

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
Prof.Dr. Ayşegül Jale SARAÇ

ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİTTE
NÖROSENSORİAL İŞİTME KAYBI

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Ali GÜR

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehtap BOZKURT

DİYARBAKIR 2009

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ilim ve irfanından istifade ettiğim, yetişmemizde büyük emeği geçen Rektörümüz ve hocam sayın Prof. Dr. A. Jale SARAÇ'a sonsuz teşekkür ederim. Alçak gönüllülüğü, şevkat dolu sinesiyle nadide bir insan. Kendisini örnek alabildiysem ne mutlu bana.

Tez çalışma sürecimde ve asistanlık eğitimim süresince bilgi ve katkılarını esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Ali GÜR'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim değerli hocalarım Doç. DR. Remzi ÇEVİK ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Kemal NAS 'a sonsuz teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım dahiliye, nöroloji, ortopedi ve travmatoloji anabilim dallarının hocalarına teşekkür ederim.

Tezim süresince katkılarından dolayı KBB Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ramazan GÜN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlık aşamasında bana her konuda yardımcı olan değerli arkadaşım Uz. Dr. Zeynep DEMİRCAN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Onu tanıdığım günden beri hayatımın her aşamasında ve tez yapımım süresince desteğini benden esirgemeyen değerli eşim Yrd. Doç. Dr. Yaşar BOZKURT'a çok teşekkür ederim. Beni hayata bağlayan, evimizin neşe ve gürültü kaynağı olan kızımız Tuğçe Nida ve oğlumuz Zülküf Enes'e teşekkür ederim. Benim bugünlere gelmeme sebep olan ve yıllar önce aramazda ayrılmış olan anne ve babama minnettarım.

Dr. Mehtap BOZKURT

DİYARBAKIR-2009

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR SAYFASI)	ii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TÜRKÇE ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ROMATOİD ARTRİT (RA)	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Risk Faktörleri	2
2.1.3. Klinik Özellikleri	4
2.1.4. Tanı Kriterleri	6
2.1.5. Patofizyoloji	7
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	10
2.1.7. Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesi	11
2.1.8. Hastalığın Prognozu	13
2.1.9. Romatoid Artritin Tedavisi	14
2.1.9.1. Romatoid Artritte İlaç Tedavisi	15
2.1.9.2. Kaplıca Tedavisi	19
2.1.9.3. Cerrahi Tedavi	19
2.2. Ankilozan Spondilit	20
2.2.1. Epidemiyoloji	21
2.2.2. Klinik Özellikler	22
2.2.3. Tanı	25
2.2.3.1. Fizik Muayene	25
2.2.3.2. Laboratuvar Bulguları	26
2.2.3.3. Görüntüleme	27
2.2.4. Ayırıcı Tanı	28
2.2.5. Hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesi	29
2.2.6. Tedavi	29
2.3.	32
2.3.1. Kulak Anatomisi	32
2.3.2. İşitme Fizyolojisi	34
2.3.3. İşitmenin Değerlendirilmesi	34
3. MATERYAL VE METOD	39
3.1. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri	40
3.2. Hastalık Aktivasyon Kriterleri	41
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Dışkulak yolu, orta ve iç kulak.	32
Resim 2: İç kulakta mekanik enerjiyi elektrik enerjisine çeviren korti organı.	33
Resim 3: Kokleada sesin frekansına göre algılanış şeması.	34
Resim 4: Normal timpanogram eğrisi	35
Resim 5: OAE şematik uygulaması.	36
Resim 6: Normal ve yanıt alınamamış TOAE görüntüsü.	37
Şekil 1: Grupların işitme testleri bozuk çıkan hasta sayıları	47
Şekil 2: Grupların işitme kaybı tipi ve yüzdeleri	47
Şekil 3: Hasta gruplarının ve işitme kaybı olan hastaların ortalama hastalık süresi (OHS)	47
Şekil 4: OHS 10 yıldan uzun olan hastalarda işitme kaybı	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Grupların kişi sayı, yaşı ve cinsiyet özellikleri	42
Tablo 2: AS ve RA'lı hastaların klinik, labaratuar ve VAS skorlarının özellikleri	43
Tablo 3: Grupların kulak testlerinden geçen ve kalan hastaların sayı, kayıp tipi ve yüzdeleri	44
Tablo 4: AS ve RA'lı hastalar ile işitme testleri bozuk olan hastaların ortalama hastalık süreleri	44
Tablo 5: AS'li hastaların üveyit, HLA-B27 ve ortalama hastalık aktivasyon skorları	45
Tablo 6: RA'lı hastaların klinik özellikleri ve ortalama hastalık aktivasyon skorları	45
Tablo 7: RA ve AS'te işitme kaybı ile hastalı aktivasyon skorları ilişkisi	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RA: Romatoid artrit

AS: Ankilozan Spondilit

BASDAI: AS hastalık aktivasyon indeksi

BASMI: AS metroloji indeksi

BASFI: AS fonksiyonel indeksi

HAQS: Sağlık değerlendirme anketi

DAS28: RA hastalık aktivasyon skoru

RAQS: RA Sağlık değerlendirme anketi

NHP: Nottingham sağlık profili

İTİK: ileti tipi işitme kaybı

SNİK: sensörönöral tip işitme kaybı

OAE: Oto Akustik Emisyon

PTA: Saf ses odyometrisinde

SAR: Stapes Adele Refleksi

HLA: İnsan Lökosit Antijen

RF: romatoid faktör

MKF: metokarpofalangial

PİF: proksimal interfalangial

MTF: metotarsofalangial

AD: Aamalı Değil

DMARD: hastalığı modifiye edici ilaçlar

SS: Sjögren Sendromu

anti-CCP: siklik citrullinated peptit antikorları

VAS: visual analog ağrı skalası

NSAİİ: NONSTEROİD ANTI İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

TNF-A: Tumor nekrozis faktör-alfa

SpA: Spondiloartropatiler

ÖZET

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) ve Romatoid artrit (RA)'lı hastalarda işitme kaybı oranını, tipini ve mevcut kaybın kontrol grubuna göre farklı olup olmadığını araştırmak.

Materyal ve metot: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD polikliniğine başvuran 50 AS'li, 50 RA'lı hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Her üç gruba kulak burun boğaz fizik muayenesi, 250-8.000 Hz frekanslar arasında pür tone odyometreleri, stapes refleksleri ve Oto Akustik Emisyon (OAE) testi yapıldı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması AS'li hastalarda 32,20 (18-55), RA'lı hastalarda 36,88 (19-50) ve kontrol grubunda 35,58 (20-50) yıl idi. AS'te ortalama hastalık süresi 5,27 (0-22) iken RA'te 4,72 (0-21) yıl bulundu. AS'li hastaların 7'sinde (% 14), RA'lı hastaların 10'unda (% 20) ve kontrol grubundaki hastaların 3'ünde (% 8,8) işitme kaybı saptandı. En sık sensörinöral tip işitme kaybı (SNİK) bulundu. Bunların da dağılımı AS'li hastalarda % 10, RA'lı hastalarda % 14 ve kontrol grubundakilerde % 8,8 şeklinde idi. Hastalık süresi 10 yıldan fazla olan 7 RA'lı hastanın 6'sında (% 85.7) ve 7 AS'li hastanın 2'sinde (% 28.5) işitme kaybı vardı.

Sonuçlar: AS, RA ve kontrol grubu arasında işitme kaybı açısından anlamlı fark yoktur. RA'lı hastalarda daha fazla olmak üzere hastalık süresi uzadıkça işitme kaybı görülme oranı artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, romatoid artrit, hastalık süresi, işitme kaybı

SUMMARY

Aim: The aim of this study was to evaluate the rate of and the type of the hearing loss in patients with ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA); and to analyze whether these hearing loss rates were different from control group or not.

Materials and method: Fifty AS, 50 RA patients and 34 healthy controls presented to Dicle University Medical Faculty Physical Therapy and Rehabilitation Department outpatient clinic were enrolled to this study. All three groups underwent ear, nose and throat physical examination, pure tone audiometric test between 250-8.000 Hz frequencies; stapes reflexes test and auto acoustic emission (OAE) tests.

Results: The mean ages were 32,20 (18-55) years in AS cases, 36,88 (19-50) years in RA cases and 35,58 (20-50) years in control group. The mean disease duration were 5.27 (0-22) years in AS patients with and 4.72 (2-21) years in patients with RA. Hearing loss was detected in 7 (%14) of the AS patients, 10 (%20) of the RA patients and 3 (%8.8) of the control group. The sensorineural hearing loss was the most commonly detected hearing loss type. The distribution of this type of hearing loss was 10 % in AS, 14% in RA and 8.8% in control group. Hearing loss was present in 6 (85.7%) of the 7 RA patients and 2 (28.5%) of the 7 AS patients whose duration of the disease were more than 10 years.

Conclusion: There is no significant difference between AS, RA and control group with respect to hearing loss. Being more common in RA cases, the rate of hearing loss was increasing with the increase in duration of the diseases.

Key words: Ankylosing spondylitis, Rheumatoid arthritis, disease duration, hearing loss.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) çok sayıda sinovial eklemleri etkileyen, etiyojisi ve patogenezi henüz tam olarak belirlenememiş, kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Hastalık sinovyal eklemleri simetrik olarak etkileyerek kıkırdak ve kemik hasarına yol açar (1). Temporomandibuler eklem, larinks, servikal omurga ve odiovestibuler sistem, RA'nın baş boyun bölgesinde tutulum yerleri olabilir (2).

RA daha çok sinovyal olan diartrodial eklemleri tercih etmektedir. Orta kulak içinde birbiriyle arka arkaya eklemleşmiş işitme kemikcikleri olan malleus, stapes ve incus bulunmakta ve bu kemikcikler diartrodial tipte eklemlere sahip olup RA hastalığında etkilenebilmektedirler (3,4). RA'lı hastalarda hem nörosensoriyal tip (SNİK) hem de ileti tipi işitme kaybının olduğu bildirilmiş, SNİK'in daha sık olduğu (% 24-60) ve RA'nın iç kulağı etkilemesi ile meydana geldiği rapor edilmiştir (5-11). Aynı zamanda ileti tipi işitme kaybı da rapor edilmiş; fakat daha düşük oranda (% 0-13) olduğu gözlenmiştir (3,10,11). RA'da arterit ve nöropatiyle (8), otoimmün mekanizma ve tedavisinde kullanılan bazı ilaçların toksik etkisiyle de işitme bozukluğu olabilir. Bu ilaçlar, salisilat ve diğer NSAİİ, anti malarial ve tedavide kullanılan diğer bazı ilaçlardır (12-14). İşitme kaybı ile RA arasında ilişkinin olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (17).

Ankilozan spondilit (AS), aksiyel iskeleti tutulumu olan, periferik eklemler ve eklem dışı yapıları tutabilen, nedeni bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığa akut anterior üveitis, aort yetersizliği, kardiyak ileti bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, nörolojik tutulum veya renal (sekonder) amiloidozis gibi iskelet dışı bulgular da eşlik edebilir (15). Bazı yayınlarda AS ile odiovestibuler disfonksiyon arasındaki ilişki tarif edilmiştir (16-18). Bu ilişki RA'daki gibi arterit ve nöropatiyle, otoimmün mekanizmayla ve tedavisinde kullanılan bazı ilaçların toksik etkisiyle olabilir; fakat hangi tip işitme bozukluğunun AS'ye has olduğu tartışmalıdır. Bazı yazarlar orta kulaktaki tutulumla ileti tipi işitme kaybının oluştuğunu öne sürmüşler (19); fakat diğer bazı yazarlar iç kulak tutulumundan dolayı SNİK'nin meydana geldiğini iddia etmişler (16,17,19,20). AS'li hastalarda işitme kaybının normal kişilere göre anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (16,17). Bu çalışmamızda AS ve RA'lı hastalarda işitme kaybı oranını, tipini ve mevcut kaybın kontrol grubuna göre farklı olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT (RA)

Romatoid artrit çok sayıda sinovial eklemi etkileyen, etiyolojisi ve patogenezi henüz tam olarak belirlenememiş, kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Hastalık sinovial eklemleri simetrik etkileyerek kıkırdak ve kemik hasarına yol açar. Bazı hastalarda eklem dışı sistemik belirtiler de görülür. Erken dönemde eklem ağrıları, geç dönemde ise kemik hasarı ve eklem deformiteleri nedeniyle oluşan işgücü kayıpları hem etkilenen birey hem de toplum için önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır (21).

2.1.1. Epidemiyoloji

RA insidansı kuzey Avrupa ülkelerinde diğer batı ülkelerinden daha fazladır. Kuzey Avrupa ülkelerinde yıllık insidans 8.8-40/100 000 arasında değişmektedir (22-25).

Yıllık hastalık prevalansı Amerikan Pima ve Chippewa yerlilerinde en yüksek (sırasıyla % 5.3, % 6.8), Güney Avrupa ve Uzakdoğu ülkelerinde en düşüktür (% 0.17-0.5) (26-28).

Türkiye’de RA sıklığını araştıran çalışmaların sayısı oldukça azdır. 1968 yılında İstanbul’da yapılan bir çalışmada RA prevalansı % 0.22 bulunmuştur (29). Diğer çalışmalarda da RA prevalansı İzmir bölgesinde % 0.49 (30), Antalya bölgesinde % 0.38 olarak tespit edilmiştir (31).

2.1.2. Risk Faktörleri

RA etiyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir.

RA sıklığının etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermesi, aynı ailenin bireyleri arasında ve ikizlerde toplumdaki diğer bireylere göre daha sık görülmesi, hastalığın genetikle olan ilişkisini ortaya koymaktadır. Tek yumurta ikizlerinde % 12 - 30, çift yumurta ikizlerinde % 3.6 - 4 oranında her iki kardeşte de hastalık gelişmektedir; ayrıca, hastalık için yüksek riskli bölgelerden düşük riskli bölgelere göç eden bireylerin, hastalık geliştirme riskini gittikleri bölgelere taşıdıkları tespit edilmiştir. Bu bulgular, hastalıkta genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir (32,33).

İnsan Lökosit Antijen (HLA, human leukocyte antigen) bölgesi oldukça heterojen bir bölgedir ve birçok otoimmün hastalık ile bu bölgedeki değişiklikler arasında ilişki vardır. RA gelişimi ile HLA-DR4 arasında bir ilişki tanımlanmış; fakat daha sonraki çalışmalar HLA-DRB1 alleleri (HLA-DRB*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *1001, *1402) ile olan ilişkiyi ortaya koymuştur (34).

HLA-DR4 RA'lı hastaların % 70'inde bulunurken, kontrollerde bu oran % 30' dur. RA'e yatkınlık ve şiddet DR lokuslarının alfa zincirlerinin değişken bölgelerindeki 70'den 74'e kadar olan aminoasitlerle ilişkilidir (35).

Kortikotropin salgılatıcı hormon, östrojen sentetaz, interferon-gama, protein tirozin fosfataz ve TNF gibi bazı sitokinler ve peptidil argini transaminaz gibi bazı enzimleri kodlayan genlerdeki değişiklikler ile RA gelişimi arasında ilişkiler bulunmuştur (36). Hastalığın ortaya çıkabilmesi için genetik faktörlerin yanı sıra cinsiyet, diyet, sigara, kahve kullanımı, hormonal faktörler ve enfeksiyonlar gibi tetiği çeken çevresel faktörlerin de bulunması gerekmektedir. Hastalığın kadınlarda fazla görülmesi, özellikle gebelik süresince remisyona girmesi ve postpartum dönemde aktive olması, oral kontraseptiflerin yaygın olarak kullanıldığı yıllarda sıklığının azalması gibi gözlemler cinsiyetin ve hormonal faktörlerin etkisini göstermektedir (37).

Kortizol ve melatonin hormonlarının ritmik sekresyonlarındaki bozulmanın hastalığın etyolojisinde ve şiddetinde etkili olabileceğine gösteren bazı kanıtlar vardır (38).

