu?

20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?

Ufak tefek bahçe işleri gibi işler
yapabiliyor mu?

TOTAL = TOTAL / 20=

EK.3 DAS 28 EKLEM SKORU

Joint Scores

Tender:

Swollen:

To enter joint scores, I prefer to:

☒ Use Mannequin

☐ Type totals

Additional Measures

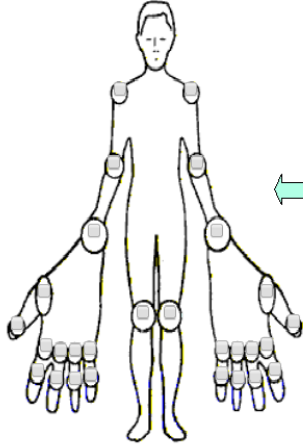
☒ ESR:
mm/hr

☐ CRP:
mg/l

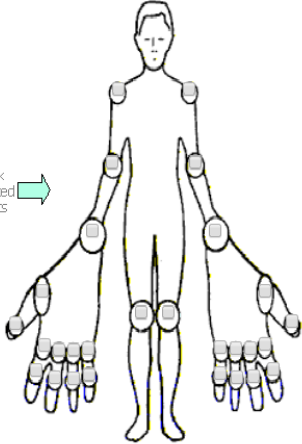
☒ Patient Global Health:
0 - Best Worst - 100

DAS28

Tender Joints



Swollen Joints



FORMULA: $DAS28(4) = 0.56 \cdot \sqrt{t28} + 0.28 \cdot \sqrt{sw28} + 0.70 \cdot \ln(ESR) + 0.014 \cdot GH$

<http://www.das-score.nl>

EK4. GÖRSEL ANALOG SKALA