Bir viral enfeksiyonu ya da aşığı takiben hastalığın ortaya çıkması mikroorganizmaların tetikleyici faktörler olabileceğini düşündürmektedir. Parvovirüs, Ebstein-Barr Virus ve Rubella gibi bazı viruslar etyolojide araştırılmasına rağmen bu virusların tek başına hastalığın gelişimine neden olduğunu gösteren herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Sigara ve kahve tüketimi ile romatoid faktör (RF) gelişimi arasında ilişki bulunmuş, sigara tüketiminin hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (39).

2.1.3. Klinik Özellikleri

Eklem Bulguları: Hastalıkta en sık görülen semptomlar periferik eklemlerde ağrı, şişlik ve sabah tutukludur. Hastalık tüm sinovial eklemleri etkileyebilmekle birlikte en çok etkilenen eklemler metokarpofalangial (MKF), proksimal

interfalangial (PİF), metotarsofalangial (MTF) ve el bilek eklemleridir. Diz, dirsek, ayak bilek ve kalça eklemleri etkilenen diğer eklemlerdir. Erken dönemde MKF ve PİF eklemlerinde genellikle simetrik olan fuziform şişlikler olur. Distal interfalangial (DİF) eklemler çok nadir etkilenir ve asla tek tutulum yeri değildir. El bileklerinde ağrı, hareket kısıtlılığı ile birlikte el üstündeki tendonlarda sinovit ve tenosinovitlere bağlı oluşan şişlikler görülebilir. El bileğinin fleksör tendonlardaki tenosinovitlere bağlı olarak median sinir sıkışması (Karpal tünel sendromu) sık görülen bir bulgudur. Geç dönemde PİF eklemlerdeki hiperfleksiyon ve DİF eklemlerdeki hiperekstensiyon nedeniyle oluşan düğme iliği (Boutonniere) deformiteleri ve MKF eklemlerin fleksiyonu, PİF eklemlerin ekstensiyonu ile birlikte DİF eklemlerin fleksiyonu nedeniyle oluşan kuğu boynu deformiteleri görülebilir. Bu dönemde, ligaman yapılarının zayıflaması ve stabilizasyon fonksiyonlarının kaybına bağlı olarak MKF eklemlerde ulnar deviasyon gelişir ve MKF eklemlerde subluksasyonlar görülebilir (40).

Dirseklerde sinovit ve efüzyon nedeniyle ağrı ve hareket kısıtlılığı gelişir. Olekranon bursiti sık görülen bir bulgudur. Dirseğin ekstensör yüzünde romatoid nodüller hastaların % 20-25'inde görülür (40). Diz eklemlerinin bilateral tutulumu sıktır, bazen ilk tutulan eklemler olabilir. Dizlerde hastalığın erken dönemlerinde efüzyon ve sinovial hipertrofi nedeniyle şişlik, suprapatellar sıvı artışı, ağrı ve fleksiyonda hareket kısıtlılığı görülebilir. Geç dönemde ise kas atrofileri, eklem aralığında simetrik daralma, ankiloz ve fleksiyon deformiteleri görülebilir. Kalça eklemlerinin tutulumu nadir değildir, yürüme güçlüğü ve rotasyonda ağrıya neden olur. Kalça eklemleri tedavide kullanılan steroidlere bağlı olarak gelişen osteonekroz nedeniyle de etkilenebilir. Hastalıkta trokanterik ve iliopsoas bursitleri sık görülür ve eklem tutulumu ile karışabilir (40).

Krikoaritenoid eklem ve temporomandibuler eklem tutulumları olabilir. Krikoaritenoid eklem tutulumu nedeniyle konuşma ve yutkunma sırasında dolgunluk, nadiren solunum güçlüğü, temporomandibuler eklem tutulumu nedeniyle eklemden hassasiyet ve ağzın açılmaması gelişir. RA'da vertebral eklemler ve sakroiliak eklem tutulumu çok çok nadirdir. Atlantoaksiyel eklem sinovial bir eklemdir ve en çok etkilenen vertebral eklemdir. Hareketle artan boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısına neden olur. Erozyon oluşumu ne ligaman yetersizlikleri sonucu gelişen

subluksasyonlar odontoid çıkıntının medulla spinalise bası yapmasına neden olabilir (40).

Birçok RA' lı hastada işitmede azalma sözkonusudur. Genel olarak bu durum salisilat toksisitesi olarak yorumlanır ve ilaç kesildiği zaman düzeleceği düşünülür. Öte yandan Copeman tarafından, salisilat almayan hastalarda iletim tipi işitme kaybı bildirilmiştir. RA' lı hastalarda kulağın küçük kemikleri arasındaki eklemlerde tutulum olup olmadığını anlamak için ölçümler kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Veriler % 38 oranında tutulum olduğunu göstermiştir. Kontrolleri sadece % 8' inde klinik olarak timpanik membranda karektiristik artmış gevşeklik paterni gözlenmiştir. Bu bulgular eroziv sinovitis nedeni ile küçük kemiklerin erozyonu ve kısılması ile uyumludur. Ankiloz yoktur.

Eklem Dışı Bulgular: Eklem dışı bulgular RA' lı hastaların yaklaşık % 40'ında görülür ve genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Bu hastalarda mortalite belirgin olarak artmıştır. Romatoid nodüller, dirsek ekstensör yüzü, el sırtı, saçlı derinin oksipital bölgesi ve aşıl tendonu gibi basınca daha fazla maruz kalan bölgelerde görülen cilt altı nodülleridir. Genellikle RF pozitif hastalarda görülür. Nodüller akciğer, kalp, larenks, sklera ve santral sinir sistemi gibi visseral organlarda da gelişebilir ve hastalığın şiddetinin azalması ile küçülebilirler (41).

Akciğer tutulumu parankim, plevral ve pulmoner arter tutulumu şeklinde olabilir. Plevral tutulum en çok görülen tutulumdur, tek ya da çift taraflı olabilir, otopsi serilerinde hastaların % 50'sinde görülür. Parankim tutulumu nodüller ya da interstitiel fibrosiz şeklindedir. İnterstitiel fibrosiz geç dönemde gelişen, sigara içen ve RF pozitif bireylerde daha fazla görülen bir bulgudur. Bazen metotreksatin yan etkisi olarak da gelişebilir (40).

Perikardit, en sık görülen kardiyak tutulumdur. Daha az sıklıkla myokard tutulumu ve ileti bozuklukları da gelişebilir.

Böbrek tutulumu nadirdir, genellikle mezengial glomerulonefrit ve amiloidoz gelişimi şeklindedir. RA'da böbrek ve karaciğer bozuklukları, hastalığın kendisinden daha çok tedavide kullanılan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ile hastalığı modifiye edici ilaçlara (DMARD) bağlıdır.

RA'da anemi, lökopeni ve trombositopeni/trombositoz görülebilir. Anemi, kronik hastalık anemisi, folik asit metabolizması etkilenimi, demir eksikliği ya da

gastrointestinal kanamalara bağı olarak gelişebilir. Lökopeni, hastalığa sıkça eşlik eden sekonder Sjögren Sendromu (sSS)'nın bir bulgusu olabileceği gibi Felty Sendromunun bir belirtisi de olabilir. Hastalıkta genellikle akut faz yanıtı olarak trombositoz görülür. Kullanılan ilaçların kemik iliğini suprese ettiği durumlarda ve Felty Sendromu varlığında trombositopeni görülür

Göz kuruluğu hastalarda en sık görülen göz bulgusudur. Episklerit, keratit, nadiren de üveit görülebilir. Katarakt, glokom ve retinopati riski kullanılan ilaçlar nedeniyle artmıştır. Santral sinir sistemi tutulumu amiloidoz, vaskülit ve romatoid nodüllere bağlıdır.

Romatoid vaskülit, küçük ve orta çaplı arterleri etkileyen, tırnak yataklarında kanamalar, parmak uçları ve bacaklarda ülserler, ciltte palpabl purpura, gastrointestinal sistem ve akciğerde kanamalara neden olan prognozu kötü olan bir komplikasyondur. Hastalığın başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkar ve RF pozitif, romatoid nodülleri olan erkek hastalarda daha sık görülür (40).

2.1.4. Tanı Kriterleri

RA'da tanı koydurucu tek bir laboratuvar testi yoktur. RF tanı kriterleri içine alınmış tek laboratuvar testidir. Spesifik laboratuvar testi olmaması nedeniyle hastalığın erken döneminde tanı konulması güçtür ve kesin tanının konulması gecikebilir. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından 1987 yılında klinik bulgular, radyolojik değişiklikler ve RF pozitifliğinin dikkate alındığı RA tanı kriterleri oluşturulmuştur (42).

Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) RA sınıflandırma kriterleri (1987):

- 1- Maksimal düzelmeden önce en az bir saat süren eklemlerdeki ve etrafındaki sabah sertliği.
- 2- Hekim tarafından fark edilen 3 veya daha fazla eklem bölgesinde yumuşak doku şişliği (artrit).
- 3- Proksimal interfaringiai (PIP), metakarpofalengial (MCP) veya el bileği eklemlerinde şişlik (artrit).
- 4- Simetrik artrit.
- 5- Romatoid nodüller.
- 6- Serumda RF'nin anormal miktarda olması.
- 7- El ve el bileği PA grafiğinde tipik değişiklikler.

RA tanısı için, 7 kriterden en az 4'ünün pozitif olması ve birden dörde kadar olan kriterlerin en az 6 hafta görülmesi gerekir.

2.1.5. Patofizyoloji

Sinovial doku enflamasyonu, RA'daki patofizyolojik değişikliklerin temelini oluşturur. Histolojik olarak yeni damar oluşumu, hücresel hiperplazi, doku ödemi ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu göze çarpar. Hastalığın ilk haftalarında doku ödemi ve fibrin depozitleri hakimdir. Kısa süre içinde sinovial hücrelerde hiperplazi gelişmeye başlar. Geç dönemde sinovial hipertrofi, pannus dokusu oluşumu ve kemik hasarı gelişir (43).

Antijen bağımlı T lenfosit aktivasyonu muhtemelen ilk patolojik olaydır. T lenfositlerin aktivasyonu, sinovial hücrelerin proliferasyonu, makrofaj ve fibroblastların sitokin ve proteaz sekresyonu ve B lenfositlerden otoantikor yapımı gibi birçok olayın tetiklenmesine neden olmaktadır. Hastalığın patogenezinde nötrofiller, fibroblastlar, sinovial hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi immun sistemin birçok hücresi rol almaktadır. Kompleman proteinleri, sitokinler ve metalloproteinazlar, hastalığın farklı evrelerinde rol alırlar ve kemik hasarının gelişmesine katkı sağlarlar (44).

T lenfositler: Makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler tarafından MHC II eşliğinde sunulan antijenin T hücre yüzeyindeki reseptörler (TCR) tarafından tanınması T hücre aktivasyonu için kritik bir aşamadır. RA ile majör histocompatibility complex (MCH)'in genleri arasındaki yakın ilişki bulunmuştur. Bu bulgu T lenfositlerin RA patogenezindeki rolünü işaret eden en önemli bulgulardan biridir. Antijen sunumu T hücrelerin aktivasyonu için gerekli olan ilk sinyaldir. Antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki CD80 (B7-1) ve CD86 (B7-2)'nin T hücre yüzeyindeki CD28'e bağlanması T hücre proliferasyonu ve differansiasyonu için ikinci sinyaldir. Antijen ile ikinci kez karşılaşma T lenfositlerinin klonal çoğalmasına ve sinoviuma göç etmesine neden olur. Bu dönemde birçok sitokin üretilir ve T lenfositler ile sinovial hücreler, makrofajlar ve B lenfositler arasında etkileşimleri olur. Genetik yatkınlık ve T lenfosit repetuarı ile ilişkili olan toleransın kaybolması otoimmun yanıt ile sonuçlanır. Eklemde ve enflamasyon bölgesindeki birçok hücre tarafından uyarılan T hücrelerinin

kendiliğinden inflamatuvar artrit neden olabileceği RA fare modellerinde gösterilmiştir (44).

RA'nın başlama ve ilerleme aşamalarında doğrudan hücre-hücre etkileşimleri ve sitokinler ile T lenfositler önemli rol oynarlar. Otoantikorların üretilmesinde, eklem inflamasyonun başlaması ve ilerlemesinde, kemik erozyonlarında T lenfositler oldukça etkindirler.

B lenfositler: RA hastalarının çoğunda RF ve siklik citrullinated peptit antikorları (anti-CCP) saptanabilmektedir. Bazı hastaların serumlarında otoantikor saptanamaz, fakat sinovial sıvılarında gizli ya da kompleks yapmış otoantikorlar bulunur. IgM ya da IgA yapısındaki bu antikorların oluşturduğu immun kompleksler kompleman aktivasyonuna sebep olabilir. RA'da klinik semptomların şiddeti sinovial sıvıda ve kemik iliğinde RF salgılayan hücrelerin düzeyi ile korelasyon göstermektedir (45).

Makrofajlar: Makrofajlar monositlerden farklılaşan ve dokularda bulunan hücrelerdir. Sinovial doku makrofajları RA sinovisitinin gelişiminde önemli hücrelerdir. Yüzeylerinde yüksek miktarda HLA-DR molekülü, adezyon molekülü ve kemokin reseptörü taşıyan ve T lenfositlere antijen sunumu yapabilen hücrelerdir. Bu yüzey molekülleri vasıtasıyla özellikle hücre-hücre etkileşimlerinde önemli rol oynarlar. Ayrıca, sitokin, büyüme faktörleri, polipeptit ve proteolitik hormonları, kompleman komponentleri gibi birçok inflamatuvar mediatörleri üretebilir ve angiogenesizi uyabilirler. Hastalıktaki kemik erozyonları ve osteoporoz gelişimde rol alan osteoklastlar da monosit ve makrofajlardan farklılaşan hücrelerdir. Sinovial dokuda makrofajlar iki bölgede bulunurlar: 1. Sinovial dokudaki Tip A (Makrofaj benzeri) sinovial hücreler, 2. sinovium içinde diffüz olarak yayılan interstitiel makrofajlar (46).

Sinovial hücreler: RA sinoviumunda diğer sinovial hücrelerden farklı olan aktive olmuş fibroblastlara benzeyen sinovial hücreler bulunur. Bu hücreler normal insanların ve osteoartritli hastaların sinovial hücrelerinden daha agresif olmakla birlikte fagositoz yapamazlar ve yüzeylerinde HLA-DR molekülü taşımazlar. Onların aktivasyonu adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Bu moleküllerin artması enflamasyonda rol alan hücrelerin sinoviumda hızla toplanmasına neden olabilir; ayrıca, kırık ve kemik hasarından sorumlu olan MMP ve diğer proteolitik

enzimlerin salınımını arttırabilirler. RA sinovial fibroblastları apoptosizi engellemek suretiyle T ve B lenfositlerin ömrünü uzatabilir. Ömrü uzamış T ve B lenfositler patolojik immun mekanizmaların uzun süre etkili kalmasına neden olmaktadırlar (44).

Kompleman sistemi ve immunkompleksler: RA'da RF gibi IgM ya da IgG yapısındaki otoantikorların oluşturdukları immunkompleksler kompleman sistemini hem klasik hem de alternatif yollardan aktive etmektedir; ayrıca, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin kompleman sistemini aktive edebildiği gösterilmiştir . Kompleman sisteminin RA'da etkin olduğunu gösteren önemli bulgular vardır; RA hastalarının serumlarında, sinovial sıvılarında ve sinovial dokularında fazla miktarlarda kompleman proteinlerinin metabolitleri ve immun kompleksler bulunur. Bunların düzeyi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir; sinovial dokudaki kompleman proteinleri ve onların reseptörlerinin sayısı artmıştır. C5a ve metabolitlerinin proinflamatuvar aktivitesi vardır, dokuda ödemi ve nötrofil infiltrasyonuna neden olur. C5a tarafından endotel ve nötrofiller arasındaki etkileşimin tetiklenmesi plazma proteinlerinin endotelden geçişini artırır ve ödeme neden olur. C3a, RA eklem sıvısında oldukça fazla miktarlarda bulunan bir diğer kompleman proteindir (47-49).

Sitokinler: TNF- α , IL-1, IL-8, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18, IL-4, IL-17, IFN- γ , granülosit-makrofaj kloni stimulan faktör (GM-CSF), makrofaj kloni stimulan faktör (M-CSF,) ve Fibroblast büyüme faktörü (FGF) romatoid sinoviumda tespit edilen en önemli sitokin ve büyüme faktörleridir. Makrofaj ve fibroblast benzeri sinovial hücreler tarafından üretilen bu sitokinler sinovial inflamasyonun genişlemesine katkıda bulunur. Sinovial makrofajlardan üretilen ve hastalığın patogenezinde rol oynayan en önemli proinflamatuvar sitokinler IL-1 ve TNF- α 'dır. Bu sitokinler fibroblast proliferasyonuna, IL-6, GM-CSF, IL-8 gibi diğer sitokinlerin salınmasına ve eklem hasarı ile sonuçlanan enzimlerin sentezinin uyarılmasına neden olur. Üretilen bu sitokinler makrofajların daha da aktive olmasına ve daha fazla sitokin salınımına neden olur. Makrofaj ve sinovial fibroblastlar arasındaki bu sitokin trafiği sinovial enflamasyonun kalıcı olması ile sonuçlanır. TNF- α , bu sitokinler arasında iletişimi sağlayan ana sitokindir; hem sinovial doku da hem de sinovial sıvıda bol miktarda bulunur. Sinovial dokuda bulunan sitokinler, sinovial dokuda transkripsiyon

faktörlerinin ekspresyonunu uyarır ve hücre içi uyarıcı yolları aktive ederler. NF-kB, Mitojen-aktivated proteinkinaz ve transkripsiyon faktör protein-1 sinovial inflamasyonun düzenlenmesinde önemli olan hücre içi sinyal yollarıdır (50).

Matriks Metalloproteinazlar (MMP): MMP'ler, normal ve patolojik dokuların yenilenmesinde rol alan çinkoya bağımlı hücre dışı proteolitik enzimlerdir. Sinovial hücrelerden proenzim olarak üretilirler ve hücre dışında aktive olurlar. Hastalığıdaki geri dönüşümsüz kıkırdak ve kemik hasarında önemli rol oynarlar. MMP-3 (Stromelysis), sinovial hücrelerden oldukça fazla eksprese edilir. MMP-3'ün sinovial sıvıdaki konsantrasyonu gelişen kıkırdak hasarı ile, serum seviyesindeki yükseklik hastalık aktivitesi ve inflamasyon parametreleri ile korelasyon gösterir (51).

MMP doku inhibitörleri, MMP'ların proteolitik aktivitelerini spesifik olarak inhibe eden proteinazlardır. RA'da MMP ve MMP doku inhibitörü seviyeleri arasındaki denge MMP yönünde bozulmaktadır. MMP'ler hem eklem sıvısında hem de serumda yükselmekte ve kollojen yıkımına neden olmaktadır. Hastalığın tedavisinde kullanılan metotreksat ve leflunamid MMP'lerin seviyesini azaltmaktadır. Bu etkinin doku hasarının engellenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (52).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

RA tanısındaki katkıları sınırlı olmasına karşın bazı laboratuvar testleri hastalık aktivitesinin izlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça önemlidir.

Hastaların % 70-80'inin serumunda saptanabilen RF tanı kriterleri içine alınan tek laboratuvar testidir. RF, immunglobulin G'nin Fc kısmına karşı oluşan çoğunlukla IgM yapısında daha az sıklıkla da IgG ve IgA yapısında olan bir otoantikordur. RF, tanının kullanılması yanı sıra hastalığın prognozunu belirlemede de yardımcıdır. RF pozitif olan hastalarda prognoz daha kötüdür, eklem dışı tutulumlar ve eklem hasarı daha fazladır. IgA yapısında RF pozitif olanlarda daha fazla kemik erozyonları gelişmektedir (53).

RA'da RF'den başka otoantikordarda tespit edilebilmektedir. Bunlar arasında antiperinükleer faktör (APF), antikeratin antikorları (AKA) ve antifillagrin antikorları sayılabilir. Bu otoantikorlar, içeriğinde aminoasit sitrulin içeren antijenik yapıları bağlarlar. Son yıllarda, RA'lı hastalarda siklik sitrulin içeren peptidlere karşı

oluşan anti-CCP (Anti-cyclic citrullinated peptide) antikorları saptanmıştır. Bu antikorların RA için duyarlılığı % 82, özgünlüğü % 98.5' tir. Anti-CCP antikorları, RA kliniği gelişmeden önce pozitifleştikleri için erken teşhiste, RA için özgün oldukları için ayırıcı tanıda, kötü prognozu gösterdikleri için agresif tedavi verilmesi gereken hastaların belirlenmesinde yardımcıdırlar (54).

Sistemik bir inflamasyon durumunda salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin etkisi ile karaciğerden sentezlenen proteinlere "akut faz proteinleri" denir. Bu proteinler herhangi bir patolojiye özgü değildir. Otoimmün, infeksiyon ve malign hastalıklarda serum seviyeleri yükselir. Klinik olarak RA düşünülen bir olguda akut faz proteinlerinin yüksek olması hastalığın tanısını kuvvetlendirir, RA tanısı ile takip edilmekte olan bir hastada akut faz proteinlerinin yüksek bulunması hastalık aktivitesini yansıtır.

Tanı konulması ve hastalık aktivitesinin belirlenmesine yardımcı olmamalarına rağmen tedavide kullanılan ilaçların olası yan etkilerinin takibi açısından hemogram, transaminaz değerleri, serum kreatinin düzeyi ve tam idrar incelemesi gibi testler sıkça kullanılır (53).

2.1.7. Hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumun değerlendirilmesi

RA'da hastalığın şiddetinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için hastalık aktivitesinin ölçülmesi gerekmektedir. Hastalık aktivitesini değerlendirebilmek için klinik ve laboratuvar bulgular birlikte değerlendirilir. Klinik olarak hassas ve şiş eklem sayısına bakılır. Laboratuvar olarak ESR ve/veya CRP gibi akut faz proteinlerinin serum seviyesindeki değişiklikler kullanılır. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) ve Avrupa Romatizma Savaş Derneği (EULAR) tarafından önerilen aktivite değerlendirme kriterleri mevcuttur.

EULAR tarafından 44 eklem değerlendirilmeye alındığı bir hastalık aktivite skoru (DAS= Disease Activity Score) geliştirilmiştir (55).

Bu skorlamada 0- 10 arasında bir sonuç elde edilir, sonucun <1.6 olması remisyon olarak kabul edilir. Günlük pratikte kullanım kolaylığı sağlaması amacıyla değerlendirilen eklem sayısı 28'e düşürülerek DAS28 skoru geliştirilmiştir. DAS28 skorlamasında 28 eklemdeki şişlik ve hassasiyet, ESR değeri ve hastanın genel sağlık değerlendirmesi veya ağrı değerlendirmesi dikkate alınır. DAS28'in <2.6 olması remisyon, 2.6-3.2 hafif, 3.2-5.1 orta, >5.1 olması yüksek aktivitede hastalık olarak

kabul edilir. Günlük klinik pratikte daha kullanışlı hale getirmek için DAS28 skoru modifiye edilerek kolaylaştırılmış hastalık aktivite indeksi (SDAI= Simplified Disease Activity Index) (56) ve klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI= Clinical Disease Activity Index) (57) geliştirilmiştir. Bu aktivite skorları komplike bazı matematiksel hesaplamalarla yapılmaktadır. DAS28, SDAI ve CDAI skorları hesaplama formülleri aşağıda verilmiştir.

$$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{HES} + 0.28 \times \sqrt{\$ES} + 0.70 \times \log ESR + 0.014 \times XGH (\text{Hasta Genel Değ})$$

$$SDAI = \$ES + HES + \text{Hasta Genel Sağ Değ}(\text{cm}) + \text{Doktor Genel Sağ Değ}(\text{cm}) + \text{CRP}(\text{mg/dl})$$

$$CDAI = \$ES + HES + \text{Hasta Genel Sağ Değ}(\text{cm}) + \text{Doktor Genel Sağ Değ}(\text{cm})$$

ACR tarafından önerilen hastalık aktivitesi değerlendirme ölçütleri ACR20, ACR50 ve ACR70 yanıtlarıdır. Şiş ve hassas eklem sayısına ek olarak hastanın genel sağlık değerlendirmesi, doktorun genel sağlık değerlendirmesi, VAS, sakatlık derecesi ve akut faz proteinleri dikkate alınır. Şiş ve hassas eklem sayısında % 20' den fazla düzelmeye ek olarak diğer 5 parametreden en az üçünde % 20' den fazla düzelme ACR % 20 kriterini karşılama olarak tanımlanır. ACR50 ve ACR70 için bu değerler sırası ile % 50 ve % 70 olarak kriter alınır (58).

Hastaların eklemlerinde olan ağrıyı değerlendirmek için visual analog ağrı skalası (VAS) kullanılır. On santimetrelik çizelgede "0" hiç ağrının olmaması, "10" en şiddetli ağrıya karşılık gelir. Hastanın ve doktorun genel hastalık değerlendirmesinde de aynı çizelgeden yararlanılır. "0" hastalık aktif değil, "10" hastalık çok aktif olarak kabul edilir.

Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi amacıyla farklı değerlendirme metodları kullanılabilir. Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) en sık kullanılan metoddur (59).

8 farklı kategorideki 20 soru ile hastanın giyinme ve kişisel bakım, yatma-kalkma, yürüme ve merdiven çıkma, yıkanma-tuvalet, yükseğe ve yere ulaşma, elle kavrama ve günlük aktivitelerini yaparken çektiği zorluklara göre "0" ile "3" arasında puan vererek değerlendirme yapılır. Günlük rutin kullanımda kullanımı kolaylaştırmak için modifiye HAQ anketleride geliştirilmiştir (60).

2.1.8. Hastalığın Prognozu

RA oldukça heterojen bir hastalık olup prognozunun önceden belirlenmesi oldukça güçtür. Hastaların yaklaşık % 30'unda ilk 1 yıl içinde, % 70 'inde ise ilk 3 yıl içinde kemik erozyonları gelişmektedir. Hastaların yaklaşık yarısı on yıl sonun da gelişen sakatlık nedeniyle işini kaybetmektedir. Tedavinin erken dönemde başlaması, kemik hasarının gelişimini engellemekte ve sakatlık gelişimini azaltmaktadır. Hastalığın tedavisinde daha çok semptomları kontrol altına almayı hedefleyen ‘step-up’ olarak adlandırılan çıkan basamaklı tedavi modeli günümüzde terkedilmiştir. Daha agresif tedavi yapılması ve remisyonun sağlanması hedeflenmektedir. Temel etkili ilaçları kombine ederek tedaviye başlamanın radyolojik hasar gelişimini engellediği gösterilmiştir (61,62).

Tedaviye hangi ilaçların kombinasyonu ile başlanması gerektiği ve bu ilaçların ideal dozlarının ne olduğu konusunda fikir birliği olmamakla birlikte hastalığın süresi, şiddeti ve kötü prognostik faktörleri de dikkate alınarak hasta bazında karar verilmesi önerilmektedir (63).

HLA-DRB1 ortak epitop varlığı, RF ve anti-CCP otoantikörlerinin yüksek titrede pozitif olması kötü prognoz ve şiddetli radyolojik hasar ile ilişkilidir. RF' ün IgM yapısında olması radyolojik hasar için oldukça yüksek risk getirmektedir; ayrıca, RF pozitif hastalarda eklem dışı bulgular daha fazla görülmektedir. Benzer şekilde anti-CCP antikorlarının eklem hasarı ile ilişkili olduğunun gösteren kanıtlar vardır. Sigara içimi, düşük sosyoekonomik ve kültürel düzey, kadın cinsiyet ve ileri yaş prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalığın erken döneminde şiş ve hassas eklem sayısının fazla olması ve akut faz proteinlerinin yüksek olması diğer kötü prognostik faktörlerdir. Radyolojik hasarın ilk bir yıl içinde gelişmesi hastalığın daha agresif seyirli olacağını göstermektedir. HAQ skorunu temel alan hastanın fonksiyonel durumunu yansıtan parametrelerin kötü olması olumsuz prognozla ilişkili bulunmuştur (63). Klinik, laboratuvar ve radyolojik bazı parametreleri kullanarak hastaların prognozunu belirlemede kullanılacak indeksler geliştirilmeye çalışılsa da günlük pratikte erken RA'nın prognozunu belirlememize yardımcı olabilecek bir prognoz modeli henüz yoktur (64).

2.1.9. ROMATOİD ARTRİTİN TEDAVİSİ

Romatoid artrit tedavisinde amaç; ağrı ve inflamasyonun azaltılması, eklem yapılarının ve sistemik tutulumun kontrol edilmesidir.

RA'nın etyolojisi tam bilinmediğinden patogeneze tam olarak açığa çıkarılmamıştır. Tedavide kullanılan ajanların pek çoğunun etki mekanizması tam bilinmemektedir ve tedavide büyük oranda ampirik kalmaktadır. Uygulanan çeşitli tedaviler, yakınmaları iyileştirmek ve eklem yapılarında ilerleyici hasarı önlemek umuduyla, inflamatuvar ya da immünolojik sürecin nonspesifik olarak baskılanmasına yöneliktir (65).

RA tedavisinin başarılı olabilmesi için hasta ve ailesinin eğitimi, tedavinin temelini oluşturur. Hastalarda fonksiyonel olduğu kadar psikososyal bozukluklara da rastlanmaktadır. RA'nın belirtilerini hafifletmede bir çok fizik tedavi yöntemi yardımcı olmaktadır.

Akut dönemde en yararlı olan durum eklemlerin fonksiyonel konumda istirahatıdır. İstirahat spilinti deformite oluşmasını engeller ve sinovyal iskemik nekroz ihtimalini azaltır. Akut dönemde statik izometrik egzersizler yaptırılır.

Artrit ve tenosivitte uygulanan soğuk enflamasyonu ve ağrıyı azaltır, hareket açıklılığını artırır. Tens gibi alçak frekanslı akımlar, ağrıyı ve aneljezik ilaçlara duyulan ihtiyacı azaltırlar.

Subakut dönemde aktif yardımcı egzersizlere başlanmalıdır. Hasta, fizyoterapistin yardımıyla tolere edebildiği açıklıkta eklemi hareket ettirir. Bu hareketler ödemi azaltır. Parafin banyoları, hot pack, hidroterapi, infraruj gibi yüzeysel ısıtıcılar egzersizlerin yapılmasını kolaylaştırır ve toleransı artırır.

Kronik dönem eklemlerde yıkım, deformiteler ve sakatlıkla karakterizedir. Eklem çevresinde atrofi ve zayıflık gözlenir. Bu dönemde zaman zaman alevlenmeler olabilir.

Aktif artrit olmadığı zamanlarda yüzeysel ve derin ısıtıcılar uygulanabilir. Kontraktürleri açmak ve hareket açıklılığını arttırmak için uygun germe egzersizleri en iyi tedavi şeklidir. Eklemlere aşırı yük getirmeyen hareketler tavsiye edilir.

2.1.9.1. ROMATOİD ARTRİTTE İLAÇ TEDAVİSİ

Tedavinin amacı ağrı ve inflamasyonu baskılamak, progresyonu ve deformite oluşumunu önlemektir. RA'da eklem harabiyeti esas olarak ilk iki yıl içinde ortaya

çıkmaktadır. Bu nedenle günümüzle ikinci basamak ilaçların erken dönemde başlanmasında görüş birliği vardır.

NON-STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR(NSAİİ)

NSAİİ'lar en sık kullanılan ve hem aneljezik, hem de antiinflamatuvar yararlar sağlayacak belki de RA'da en etkili yardımcı tedavi sınıfıdır. Bu ilaçların etki mekanizmaları, aynı zamanda GİS toksik etkilerinden de sorumludur. Yaşlı, steroid kullanan, peptik ülser öyküsü olanlar risk altındadır. Bunlarda tedaviye misoprostol eklenmesi uygun olacaktır. Genelde proksikam, ketoprofen ve endometazin, diklofenak, naproksen ve ibuprofene göre daha fazla GİS komplikasyonu riskine sahiptir. Diklofenak ve misoprostolün fiks kombinasyonu ile tedavide daha az endoskopik ülser olduğu bildirilmiştir (66).

NSAİİ

KARBOKSİLİK ASİTLER

1. Asetil Salisilik Asit

RA tedavisinde halen kullanılan bir ilaçtır. Özellikle enterik kaplı olanlarının GİS toksisitesi azdır.

2. Asetik Asitler;

a. Fenil asetik asit türevi

Diklofenak: Siklooksijenazi reverzibil olarak baskılar. Yarılanma ömrü 1,1 saattir. Sinovyal sıvı PGE₂ supresyonu alımından sonra 8- 12 saat sürer. Dozu 2- 3 x 25- 50 mg/ gün'dür. Diklofenakın potasyum tuzu sodyum tuzundan daha hızlı absorbe edildiğinden akut ağrıda önerilir (67).

b. İndol asetik asitler

İndometazin: Suppozituar veya oral yolla günde 100- 150 mg/ gün ile devam edilir. Frontal baş ağrısı yapabilir.

c. Piron karboksilik asitler

Etodolak: 2x 200- 400 mg/ gün kullanılır. Yarılanma ömrü 6 saattir.

3. Propionik Asit Türevleri

a. İbuprofen: Düşük dozda aneljezik etkisi vardır. Antiinflamatuvar etkisi 2100- 2400 mg/gün dozlarında belirgindir. Dozu 2- 3x 200- 800 mg/ gün' dür.

b. Naproksen: Yarı ömrü 12-15 saat olduğundan günde 2 doz alınması yeterlidir. Dozu 2- 3x 250-500 mg/ gün' dür.

c. Ketoprofen: Prostaglandin sentezi yanında lökotrien sentezini ve lökosit fonksiyonlarını da baskılar. Dozu 2- 3x 50 - 100 mg/ gün' dür.

4. ENOLİK ASİTLER

1. Pirazonlonlar : Kullanılmıyor

2. Oksikamlar

a. Piroksikam: Yarı ömrü 45 saattir. Siklooksijenaz yanında lipooksijenazı, nötrofil fonksiyonlarını, lizozomal enzimler, serbest oksijen radikallerini ve lenfosit fonksiyonlarını etkiler. Dozu 1x 20 mg. Renal yetmezlikte plazma seviyesi yükselmez.

b. Tenoksikam: Siklooksijenaz yanında lipooksijenazı da inhibe ederek lökotrienlerinde sentezini azaltır. Yarılanma ömrü 72 saattir. Dozu 1x 20 mg/ gün

GLUKOKORTİKOİDLER

Hastalığı modifiye eden ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça yararlıdır. DMARD'lar ile birlikte günde 10 mg den fazla olmamak koşuluyla minimal morbidite riskiyle beraber iyi tolere edilip etkili görünmektedir. Kortikosteroidler, mineral metabolizması ve kemik hücre fonksiyonlarına direk etki ederek formasyonu azaltıp kemik kaybını artırırlar. Kortikosteroidler dozu yavaş yavaş azaltarak kesilmelidir.

Kortikosteroidlere bağlı osteoporozu önlemede bifosfonatlar vertebralarda kemik kaybını önlemede kullanılır; ancak ilk olarak Ca-D vit denenmelidir.

Glukokortikoidlerin pulse tedavi şeklinde verilmesi, enflamatuvar sürecin hızlı kontrolünü sağlar. 200mg- 1gr dozlarda metilprednizolon art arda üç gün bolus şeklinde uygulanır. Bu tarz uygulama, bazen 3- 4 aya varan uzun süreli bir klinik yanıt sağlayabilir. Hipotalamik–pituitar aks üzerinde supressif etki yapmaz, kemik metabolizmasını etkilemez.

YAVAŞ ETKİLİ ANTİROMATİZMAL İLAÇLAR(DMARD)

Günümüzde en fazla reçete edilen DMARD metotreksat(MTX) dir. Sınıf olarak TNF - alfa inhibitörlerinin RA tedavisi için bugüne kadar elde olan en etkili tedaviler olduğu konusunda görüş birliği vardır. Çoğu olguda MTX, kombinasyon tedavisinin temel yapıtaşı olarak görev yapmaktadır. Üçlü tedavi olarak verilen MTX, Sulfasalazin (SSZ) ve hidrosiklorokin, tek başına MTX'e göre daha etkilidir (68).

Geçen bir kaç yıl içinde, biyolojik ajanların MTX gibi küçük molekülü ajanlar ile kombinasyonunun şiddetli ve uzun süreli hastalığı olanlarda çok etkili olduğu ve hastalığın radyoğrafik ilerlemesini yavaşlattığı kanıtlanmıştır (69,70).

Antimalaryal ilaçlar: Özellikle hafif hastalıkta kullanılırlar. Yan etkileri azdır. Yapılan çalışmalarda RA'da etkili olduğu kanıtlanmasına rağmen radyoğrafik ilerlemeyi durdurma yeteneği kuşkuludur. İlerleyici hastalığı olanlarda monoterapi olarak yetersizdir. Klorokin 250 mg/ gün, HCQ ise 400 mg/ gün dozunda kullanılır. 3 - 6 ay içinde etkisini gösterir. Yarılanma ömürleri 2 - 3 aydır ve vücuttan tamamen atılmaları 1 - 3 yıl sürebilir. Oral alınırlar, KC, dalak ve gözde birikirler. En önemli yan etkisi irreversibl toksik retinopatidir. 6 ayda bir göz muayenesi yapılmalıdır. Bulantı, kusma, baş ağrısı, konfüzyon, myopati, nöropati gibi yan etkileri vardır. Klorokin, HCQ'dan daha etkili görünmekle birlikte daha toksiktir.

Sulfasalazin: Salisilik asit ve sülfonamiddan sentezlenmiştir. Oral yolla 0,5 gr / gün ile başlanıp haftada bir 0,5 gr arttırılarak 2gr / gün'e kadar çıkarılır. 3 - 6 ay gibi bir sürede etkisi ortaya çıkmakta, genellikle ılımlı ve ileri dönem RA hastalarında tercih edilir.

Radyofik ilerlemeye etkisi HCQ'dan daha üstündür (71).

En sık yan etkisi dispepsi ve bulantı olup hepatik ve hematolojik yan etkileri nedeniyle, uzun süreli kullanımlarında bu yönden takibi gerekmektedir.

İlaç 6 aylık tedavi süresinde etkisiz ise kesilmelidir.

Metotreksat: Bir folik asit antogonisti olan metotreksat timidin sentezini ve sonuçta DNA sentezini bozar. Dozu 7,5 - 25 mg / gün'dür.

Klinik etkinliği 3 - 6 hafta sonra başlar. MTX klinik etkinliğine ek olarak tutulan eklemlerde yeni erozyonların ortaya çıkmasını geciktirir. MTX kombine kullanıldığında etkinliği artarken ve yan etkilerde artma görülmez.

MTX'in uzun süreli kullanımında toksit etkileri görülebilir. Akut pulmoner toksisite % 2 - 6 ortaya çıkmakta; fırsatçı enfeksiyonlar ve hipersensitivite pnömonileri görülebilmektedir.

Karaciğerde akut yetmezlik, hepatik fibrozis yapabilir. Pansitopeni nadir de olsa ortaya çıkabilir.

MTX kullanan hasta hamilelik düşünüyorsa hamilelikten 3 ay önceden MTX'ı bırakmalıdır. Bu durum erkekler için de aynıdır. Emziren kadınlarda kontrendikedir.

Leflunomid: Leflunomid, dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek pirimidin nükleotidlerinin (üridin ve sitidin) de novo sentezini baskılar. Lenfositlerde bu enzim çok düşük olduğundan lenfositlerin çoğalmaları engellenir. Leflunomid monoterapi olarak da etkindir ve RA'nın radyografik ilerlemesine yavaşlatır. Hamilelikte kontrendikedir. Yan etkileri en sık diare, alopesi, deri döküntüleri ve KC enzimlerinde yükselmedir.

MTX ile kombine kullanılabilir. Dozu 20 mg / gün'dür.

ALTIN TUZLARI, D- PENİSİLLAMİN VE AZATİOPİRİN

Günümüzde kullanılmamaktadır.

BİYOLOJİK AJANLAR

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-A) romatoid artritte inflamatuar/proliferatif süreçlerin işlevini yürütmek için çok sayıda potansiyeli olan bir sitokindir; yani bu faktörün RA'nın patogenezinde major bir sitokin olduğu düşünülmektedir.

TNF inhibitörleri RA tedavisinde kullanılan sınıf olarak en etkili ajanlardır.

Etanersept : Rekombinant teknoloji ile üretilmiş bir insan füzyon proteindir. RA'da kullanılmak üzere onaylanan ilk TNF-Alfa inhibitörüdür. Hücre dışı TNF-Alfa yı bağlar. Haftada 2 gün 25 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Yeni geliştirilen formda haftada bir 50 mg enjeksiyon şeklindedir. Tedavinin başlangıcından sonra iki hafta içinde etkinlik belirtileri gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesiyle birlikte etkinliği kaybolur.

İnfliksimab: İnsan ve fare kaynaklıdır. 3 - 10 mg/kg intravenöz infüzyon yolu ile verilir. Doz rejimi 0,2 ve 6. haftalarda, sonralarda ise 8 haftada bir infüzyonlar şeklinde 3 mg / kg dır. Yarar sağlamazsa doz aralığı kısaltılır. Beraberinde MTX verilmesiyle hem daha kalıcı yarar sağlar hem de daha az immünojenik özelliğe yol açar (72).

Çalışmalarda RA'nın radyografik ilerleme hızını yavaşlattığı gösterilmiştir.

Adalimumab: Tamamen insan kaynaklıdır. İki haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde verilir. Yetersiz yanıtta haftada bir verilir. MTX ile kombinasyonunda etkisi artar olmuştur. Doz iki haftada bir 40 mg veya haftada bir 20 mg.

Anakinra: Rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Monoterapi veya metotreksat ile kombine kullanılabilir. Major yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır.

Rituksimab: B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanarak B hücrelerinin tükenmesine yol açan monoklonal bir antikordur. Monoterapi veya metotreksat ile kombine kullanılabilir.

TNF alfa inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların çok az bir kısmında fırsatçı enfeksiyonlar gelişmiş, tüberkuloz yeniden aktive olmuştur. 6 yıllık tedavi deneyiminde maligniteye rastlanmamıştır.

Nadiren multipl skleroz, optik nörit ve demiyelinizasyon yapabilir. Genellikle reversibldir. Demiyelinizan hastalık öyküsü olan veya nörolojik bulguları olan hastalarda kullanılmamalıdır.

2.1.9.2. KAPLICA TEDAVİSİ

RA'nın akut döneminde kaplıca tedavisi kontrendikedir. Hastalığın subakut döneminde kaplıca kürü verilebilir. RA'lı hastalarda kaplıca kürü olarak tuzlu termal, akroterma, karbondioksit ve kükürtlü radyoaktif sular kullanılabilir.

2.1.9.3. CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahinin amacı, ağrıyı azaltmak ve fonksiyonları eski haline getirmektir. Sinovektomi, hasarı kısa bir süre için yavaşlatmasına rağmen sonucu değiştirmez.

Düzeltici cerrahi yöntemler:

- Subluksasyon için servikal füzyon.
- Artrodez
- Replasman artroplasti
- Eksizyon artroplasti

2.1.10. Romatoid Artrit Klinik Olarak Remisyon Kriterleri

Kesin RA'lı hastaların, birbirini takip eden en az iki ay boyunca aşağıdaki kriterlerden en az 5'inin bulunması gerekir.

1. Sabah sertliğinin 15 dakikadan az olması.
2. Yorgunluk olmaması.
3. Eklem ağrısının olmaması.
4. Eklemde hassasiyet ya da hareketle birlikte ağrının olmaması.
5. Eklemde veya tendom kılıflarında, yumuşak doku şişliğinin olmaması.

6. Eritrosit sedimantasyon hızının, kadınlarda 30 mm /saat ve erkeklerde 20 mm / saat'in altında olması (73).

2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan Spondilit (AS), aksiyel iskeletin en yaygın inflamatuvar bozukluğudur.

İnsan lökosit antijeni (HLA)-B27 ile ilişkili etyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle erken evrelerde sakroiliak eklemleri etkiler ve hastalığın daha geç evrelerinde aksiyel iskeleti tutabilir. Periferik eklem tutulumu da olabilir. Hastalığa akut anterior üveitis, aort yetersizliği, kardiyak ileti bozuklukları, akciğer üst loblarının fibrozisi, nörolojik tutulum veya renal (sekonder) amiloidozis gibi iskelet dışı bulgular da eşlik edebilir (74).

AS, Spondiloartropatiler (SpA) grubu içinde yer alır. SpA'lar birbirleriyle klinik özellikler ve genetik yatkınlık açısından ilişkili bir klinik sendrom grubunu içermektedir. En çok tanınan klinik alt tipleri arasında ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA) ve Enteropatik Artrit (EA) yer alır. SpA' lar arasında AS en yaygındır. Yakın tarihli bir çalışmada takip edilen 1379 SpA hasta arasında 842'si (% 61) AS hastası olup en fazla bulunan grup olarak görülmüş.(75) Ek olarak, bu farklı tanısal kategorilere tam uymayan; ancak ortak klinik özelliklerin bir kısmını paylaşan önemli sayıda hasta vardır. Bu alt tip undiferansiye spondiloartropati olarak adlandırılır, zaman içinde ankilozan spondilit gibi klasik bir paterne dönüşebilir veya uzun dönem takip boyunca undiferansiye olarak kalabilir (76).

SpA ailesinde alt tipleri birbirine bağlayan ve onları diğer bir ana kronik poliartrit nedeni olan RA'dan ayırmaya yarayan bazı ortak özellikler bulunmaktadır. SpA omurgaya ve özellikle sakroiliak eklemlere özel bir ilgisi bulunmaktadır. Kronik inflamasyon bölgelerinde yeni kemik oluşumuna ortak bir eğilim vardır ve bu eklem ankilozuna neden olmaktadır. Periferik artrit oluştuğunda, bu genellikle alt ekstremitelerde ve asimetriktir. Tendonların kemiklere tutunma bölgelerine ilgisi bulunmaktadır (entezis), bu nedenle entezit SpA'nın en özgün klinik özelliklerinden birisini oluşturmaktadır. Bu hedef organ tutulumunun temelinde biyomekanik faktörler, innervasyon, lokal damarlanma ve kemik iliği kaynaklı inflamatuvar

mediatörler olduğu düşünülmektedir; ancak bu ilişkinin mekanizması henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Neden ne olursa olsun entezis bölgesindeki ve subkondral kemikteki inflamasyon bu artritin karakteristik bir özelliğidir, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) bu inflamasyonun görüntüsü tanısal amaçlı olarak araştırmacıların kullanmasına yetecek ayırımı sağlayabilmektedir.

Oküler inflamasyona, özellikle akut anterior üveite olan yatkınlık tüm alt tiplerin ortak bir özelliğidir. Tüm alt tipler sınıf 1 insan lökosit antijeni (HLA) alleli B27 ile değişen derecelerde ilişkilidir.

AS tanısı klinik özelliklere dayalıdır. Hastalıkla ilgili başka bir hastalık yok ise “birincil” veya “idiopatik”, psöriazis veya kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili ise “ikincil” dir (74).

2.2.1. Epidemiyoloji

AS prevalansı HLA-B27 sıklığı ile yakın paralellik gösterir. Bu durum hastalık ile ilişkili B27 alt tipleri için geçerli iken, Endonezya nüfusu gibi AS ile ilişkisi olmayan bazı alt tiplerin oldukça sık görüldüğü popülasyonlar için geçerli değildir (77,78).

AS genel popülasyonun % 0,2’sinde, HLA- B27 pozitif popülasyonun % 2’sinde ve aile öyküsü olan B27 pozitif hastaların % 20’sinde ortaya çıkmaktadır(79).

Hastalık: 2,5 - 5:1 arasında değişen oranlarla erkeklerde daha sık görülmektedir.

AS’ nin kesin etyolojisi açık değildir. Hastalığın HLA-B27 alt tiplerinin tümü ile güçlü ilişkili olması hastalığın duyarlı bireylerde çevresel etmenlere karşı oluşan genetik olarak belirlenmiş immün bir yanıt sonucu oluştuğu görüşünü destekler (74). İnsanlarda 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan major doku uyumluluk kompleksi (MHC) insan genomunda yer alan en polimorfik bölgelerden biridir. Bu, özellikle komplekste sınıf I MHC genlerinin bir bölümünü oluşturan B bölgesi için geçerlidir. Bu bölgede olasılıkla 200’den farklı allel yer almaktadır ve B27 bunlardan biridir. Tüm HLA allellerinde olduğu gibi B bölgesi genlerinin baskın ifadesi bulunmaktadır, bu nedenle ‘B27 pozitif’ olan çoğu birey B bölgesi için heterozigottur ve daha az olan homozigot B27 durumu ile ilişkili klinik veya prognostik anlamlılık düşük gözükmemektedir.

HLA'nın SpA ile güçlü bir ilişki içinde olduğu açıktır. Ayrıca HLA-B27 prevalansı dünyada farklı ırk ve etnik kümelerde oldukça değişkendir. Avusturalya'da Aborjinlerde tamamen negatif iken Japonya'da popülasyonun %1 'inde, kuzey Avrupa ülkelerinde % 7 ve Batı Kanada'da yerli grupların bazılarında % 50 civarındadır.

Klinisyen için bu değişkenliğin pratik önemi vardır. Bir genin getirdiği göreceli risk normal popülasyondaki gen prevalansına karşı etkilenmiş bireylerdeki gen prevalansını yansıttığı için, SpA için rölatif risk, genin az görüldüğü bir popülasyonda (Japonya gibi) çok görüldüğü bir popülasyona oranla (İskandinav ülkeleri gibi) daha yüksektir. Kuzey Amerika'da beyazlarda genin prevalansı yaklaşık % 7'dir. Bu nedenle seçilmemiş bir hasta popülasyonunda kronik sırt ağrısının nedenini açıklamak için bu gen diagnostik bir marker olarak kullanıldığında % 7'lik bir yanlış pozitif oran olacaktır. Diğer taraftan AS'lı hastaların % 90'ı B27 pozitifdir, bu nedenle testin tanısal kullanımında % 10'luk bir yalancı negatif oran söz konusudur. Tamamen inflamatuvar karakterde kronik sırt ağrısı olan bir hastada pozitif B27'nin bu duruma eklenmesi sırt ağrısından AS'nin sorumlu olma ihtimalini oldukça güçlendirmektedir. Eklem dışı özelliklerin (örneğin üveit) bulunması bu olasılığı daha da artırır (74).

2.2.2. Klinik Özellikler

AS tipik olarak genç erişkinlik döneminde başlar; ancak semptomlar ergenlik çağında veya daha erken başlayabilir. Juvenil kronik poliartritli çocukların % 15'i juvenil ankilozan spondilit veya JAS olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bu çocuklar daha çok tarsal eklemleri tutan pauciartiküler bir patern ve sıklıkla minimal aksiyel şikayetlerle gelirler. Ergenlik döneminde radyografik sakroileit prevalansı giderek artmakta, yirmili yaşlara doğru hastaların önemli bir oranında sakroileit izlenmektedir. Yaş spektrumunun diğer ucunda, sakroileit ve oligoartrit ile başvurabilen az sayıda geç başlangıçlı AS hastası bulunmaktadır.

Klinik olarak çakışabilen durumlar olsa da aksiyel ve asimetrik alt ekstremitte tutulumu bu hastaları geç başlangıçlı RA hastalarından ayırmaya yarayabilir. AS'nin klasik prezentasyonu 3 aydan daha fazla süren bel ağrısı ve eşlik eden tipik egzersizle düzelen sabah tutukluğunu içermektedir.

AS Modifiye Newyork Kriterleri (1984):

1. Üç aydan beri süren egzersizle azalan istirahatle devam eden bel ağrısı.
2. Göğüs ekspansyonunun yaş ve cinsiyete göre normal sınırlarının altında olması.
3. Bel hareketlerinin üç planda (tüm yönlerde) kısıtlama göstermesi (schober testi).
4. Radyolojik olarak çift taraflı 2. ile 3. derece arasındaki sakroileit saptanması.
5. Radyolojik olarak tek taraflı 3. ile 4. derece arasında sakroileitis saptanması.

Modifiye Newyork kriterlerine göre klinik bulbulardan biri ile radyolojik bulgulardan birinin birlikte olması durumunda Anklozan Spondilit tanısı konulabilir.

AS şu kinik özellikleri ile diğer bazı hastalıklardan ayrılır.

1. Spinal ve sacroiliac tutulum.
2. Kalça ve omuz tutulumu.
3. Costovertebral, manubriosternal, sternoclavicular, ve costochondral inflamasyon.
4. Extraspinal enthesitis inflamasyonu.
5. Periferik artrit.
6. Diğer (eklem dışı) organ tutulumu.

Bel ağrısı genel popülasyonun % 80' ine kadar varan bölümünde ileri derecede sık görülen bir belirtidir. Bu nedenle AS' deki bel ağrısını mekanik bel ağrısından ayırmak gerekir. Ağrı önceleri derin gluteal bölgede künt karakterde hissedilir, lokalize edilmesi güçtür ve sinsi başlangıçlıdır. Uykudan uyandıran bel ağrısı, sıklıkla daha önceden yanlışlıkla popülasyonda en sık bel ağrısı nedeni olan disk hastalığına bağlı dejeneratif bel ağrısı tanısı alan inflamatuvar bel ağrısının bir ipucudur. Ağrı tipik olarak sakroiliak eklem bölgesindedir, hafif bir şekilde gluteal bölgeye yayılabilir veya yayılmayabilir. Özellikle geceleri olan toraks üzerinde veya servikal bölge ağrısı daha az görülmekle birlikte güçlü bir şekilde inflamatuvar bel ağrısını düşündürürler. Yorgunluk önemli bir semptomdur ve hastalarca çoğunlukla ifade edilir, çünkü tipik olarak genç erkek hastalar spor ve eğlence olarak yoğun bir efor içindedirler. İnflamasyon yeterince kontrol edilemezse, katılık giderek artar ve günün büyük bir bölümünde sürerek ilerleyici hareket ve esneklik kaybına neden olur(74).

Periferik oligoartrit AS'li hastaların % 30'una kadar çıkan oranlarda görülebilir. Tipik olarak alt ekstremiteleri daha fazla tutan asimetrik bir oligoartrittir. Öncesinde veya eş zamanlı olan tendinit (Aşil tendiniti gibi) veya topuk ağrısını

(plantar fasit gibi) sorgulamak gerekir; çünkü bunlar klinik resmin bir parçası olan enteziti gösterebilirler. Kalça tutulumu AS'nin seyrinde herhangi bir noktada ortaya çıkabilir ve bunu eklem harabiyeti takip edebilir. Kalça fleksiyon kontraktürü bu şekilde, genel de spinal tutulumla bağlanan ayakta durma ve yürüme sırasındaki öne eğikliği arttırabilir.

Eklem dışı bulgular

a. Akut anterior üveitis:

Tek taraflı üveit AS'nin en yaygın eklem dışı komplikasyonu olup hastaların % 25 - 40' ında görülür (80,81).

Akut reküren Tek taraflı anterior üveitli hastaların yaklaşık % 50'sinde spondiloartrit bulunmuştur. Göz rahatsızlığının aktivitesi ve şiddeti bu eklem hastalığı arasında korelasyon bulunamamıştır (82).

Üveit kendini genellikle görme keskinliğinde hafif bir bozulma ve fotofobi ile gösterir, buna göz ağrısı eşlik edebilir. Tipik olarak tek taraflı ve tekrarlayıcı tarzdadır. Erken bir evrede tedavi sağlanırsa atakların çoğu 4-8 hafta içinde sekelsiz bir şekilde iyileşir. Akut anterior üveitisi olan akrabaların AS için daha yüksek risk altındadır. Katarakt ve glokom oluşabilir. Bu, posterior yapışıklıklar, artmış göz içi basıncı ve kistoid makuler ödeme bağlı gelişir.

b. Nörolojik semptomlar:

Bu semptomlar spinal hastalığın birkaç komplikasyonu ile kord veya spinal sinir kompresyonu sonucu gelişir. Ankloze vertebralı hastalarda vertebral fraktür minimal travma (bazen korelasyon yok) ile oluşabilir. Bu hastaların yaşama insidansı % 4 - 18 arasındadır. En sık etkilenen yer C5 - C6 aralığıdır ve spinal kordun kompresyonu ile paraparezi veya tetraparezi gelişebilir (83,84).

Bundan başka atlantoaxial-axial subluksasyon ve Cauda equina sendromu gelişebilir.

c. Kardiyovasküler ve pulmoner hastalık:

Daha az görülen tutulum şekilleri arasında aort yetmezliği, kardiyak iletim defektleri ve pulmoner fibrozis yer alır (74).

d. Renal hastalık:

AS'li pek çok hastada analjezik nefropati dışında IgA nefropatisi ve sekonder amiloidozis bildirilmiştir (85,86).

Renal bulgular ortaya çıktığında çoğu kez artmış IgA düzeyi (% 93) ve renal bozukluk (% 27) vardır. Mikroskopik hematüri ve proteinüri hastaların % 35'inde oluşabilir ve bu bulguların daha sonra gelişen renal işlevlerde bozulmada önemli olup olmadığı açık değildir (87). Amiloidozis (sekonder tip) nadir bir komplikasyondur.

e. Osteopeni:

AS'nin erken evrelerinde bile izlenir (88). Kemik mineral dansitesi azalır.

Osteopeni ve osteoforoz vertebral kırıklara zemin hazırlayabilir. Klinik kontrollü bir çalışmada AS'li hastalarda klinik vertebral kırık ihtimali 3.26 bulunmuş (89).

Bu hastalığı olan hastalarda torakal omurların osteoporotik deformiteleri oluşur ve torakal disklerde kamalaşma ile birlikte omurganın fiske hiperkifoza önemli derecede katkıda bulunur (90).

f. bağırsak mukozal ülserasyon:

Çoğu zaman asemptomatik olan ileal ve kolonik mukozal ülserasyonlar endoskopi ile AS'li hastaların %50-60'ında tespit edilebilir(91).

AS'li hastaların %5-10'unda konkomitant inflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolitis veya crohn hastalığı) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olanların %4-10'unda konkomitant AS bulunur (92).

2.2.3. Tanı

2.2.3.1 Fizik Muayene

Omurganın muayenesi karakteristik olarak kısıtlanmış hareketi göstermektedir. Bu ilk başta bir ölçüde paraspinal kas spazmını yansıtsa da klinik seyrin daha geç aşamalarında zigapofizyel eklemlerin ankilozunu ve vertebral cisimlerin sindesmofit köprüleşmesini yansıtır. Öne fleksiyon kısıtlanmıştır ve öne eğilme sırasındaki parmak ucu-yer mesafesinin ölçülmesi ile takip edilebilir. Schöber testi beldeki mobilitayı ölçmek için kullanılır. Hasta dik dururken, beşinci lumbar vertebradan yukarı doğru 10 cm'lik mesafe işaretlenir. Maksimal öne fleksiyonda bu işaretler arası mesafe ölçülür. Normal spinal mobilita ile fleksiyonda bu mesafe 5 cm'lik bir artışla 15 cm olmalıdır. Eğer bu mesafe 15 cm'e ulaşmazsa, bu azalmış lomber spinal mobilitayı gösterir. Lateral fleksiyon da azalabilir ve spinal rotasyon ağrıya neden olabilir.

AS'nin erken evresinde çoğu kez göğüs ekspansiyonunda hafif ile orta derecede azalma saptanabilir. Torasik tutulum göğüs ekspansiyonunun ölçülmesi ile takip edilir. Normalde göğüs çapı maksimum inspirasyonda maksimum ekspirasyondakinden 5 cm daha fazla olmalıdır. Sinsi başlangıçlı kronik, inflamatuvar bel ağrısı olan genç kişilerde 5 cm'nin altına düşmesi güçlü bir biçimde AS'yi düşündürmelidir. Göğüs ekspansiyonu 4. İnterkostal aralık düzeyinden, kadınlarda göğüslerin hemen altından, güçlü maksimal ekspiryum sonrası maksimal inspiryumda ölçülmelidir.

Servikal mobilite oksiput-duvar mesafesi ile ölçülebilir. Bu ölçümde hasta topukları duvara değerken başının arkasını duvara değdirmeye çalışır. Sakroiliak eklemdaki inflamasyon doğrudan basınç veya FABERE, mennel ya da Gaenslen manevraları ile eklem çizgisindeki hassasiyet ile muayene edilir.

FABERE manevrasında hasta supin pozisyonda yatarken hekim kalçaya fleksiyon ve dış rotasyon yaptırır. Gaenslen manevrasında ise, hastanın bacağı muayene masasından aşağı doğru sarkarken hekim kalçaya ekstansiyon yaptırır. Her iki durumda da sakroiliak eklem gerilir ve eğer hastanın ağrıları sakroiliak kaynaklı ise bu sırada belde ağrı olur.

2.2.3.2 Laboratuvar Bulgular

Genelde rutin kan incelemeleri yardımcı olmaz. inflamatuvar bel ağrısının değerlendirilmesinde laboratuvar testler nispeten nonspesifiktir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein tipik olarak artmıştır; ancak düzeylerinin normal olması inflamatuvar bel ağrısını ekarte ettirmez ve tipik olarak artış oranı akut RA'da izlenenden daha düşüktür. Eğer hastalık uzun süreli ise kronik hastalık anemisi gelişebilir. Serum immünoglobulin A düzeyi artmış olabilir, ancak otoantikörlerin yokluğu dikkat çekicidir. HLA-B27 nadiren tanı için açıklayıcı bir faktördür, yalancı-pozitif ve yalancı-negatif oranlardan daha önce bahsedilmiştir. Karakteristik sırt ağrılarının varlığında, test makul bir duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

2.2.3.3 Görüntüleme

Hastalık tanısının doğrulanmasında radyografik değerlendirme önemlidir, ancak hastalığın erken döneminde sakroiliak eklemlerde hiçbir radyografik değişiklik

olmayabilir. Bu tür vakalarda yüksek şüphe varsa, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi (CT) veya MRI daha yüksek duyarlılıklarla tanıda yardımcı olabilir.

Sakroiliak eklem görüntüleri istenmelidir, çünkü eklem oblik olması rutin ön-arka pelvis radyografisi ile değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Klasik değişiklikler sakroiliak eklemlerdeki bilateral değişikliklerdir. Değişiklikler arasında eklem çizgisinde erozyonlar, yalancı genişleme, subkondral skleroz ve son olarak ankiloz yer alır.

Omurganın radyografileri, her ikisi de entezit bulgusu olan vertebral cisimlerin kareleşmesini (lumbar vertebranın normal ön konkavitesinin kaybolması) ve ‘parlak kenarlar’ı (vertebral cismin üst kenarında subkondral sklerozu gösterir) gösterebilir. Sonunda vertebra kenarlarının köprüleşmesini gösteren sindesmofitler gelişir ve tanı kesinleşir. Apofizel eklemlerin ankilozu sindesmofit oluşumu gerçekleşmeden ortaya çıkabileceği için, vertebranın lateral lumbosakral görüntülemesinde ön kenarı kadar arka eklemleri de değerlendirmek önemlidir. Sonunda değişiklikler, köprüleşen sindesmofitlerin bamboo görünümünü andırması nedeni ile adlandırılan ‘bamboo kamışı’ ile sonuçlanabilir. Artık osteoporozun AS’nin anlamlı bir özelliği olduğu kabul edilmiştir, bu olasılıkla hastalık ilerlemesi ile hem lokal inflamasyonu hem de vertebralara anormal biyomekanik yüklenmeyi yansıtmaktadır.

Konvansiyonel düz pelvik radyografi günümüzde inflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda sakroiliak eklemlerin değerlendirilmesi için ilk gereçtir; ancak bu tekniğin sakroiliak inflamasyonun erken evresinde duyarlılığı yoktur. Böyle olgularda dinamik MRG sakroiliitisin erken evrelerini gösterebilir (93,94).

Erozyonlar ve ankiloz gibi kemik değişikliklerini saptamakta BT’nin genellikle MRG’ye üstün olduğu kabul edilir, ancak kırıkdağın görüntülenmesinde MRG daha iyidir ve dinamik ölçümlere olanak sağlar (93,95).

Sakroiliak eklem rutin değerlendirilmesinde BT kesinlikle gerekli değildir. BT ile tarama spinal kırıklar, spinal stenoz veya tekal divertiküllerin tanısında yararlı olabilir; ayrıca kauda ekuina sendromu ile ilişkili araknoid divertiküllerin görsel hale getirilmesinde yardımcı olmuştur (96).

2.2.4 Ayırıcı Tanı

AS'nin klinik bulguları genellikle geç adölesan veya erken erişkinlik döneminde, nadiren 40 yaşından sonra başlar. AS tanısı başlıca dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye dayalıdır. Öyküde iki özellik çok önemlidir:

- 1- İnflamatuvar bel ağrısı ve tutukluğun olması,
- 2- Aile öyküsünün AS olması.

Bel ağrısı genel popülasyonda çok fazla görülür ve sıklıkla inflamatuvar olmayan, nonspesifik nedenlere bağlıdır. Buna karşın, AS'deki bel ağrısının tipik inflamatuvar özellikleri vardır. İnflamatuvar bel ağrısının özelliği:

- a. Başlangıcın 40 yaşın altında olması
- b. Sinsi başlangıç
- c. En az 3ay sürmesi
- d. Sabah tutukluğu
- e. Egzersiz ile düzelmesi.

Yukardaki inflamatuvar spinal ağrı maddelerinden en az dördünün varlığında inflamatuvar bel ağrısının duyarlılığı % 95 ve özgüllüğü % 85 olarak bildirilmiştir (74).

Kesin AS tanısı genellikle iki yanlı sakroiliitisin radyografik kanıtı ile konulabilir.

Ayırıcı tanılar arasında diğer SpA'lar, osteitis kondensans ilei, diffüz idiopatik iskelet hiperostozu, sinovit- akne- püstüloz- hiperostoz- osteomyelit (SAPHO) sendromu ve bazı indüklenen hiperostoz durumları (vitamin A intoksikasyonu, fluoroz) yer alır. Dejeneratif disk hastalığında yeni kemik oluşumu izlenir; ancak bulking, osteofitlerin büyük ve horizontal görünümü sindesmofitlerden kolayca ayırt edilir ve disk aralığının daralması AS'in bir özelliği değildir.

AS'nin klinik gidişi ve hastalığın şiddeti oldukça değişkendir. Erken evrelerde inflamatuvar sırt ağrısı ve katılık ağır basarken zamanla kronik ağrı ve deformiteler gelişebilir. Hastalığın erken ve geç fazların her ikisinde de hayat kalitesinde iş kayıplarının önemli bir etkisi vardır. Bamboo kamışı görünümünün tam olarak gelişmesi hastaların sadece belli bir kısmında olmaktadır; ancak hastalığın prognostik gidişini anlamaya yardımcı olabilecek şu anda çok az değişken bulunmaktadır. Yeni refrakter spinal ağrı gelişen AS hastalarında intervertebral fraktür akılda tutulmalıdır ve minimal travma sonrası oluşabilir.

Ek olarak izlenen geç dönem komplikasyonlar arasında cauda ekuina sendromu, osteoporotik kompresyon kırıkları, spondilodiskit ve restriktif akciğer hastalığı yer alır.

2.2.5 Hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesi

Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivasyon kriteri olarak BASDAI kullanıldı. Hastaya aşağıdaki sorular sorularak sıfırla on arasında bir değer vermesi istenir.

1. Geçen hafta içinde genel toplam yorgunluk düzeyi
2. Geçen hafta içinde AS' ye bağlı boyun, bel ya da kalça ağrısı genel düzeyi
3. Geçen hafta içinde boyun, bel ya da kalçalar dışındaki eklemlerde ağrı-şişlik genel düzeyi
4. Geçen hafta içinde dokunma ya da basmakla duyarlı herhangi bir bölgede genel rahatsızlık
5. Geçen hafta içinde uyunma zamanından itibaren sabah tutukluğu genel düzeyi
6. Uyunma zamanından itibaren (120 dakikaya kadar) sabah tutukluğu süre ve şiddeti

$$\text{BASDAI} = [(5+6)/2 + 1+2+3+4] / 5.$$

BASDAI değeri 4 ve üzerindeki hastalar aktif olarak kabul edildi.

2.2.6. Tedavi

Çoğu hasta için AS, iyi bir işlevsel prognozu olan nisbeten hafif bir hastalıktır. Çoğu hastada, akut anterior uveitis dışında önemli iskelet dışı bulgu gelişmez. Bu göz hastalığı genellikle inflamasyonu azaltmak için kortikosteroidler içeren göz damlaları ve atropin benzeri ilaçlarla iyi tedavi edilir.

AS tedavisinde amaç ağrı, tutukluk, yorgunluğu gidermek ve düzgün postürü korumak, fiziksel ve psikososyal işlevselliği iyi düzeyde tutmaktır. Elimizde henüz anlamlı derecede spinal hastalık seyrini etkilediği ve özellikle ossifikasyon sürecini geciktirdiği gösterilmiş bir ilaç yoktur. Egzersiz tedavinin ana bölümünü oluşturur. Bunlara tercihen sıcak bir duş veya banyo sonrası başlanmalıdır. Yüzme çok uygun bir spordur. Omurgada füzyon veya osteoporoz gelişmiş ise, kırığa duyarlı olduğundan hasta yoğun enerji ve temas sporlarından kaçınmalıdır.

Özellikle AS'li hastalardan oluşan gruplara egzersizler biçiminde uygulanan fizyoterapinin, en azından kısa dönemde (1 yıla kadar) etkinliği ile ilgili bugün

yeterince delil vardır. Uzun dönem etkinlik için elde henüz bilimsel kanıt yoktur (97,98).

İlaç tedavisi

İlaç tedavisi ağrı kesiciler, nonsteroidal antiinflatuar (NSAİİ) ilaçlar, sulfasalazine, methotrexate, veya anti-TNF ajanlardan oluşur. Sistemik kortikosteroidler minimal etkiye sahiptir; fakat intraartiküler kullanımı bazı hastalarda yararlı olabilir.

a. Ağrı kesiciler: Temini kolay ve yan etkileri minimaldir. Aktif AS'de az etkiye sahiptirler.

b. NSAİİ: AS'li hastaların % 70 - 80'i şikayetlerinin NSAİİ'lerle geçtiğini ve fayda gördüklerini raporlamışlar (99).

Komorbidite nedeni ile kontrendikasyon olmadığı sürece NSAİİ'ler AS'nin tedavisinde tüm hastalarda ilk tedavi seçeneğidir. Başlarda indometazin en etkili ilaç olduğu daha sonraki çoklu çalışmalarda ise tüm NSAİİ'lerin AS tedavisinde etkili olduğu görülmüş (100,101). NSAİİ kullanımında maksimum doz genelde gereklidir. İlacın etkinliğine karar vermek için en az iki hafta maksimum dozu düzenli olarak kullanmak gerekir.

c. Sulfasalazine: 1984'ten bu yana AS'de kullanılmaktadır. Yapılan bir meta-analiz 3 klinik değişken (sabah tutukluğu süresi, sabah tutukluğu şiddeti ve ağrı şiddeti) ve bir labaratuvar değişken (IgG düzeyi) için sulfasalazinin plaseboya üstün olduğunu göstermiştir (102).

2006 yılında yapılan bir meta-analizde 11 randomize klinik bir çalışmada sulfasalazinin spinal sertliği azaltmada ve ESR değerini düşürmede plasebodan önemli derecede üstün bulunmuş (103).

Buna karşı, alt grup analizi en iyi yanıtın (periferik) poliartritli hastalarda, diğer bir değişle periferik eklem tutulumu olan AS'li hastalar da dahil olmak olmak üzere en çok psöriatik artriti olanlarda alındığını göstermiştir.

AS'de sulfasalazin kullanımının altında yatan mantık, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve SpA'lar arasındaki ortak ilişki yanında, spondiloartropatisi olan hastaların ileiumunda inflamatuvar lezyonların tanımlanmış olmasıdır.

d. Methotrexate: Bazı datalar MTX'in bazı AS'li hastalarda etkili olduğunu belirtip önermişler (104,105).

Bununla beraber 2006'da bir meta-analizde AS'nin tedavisinde MTX'in yararının olmadığını belirtmişler (106).

Bugün için, MTX'in AS'de işe yaradığına dair ikna edici bir kanıt yoktur.

e. Tümör nekroz faktör alpha antagonistleri — Anti-TNF-alfa ajanlar çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda AS'nin tedavisinde kullanıldığı kanıtlanmıştır. Eş zamanlı MTX gibi immünomodülatör kullanımına gerek yoktur ve kullanımı ek bir fayda sağlamaz, fakat yan etki ve maliyeti artırır (107).

Genel etkileri: 2007 yılında yapılan bir meta-analizde eldeki üç Anti-TNF-alfa ajanın (adalimumab, etanercept ve infliximab) da AS'nin tedavisinde benzer etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (108).

İlaça cevap tipik olarak hızlıdır. Uzun dönem anti-TNF alfa tedavisinin etkisi belli değildir; fakat iki yıl süren bir çalışmada başlangıç cevabının iki yıl boyunca devam ettiği gösterilmiştir (109).

Anti-TNF alfa kullanımı aynı zamanda tekrarlayan üveit sıklığını azaltabilir (110). Anti-TNF alfa ajanlarından birinden fayda görmeyen veya tolere edemeyen hasta diğer bir ajandan fayda görebilir (111).

NSAİİ ve DMARD tedavisine rağmen aktif periferik artriti devam eden veya orta ve şiddetli spinal rahatsızlığı süren, kesin klinik tanısı konulmuş ve radyolojik değişikliği olmayan AS hastalarında önerilmiştir.

Bazı çalışmalarda TNF alfa ajanlarının kullanımının kemik dansitesini iyileştirebileceğini öne sürülmüştür (112).

Genç yaş, kısa hastalık süresi, iyi BASFI skoru, yüksek ESR ve CRP düzeyi ve HLA B27 varlığında TNF alfa ajanlarına cevap daha iyi beklenmektedir (113,114). Hastalık süresi 10 yılın altında olan, 11-20 yıl ve 20 yıldan fazla olanlarda bu ajanlara iyi cevap sırasıyla % 73, % 58 ve % 31 olarak bulunmuştur.

Genel yan etkileri:

Bu ajanların kullanımında latent TBC reaktivasyon riski artabilir. Demyelizan hastalıkların gelişmesine veya alevlenmesine sebep olabilir.

AS tedavisinde infliksimab kullanıldığında palmoplantar püstulozis gelişebilir. Aynı çalışmaya alınan 107 hastanın 3'ünde retrofaringial apse not edilmiş ve yıllık insidans 100 hastada 1.6 olarak rapor edilmiştir (115).

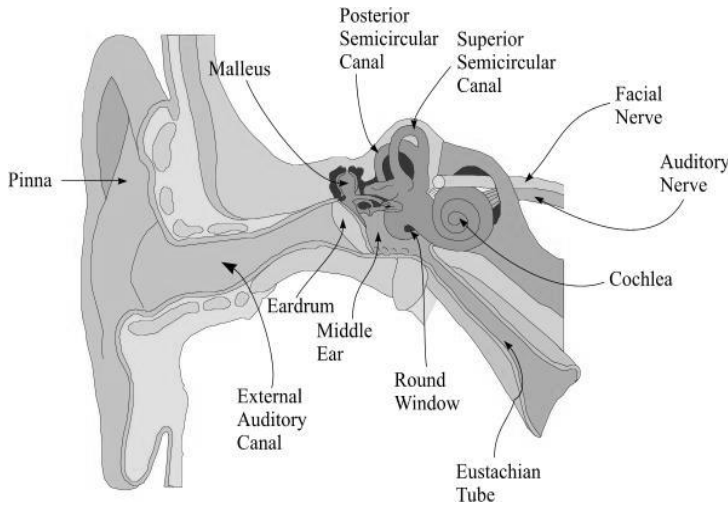
2.3.

2.3.1. KULAK ANATOMİSİ

Kulak, temporal kemik içerisinde yerleşmiş işitme ve bir kısım denge sistemi elemanlarını içeren bir organdır. İşitmede asıl fonksiyon gören kısım orta ve iç kulaktır.

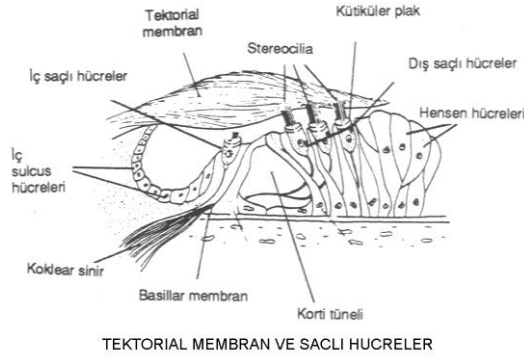
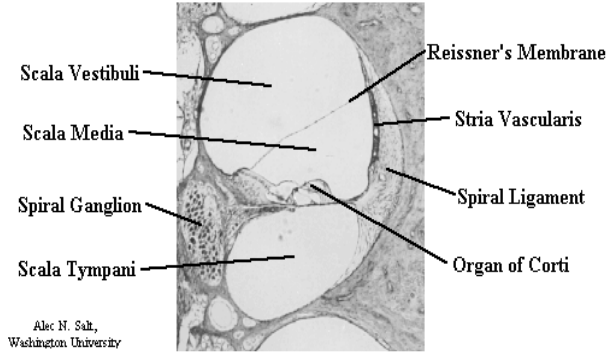
Dış Kulak: Aurikula ve dış kulak yolundan oluşur. Dışarıdan gelen ses dalgalarını kulak zarına iletir (Resim1).

Orta Kulak: Temporal kemik içerisine yerleşmiş bir hava boşluğudur. Kulak zarı ile dış kulaktan ayrılır. Orta kulakta bulunan kemikçiklerden malleus-inkus ile inkus-stapes arasında diartroidal sinovyal eklem, stapes ve iç kulak arasında ise sindesmos eklem bulunur. Şiddetli gelen seslerin iç kulağa zarar vermesinin engellenmesi için malleusa bağlı ve V. Kranial sinir ile innerve olan tensor timpani kası ile stapese bağlı ve fasiyal sinir ile innerve olan m. Stapedius kasları refleks olarak kasılır. Bu refleks arkının afferentleri 8. kranial sinir iken tensor timpani kasının efferenti V. kranial sinir, stapes kasının efferenti ise 7. kranial sinirdir (116).



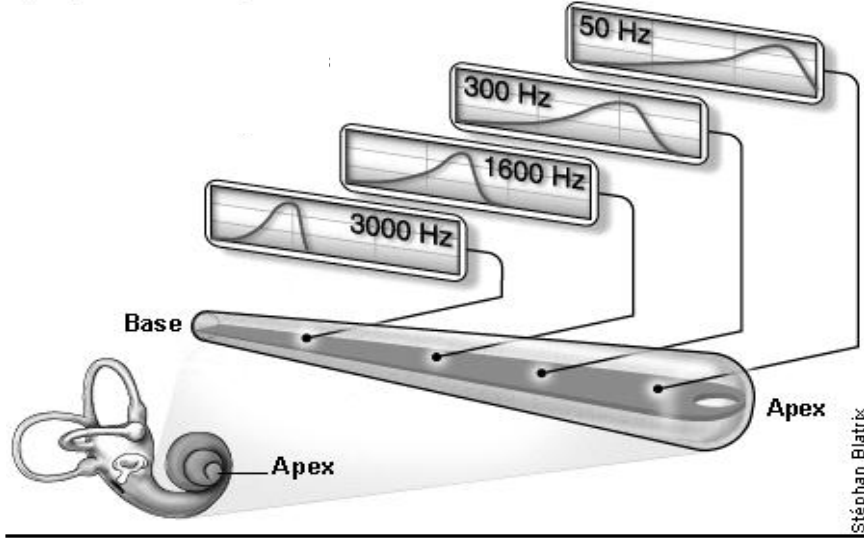
Resim 1: Dışkulak yolu, orta ve iç kulak.

İç Kulak: İç kulakta bulunan koklea kemik labirentin içerisine yerleşmiş membranöz bir yapıdır. Bazal ve Reissner membranı ile üç tane skalaya ayrılır (skala vestibuli, medya ve timpani). Skala vestibuli ve skala timpanide perilenf, skala medyada endolenf sıvısı bulunur. Perilenf sodyumdan, endolenf de potasyum bakımından zengindir. Bazal membranın üzerine yerleşmiş olan korti organı ile orta kulaktan stapes ile iç kulak sıvılarına iletilen mekanik titreşimler elektrik enerjisine çevrilir ve koklear sinire iletilir (Resim2).



Resim 2: İç kulakta mekanik enerjiyi elektrik enerjisine çeviren korti organı.

İç kulağa geçen yüksek frekanslı ses dalgaları kokleanın bazal döngüsünde, düşük frekanslı ses dalgaları ise kokleanın apikaline bazal membran ve tektoryal membranda oluşturulan titreşimler oluşturarak algılanırlar (Resim3). Kokleada bazal membran üzerinde yerleşmiş olan dış ve iç saçlı hücreler bulunmaktadır. Bunlar hem sesin iletiminden hem de –özellikle- dış saçlı hücreler ses üretiminden sorumludur (117).



Resim 3. Kokleada sesin frekansına göre algılanış şeması.

2.3.2 İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Kulak yolu vasıtası ile toplanan ses enerjisi orta kulakta sırasıyla malleus, inkus ve stapes kemikçikleri üzerinden iç kulağa iletilir. Kulak zarının hareketliliği zarın esnekliğine, kemikçiklerin fiske olup olmamasına göre değişiklik gösterir.

Ses: Titreşim sonucu elastik ortamdaki moleküler hareketler ile ses oluşur. Sesin kendine özgü, frekansı (f), hızı (v) ve şiddeti (desibel-dB) vardır.

Desibel: İnsan kulağının işitebildiği en küçük ses şiddeti olarak tanımlanır.

Frekans: Bir saniyede oluşan siklusların sayısı olarak ifade edilebilir. Birimi Hertz (Hz)' dir. İnsan kulağı 20 ile 20000 f'lar arasındaki sesleri duyabilir.

Frekans arttıkça ses tizleşir, düşük frekanslı sesler ise pes sesleri oluşturur.

Saf Ses: Tek frekanstaki ve sabit sinüzoidal salınıma sahip seslerdir. Doğada saf olarak bulunmaz işitme testlerinde kullanılır.

2.3.3. İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1-Saf Ses Odyometri (Pür Tone Odyometri)

İşitme kaybının derecesi odyometrik olarak saptanır, güvenli bir odyometri testi için hasta ile işbirliği saptanmalıdır. Saf ses odyometrisinde (PTA) 0 ile 20 dB arası işitme “normal” olarak değerlendirilir. Yirmi dB’den daha fazla ve sadece dış kulak yolu, kulak zarı ve orta kulağı etkileyen hastalıklarda “iletim tipi”, iç kulak ve işitme sinirini etkileyen hastalıklarda “sensörinöral”, her iki sistemi birlikte etkileyen durumlarda ise “mikst” tip işitme kaybı oluşur (118).

2-Stapes Adele Refleksi (Akustik Refleks):

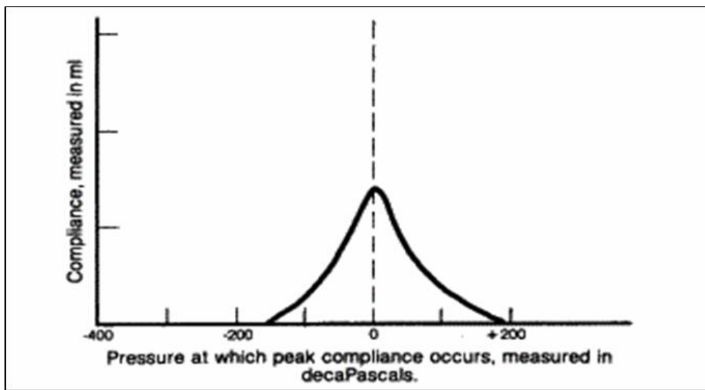
İnsanda 70 dB den daha yüksek şiddetteki sesler orta kulak kaslarından yalnızca stapes kasında bilateral kasılmaya neden olmaktadır. Buna akustik refleks ya da stapes refleksi denir. Refleks kasılma unilateral uyarımla bile olsa bilateralidir. Akustik refleksin olmayışı tanı koymada çok yararlıdır. Ölçülen kulakta bir orta kulak patolojisi, VII. sinir patolojisi, uyarılan kulakta orta derecede bir iletim tipi işitme kaybı, ileri derece bir sensörinöral işitme kaybı, VIII. sinir patolojisi veya beyin sapı akustik refleks yollarında bir kopukluk bulunduğu durumlarda refleks olmayabilir.

3-Timpanometri:

Dış kulak yolundaki basınç değişikliğine göre kulak zarı kompliansını (mobilitesini) değerlendirir. Orta kulakta sıvı, kemikçik fiksasyonu, skleroz ve kulak zarı ile ilgili problemlerde değişiklikler görülür.

Timpanometride DKY'ye sabit 226 Hz frekans ve şiddette ses verilmektedir. Basınç düzeyi +200 daPa (deka Pascal)'dan başlar ve giderek düşürülür. Sistemin kompliansı başlangıçta düşükken giderek artacak, sonra -200 daPa düzeyine doğru tekrar azalacaktır.

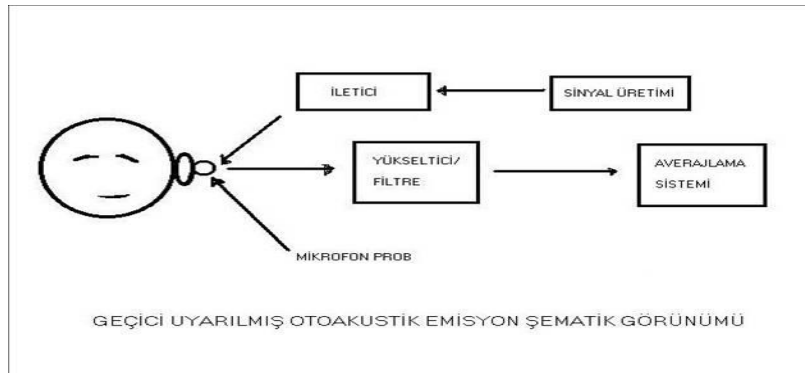
DKY'ye verilen sabit frekans ve şiddetteki sesin yansıyan miktarı ses basınçölçeri tarafından ölçülür. Timpanogram: Timpanometrinin sonuç grafiğidir (Resim4).



Resim 4: Normal timpanogram eğrisi

4-Otoakustik Emisyon (OAE): Koklea tarafından (dış saçlı hücrelerden) üretilen ve dış kulak yolundan kaydedilen akustik enerjidir (Resim 5). OAE koklear orjinelidir. VIII. Kranial sinir bloke edildiğinde nöral cevap alınamazken OAE

ölçülebilir. Akustik travma, enfeksiyon, ototoksik ilaçlar ve kokleayı etkileyen sistemik hastalıklarda kokleanın hasarlanmasından dolayı OAE'ler etkilenir. 40 - 50 dB'den fazla sensörinöral işitme kaybı varsa o frekansta OAE alınamaz. OAE (+) ise; Prenöral koklear reseptör mekanizması ses uyarısına cevap verebiliyor. Orta kulak geçirgenliği iyidir. Odyometrik eşik hakkında bilgi verilemez. İşitme kaybı varsa retrokokleardır.



Resim 5: OAE şematik uygulaması.

OAE Sınıflandırılması:

Spontan OAE'lar (SOAE)

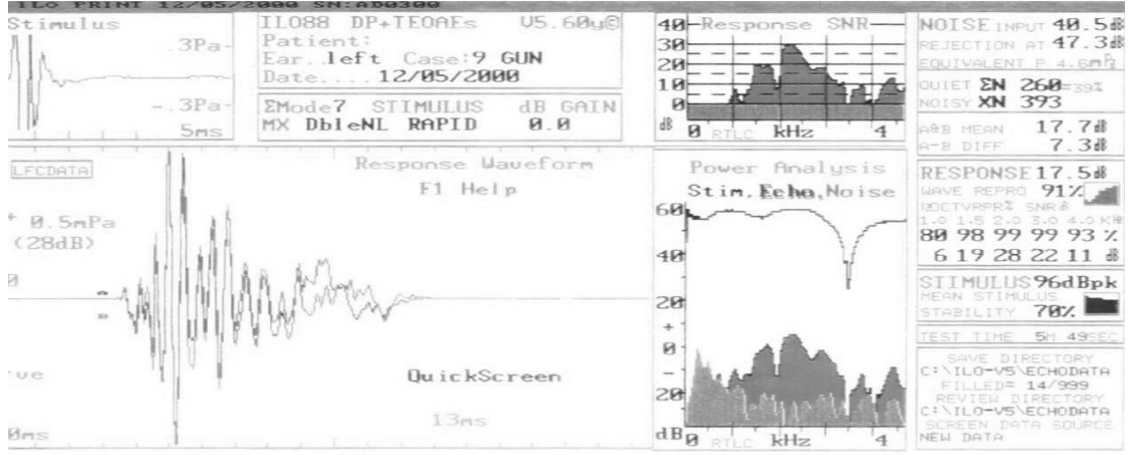
- Eksternal uyarı olmadan kaydedilebilir.
- Normal işiten kulakların % 50 - 60'ında vardır.
- 1-3 kHz bölgesinde yoğunlaşır (0.5- 9.0 kHz).
- Amplitüd -10 ve + 10 dB SPL arasında (-25 ve 20 dB SPL)
- Köpek ve kedilerde, nadiren de insanlarda 50 dB SPL'a varan duyulabilen SOAE

Uyarılmış OAE'lar

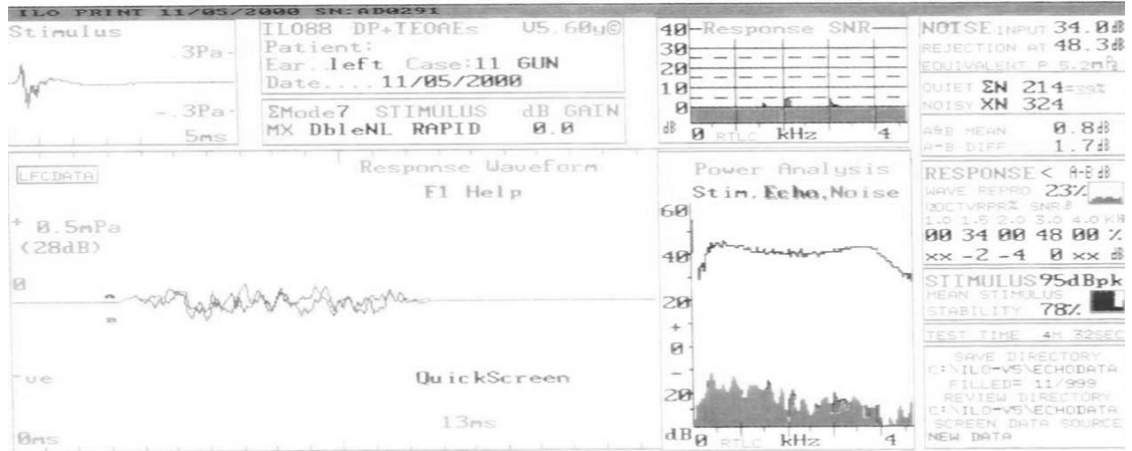
“Transient evoked” OAE (TEOAE) (Resim 6)

- En kısa zamanda kokleanın fonksiyonlarını değerlendirilebilme imkanı verir.
- 1000, 2000, 3000, 4000 Hz f'da ölçüm yapılır.
- 30 dB HL'den fazla işitme kaybı varsa kaydedilemez.
- Normal işiten insanlarda yaş arttıkça amplitüdüleri azalır.
- Orta kulak patolojilerinde kaydedilemez
- Dış kulak yolu obstrüksiyonu veya kollapsı emisyon blokajına neden olur.

- En sık klinik kullanım yeri işitme taramasıdır.
- En az üç frekansta eşğin üstünde OAE alınması “geçti” aksi durumda “kaldı” olarak yorumlanır.
- “Acoustic distortion product emissions”(ADPOAE)
- “Stimulus frequency emissions” (SFOAE)



Şekil 7. Normal bir TEOAE kaydı.



Şekil 8. Yanıt alınamayan bir TEOAE kaydı.

Resim 6: Normal ve yanıt alınamamış TOAE görüntüsü.

ADPOAE- TEOAE farkları

- TEOAE koklear işitme kayıplarına en duyarlı tetkiktir.
- ADPOAE 50-60 dB’den fazla işitme kayıplarında kaydedilemez.
- ADPOAE yüksek frekanslarda etkilidir.

OAE’ların Klinik Uygulama Alanları

- Retrokoklear lezyonların ayrımı
- İşitme taraması
- Endolenfatik hidrops
- Gürültüye bağlı işitme kayıpları
- Ototoksisite
- Ani işitme kaybı
- Fonksiyonel işitme kaybı

OAE’ların Avantajları

- İnvazif değil, anestezi gerektirmez.
- Objektiftir.
- Spesifiktir.
- Test süresi kısadır.
- Miyojenik aktiviteden etkilenmez.
- Düşük frekanslar hakkında bilgi verebilir.

5- Konuşmayı Ayırt Etme Skoru(SAS):

Kişinin konuşma seslerini ne kadar iyi duyduğunu test eder. Fonetik olarak dengeli tek heceli kelimeler 30 - 40 dB’de hastaya söylenir ve bunların ne kadarını tekrar edebildiği belirlenir.

- % 90 - 100 doğru tekrarlarsa normal
- % 76 - 88 doğru tekrarlarsa hafif bozulma
- % 60 - 74 doğru tekrarlarsa orta derece bozulma
- % 40 - 58 doğru tekrarlarsa zayıf
- % 40’dan az doğru tekrarlarsa çok zayıf SAS olarak değerlendirilir(119).

3 MATERYAL METOT

Çalışmamamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD polikliniğine başvuran 50 AS'li, 50 RA'lı hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu alındı. Her iki hasta grubu için yaş, boy, kilo, şikayet başlangıç yılı, hastalık tanı süresi, geçirilmiş cerrahi öykü, eşlik eden sistemik hastalık, kullandığı ilaçlar, aile öyküsünü, sigara ve alkol alışkanlığı gibi demografik bulguları sorgulayan; AS için ağrı, sabah tutukluğu, kronik inflamatuvar bel ağrısı öyküsü, periferik eklem tutulumu, doktor ve hastanın global değerlendirme-VAS skorlarını, BASDAİ, BASFI, BASMI skorlarını, Nottingham sağlık profili skalası, HAQ skoru, HAQ-S, ASQoL-Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Soru Formu, sedimantasyon, CRP, RF, HLA-B27, tam kan, biyokimya değerlerini içeren hastanın bilgilendirilmiş onam formu dolduruldu. RA hastaları için ise hassas ve şiş eklemlerin değerlendirildiği, DAS28'in hesaplandığı, yorgunluk, ağrı, hasta ve doktorun global değerlendirme-VAS skorlarını, HAQ skoru, RA-QoL skoru, Nottingham sağlık profili skalasını, sedimantasyon, CRP, RF, Anti-CCP, tam kan, biyokimya değerlerini içeren hastanın bilgilendirilmiş onam formu dolduruldu.

Bu iki hasta grubu KBB kliniğinde tam KBB muayenesi sonrası KBB açısından çalışma kriterlerine uygun olan hastalar; çınlama açısından sorgulandı; varsa sağ, sol ve bilateral ayrımı yapıldıktan sonra visuel analog skalaya göre 0- 100 arasında hasta tarafından puan verildi. Daha sonra çalışmaya dahil edilen hastalara :

Timpanometri: İnteracustic AZ-26 Denmark 2000, Odyometri: İnteracustic AC – 33 Denmark 2000 ve OAE : İnteracustic İLO 25 Denmark 2002 cihazlarında yapıldı.

1. Tüm hastaların 250-8.000 Hz frekanslar arasında pür tone odyometrileri yapıldı. Sonuçlar normal ileti tipi işitme kaybı (İTİK), miks tip işitme kaybı ve sensöronöral tip işitme kaybı (SNİK) olarak değerlendirildi.
2. Hastaların stapes reflekslerine bakıldı ve var - yok olarak değerlendirildi.
3. Tüm hastalara Oto Akustik Emisyon (OAE) testi yapıldı. Cevap alınanlarda geçti, alınmayanlarda kaldı şeklinde değerlendirildi.

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1- Hastalık Kriterleri

A) FTR Polikliniğine başvuran AS'li hastalar için modifiye Newyork Kriterleri (1984):

1. Üç aydan beri süren egzersizle azalan istirahatle devam eden bel ağrısı.
2. Göğüs ekspansyonunun yaş ve cinsiyete göre normal sınırlarının altında olması.
3. Bel hareketlerinin üç planda (tüm yönlerde) kısıtlama göstermesi (schober testi).
4. Radyolojik olarak çift taraflı 2. ile 3. derece arasındaki sakroileit saptanması.
5. Radyolojik olarak tek taraflı 3. ile 4. derece arasında sakroileitis saptanması.

Modifiye Newyork kriterlerine göre klinik bulgulardan biri ile radyolojik bulgulardan birinin birlikte olması durumunda Anklozan Spondilit tanısı konulabilir.

B) FTR Polikliniğine başvuran RA'lı hastalar için RA sınıflandırma kriterleri (1987):

1. Maksimal düzelmeden önce en az bir saat süren eklemlerdeki ve etrafındaki sabah sertliği.
2. Hekim tarafından fark edilen 3 veya daha fazla eklem bölgesinde yumuşak doku şişliği (artrit).
3. Proksimal interfaringiai (PİP), metakarpofalengial (MCP) veya el bileği eklemlerinde şişlik (artrit).
4. Simetrik artrit.
- 5- Romatoid nodüller.
- 6- Serumda RF'nin anormal miktarda olması.
- 7- El ve el bileği PA grafilinde tipik değişiklikler.

RA tanısı için, 7 kriterden en az 4'ünün pozitif olması ve birden dörde kadar olan kriterlerin en az 6 hafta görülmesi gerekir.

2. 20-50 yaşları arasında olmak

3.Çalışmaya girmeyi kabul etmek

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Daha önce ve şu anda başka bir hastalığa (akut /kronik/rekküren otitis media, menierre hastalığı gibi diğer kronik kulak hastalıkları, akustik travma) veya ilaç kullanımına bağlı (aminoglikozid ve salisilat gibi ototoksik ilaçlar) işitme kaybının olması
2. Normal timpanik membrana sahip olmamak
3. Çalışmaya alınmayı kabul etmemek

KBB Dışlanma Kriterleri:

1. TM perforasyonu
2. Miringoskleroz
3. Kafa tıravması öyküsü
4. Ani işitme kaybı olması
5. SNİK yapabilen ilaç kullanma öyküsü(aminoglikozid vs)
6. Geçirilmiş kulak operasyonu

3.2. HASTALIK AKTİVASYON KRİTERLERİ:

1.Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivasyon kriteri olarak BASDAI kullanıldı .

BASDAI değeri 4 ve üzerindeki hastalar aktif olarak kabul edildi.

2.Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivasyon kriteri olarak DAS 28 skoru kullanıldı.

DAS 28 skoru 2.6 ‘nın altı remisyon

2.6 – 3.2 arası düşük

3.2 -5.1 arası orta

5.1’in üstü ağır olarak kabul edilir. Biz bu çalışmamızda 2.6’nın üstünü aktif olarak kabul ediyoruz.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler ortalama artı/eksi standart deviasyon olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için tek-örneklem Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Gruplar arası farklılığı belirlemek için Anova ve ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 istatistik programı kullanıldı. P değeri 0.05’in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kontrol grubunda 34 kişi, AS ve RA gruplarında 50'şer hasta olmak üzere çalışmaya toplam 134 kişi alındı. Olguların yaş ortalaması AS'li hastalarda 32 (18-55), RA'lı hastalarda 37 (19-50) ve kontrol Grubunda 34 (20-50) yıl idi. Erkek/kadın oranı AS'te 4/1 (40 erkek, 10 kadın), RA'da 0.16/1 (7 erkek, 43 kadın) ve kontrol Grubunda 2/1 (22 erkek, 12 kadın) idi. Kontrol grubu ile AS'li hastalar ve kontrol grubu ile RA'lı hastalar arasında yaş açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,069$). RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre kadın sayısı anlamlı derecede fazla idi. Erkek hastaların sayısı AS'te kontrol grubuna göre daha fazlaydı; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,095$). Grupların sayı, yaş ve cinsiyet özellikleri Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 1. Grupların kişi sayısı, yaşı ve cinsiyet özellikleri (Ort $\pm$ SD)

	AS (Grup 1)	RA (Grup 2)	Kontrol (Grup 3)
Olgu sayısı (n)	50	50	34
Yaş (yıl)	32,20 $\pm$ 8,33	36,88 $\pm$ 8,81	35,58 $\pm$ 8,19
Cinsiyet Kadın / Erkek	10/40	43/7*	12/22

* $p<0,001$ (RA ile kontrol grubu arasında anlamlı).

AS hastalarında ortalama hastalık süresi 5,2 (0-22) yıl iken RA grubundaki hastalarda 4,7 (0-21) yıl idi. Hastaların ortalama VAS skorları grup 1 ve grup 2'de sırasıyla 51,3 (0-100) ve 63,1 (10-100) idi. Tüberküloz öyküsü AS'li bir hastada bulunurken RA'lı hastalarda yoktu. Hipertansiyon ve Diyabet gibi sistemik hastalıklar AS'te 9 (% 18) hastada ve RA'te 13 (% 26) hastada bulunuyordu ve iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktu. Ortalama RF ve ESH (Eritrosit sedimentasyon hızı) sırasıyla AS ve RA hastalarında 20 lu/ml, 15 mm/s ve 156 IU/ml, 24 mm/s olup ortalaması RA grubunda daha yüksek idi. Tablo 2'de AS ve RA Grubundaki hastaların karakteristik ve laboratuvar özellikleri verilmiştir.

Tablo 2. AS ve RA'lı hastaların klinik, labaratuvar ve VAS skorlarının Özellikleri (Ort±SD)

	AS (Grup 1)	RA (Grup 2)	p
Tanı süresi (yıl)	5,27±5,13	4,72±5,12	AD
Ortalama VAS skoru	51,30±28,31	63,10±31,05	AD
Ortalama CRP	16,26±31,23	19,46±28,16	AD
Ortalama RF	19,58±3,47	156,36±327,46	0,005
Ortalama ESH (mm/s)	15,00±19,36	24,90±17,81	0,009

VAS: Visual analog ağrı skalası , **CRP:** C-Reaktif Protein, **RF:** Romatoid Faktör
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **AD:** Anlamlı değil

AS'li hastaların 7'sinde (% 14), RA'lı hastaların 10'unda (% 20) ve Kontrol grubundaki hastaların 3'ünde (% 8,8) işitme kaybı saptandı. İşitme kaybı tipleri şekil. 1ve tablo 3'te gösterilmiş olup en çok saptanan işitme kaybı tipi sensörinöral tip işitme kaybı (SNİK) idi. Bunların da dağılımı AS'li hastalarda % 10, RA'lı hastalarda % 14 ve kontrol grubundakilerde % 8,8 şeklinde idi (şekil. 2). İşitme kaybı açısından kontrol grubu ile AS'li hastalar ve kontrol grubu ile RA'lı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,36, p=0,139); ancak işitme kaybı saptanan RA'lı hastalarda hastalık süresi 10 yıldan fazla olan 7 hastanın 6'sında (% 85,7) işitme kaybı bulundu. AS'te ise hastalık süresi 10 yılı geçen 7 hastanın 2'sinde (%28,5) işitme kaybı vardı ve bu grupta işitme kaybı ile tanı süresi arasında istatistiksel bir fark yoktu (şekil. 4).

Grupların akustik refleksi alınmayan hasta sayısı ise AS'te 7 (% 14), RA'da 7 (% 14) ve Kontrol Grubunda ise 2 (%5,9) idi. Oto Akustik Emisyon (OAE) testinde AS grubunda 4 (% 8), RA grubunda 9 (% 18) ve kontrol grubunda 2 (% 5,9) hasta kaldı. OAE ve stapes refleksleri Karşılaştırıldığında hem AS ile kontrol grubu hem de RA ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmadı.

Tablo 3. Grupların odyolojik değerlendirme bulguları

Odiyometrik değerlendirme	AS (%)	RA (%)	Kontrol (%)	p
OAE				
Geçti	46 (92)	41 (82)	32 (94,1)	AD
Kaldı	4 (8)	9 (18)	2 (5,9)	
Odyometri				
Normal	43 (86)	40 (80)	31 (91,2)	AD
Toplam İşitme kaybı	7 (14)	10 (20)	3 (8,8)	
Nörosensorial	5 (10)	7 (14)	3 (8,8)	
İleti tipi	2 (4)	2 (4)	0 (0)	
Miks tip	0 (0)	1 (2)	0 (0)	
Akustik Refleks				
Var	43 (86)	43 (86)	32 (94,1)	AD
yok	7 (14)	7 (14)	2 (5,9)	

AD: Anlamlı Değil, **OAE:** Oto Akustik Emisyon

RA'lı hastaların ortalama tanı süresi $4,7 \pm 5,12$ yıl iken OAE'de kalan, odyometrisi bozuk olan ve akustik refleksi olmayan hastalarda bu süre sırasıyla $11,19 \pm 7,47$, $10,67 \pm 7,23$ ve $9,39 \pm 8,46$ yıl olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). AS'li hastaların ortalama tanı süresi $5,27 \pm 5,13$ yıl iken odyometrisi bozuk olan hastalarda bu süre $9,78 \pm 7,65$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$), (şekil. 3).

Tablo 4'te Odyolojik testleri bozuk çıkan AS ve RA'lı hastaların hastalık ortalama tanı süresi ile testler arasındaki ilişkisini göstermektedir.

Tablo 4. AS ve RA'lı hastalar ile işitme testleri bozuk olan hastaların ortalama hastalık süreleri (Ort±SD)

	Tüm Hastalar	OAE (kalan)	Odyo bozuk	Akustik Refleks (yok)
AS (OHS)	5,27±5,13	13,5±8,06	9,78±7,65*	6,14±4,29
RA (OHS)	4,72±5,12	11,19±7,47**	10,67±7,23**	9,39±8,46***

* p=0,007, ** p=0,001, *** p=0,002, **OHS:** ortalama hastalık süresi

AS Grubundaki hastaların 6'sında halen anterior üveit mevcut iken 5'inde geçmişte olmuştu ve bu gruptaki hastaların 27'sinde (%54) HLA-B27 pozitifliği mevcuttu. Tablo 5'te AS'li hastaların üveit, HLA-B27 ve ortalama hastalık aktivasyon skorları verilmiştir.

Tablo 5. AS'li hastaların üveyit, HLA-B27 ve ortalama hastalık aktivasyon skorları

Anklozan Spondilit (AS)	
Üveit	
Halen mevcut	6 (% 12)
Geçmişte olmuş	5 (% 10)
Hiç olmamış	39 (% 78)
HLA-B27 pozitif	27 (% 54)
BASDAI (ort.)	3,51±2,03
BASMI (ort.)	2,62±1,99
BASFI (ort.)	3,16±2,65
HAQS (ort.)	0,77±0,56

BASDAI: AS hastalık aktivasyon indeksi, **BASMI:** AS metroloji indeksi,

BASFI: AS fonksiyonel indeksi, **HAQS:** Sağlık değerlendirme anketi

RA'lı hastalarda sabah sertliği hastaların 42'inde (% 84) mevcuttu. Hastaların hassas eklem sayısı 12 ve şiş eklem sayısı ortalaması 1,7 idi. Tablo 6'te RA'lı hastaların klinikleri ve ortalama hastalık aktivasyon skorları verilmiştir.

Tablo 6. RA'lı hastaların klinik özellikleri ve ortalama hastalık aktivasyon skorları

ROMATOİT ARTRİT (RA)	
Sabah sertliği	42 (% 84)
Hassas eklem sayısı	12,38±9,53
Şiş eklem sayısı	1,74±3,13
DAS28 (ort.)	4,46±1,45
RAQS (ort.)	19,38±9,95
NHP skoru (ort.)	61,53±38,59

DAS28: RA hastalık aktivasyon skoru, **RAQS:** RA Sağlık değerlendirme anketi, **NHP:** Nottingham sağlık profili

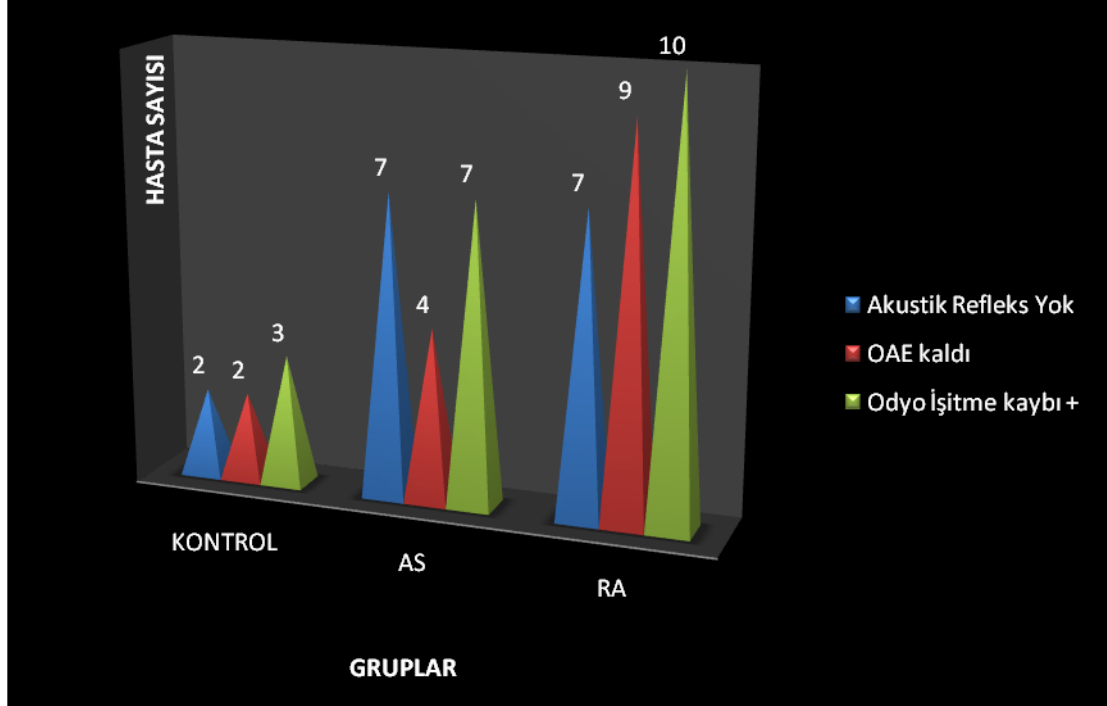
Hem AS'li hem de RA'lı hasta gruplarında işitme kaybı ile hastalık aktivasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sadece AS'li hastalarda BASDAI skoru 4'ten fazla olan 14 hastanın 6'sında (%42,8) akustik refleks alınamadı. Tablo 7'de RA ve AS'de işitme kaybı ile hastalık aktivasyon skoru arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 7. RA ve AS'de işitme kaybı ile hastalık aktivasyon skorları ilişkisi

	AS BASDAI		RA DAS28	
	>4	<4	>2,6	<2,6
OAE Geçti/ Kaldı (n)	28/2	18/2	24/7	17/2
ODYOMETRİ Normal/anormal(n)	17/3	26/4	24/7	16/3
Akustik Refleks Var/ yok (n)	14/6*	29/1	26/5	17/2

*p=0,0012, **DAS28:** RA hastalık aktivasyon skoru, **BASDAI:** AS hastalık aktivasyon indeksi

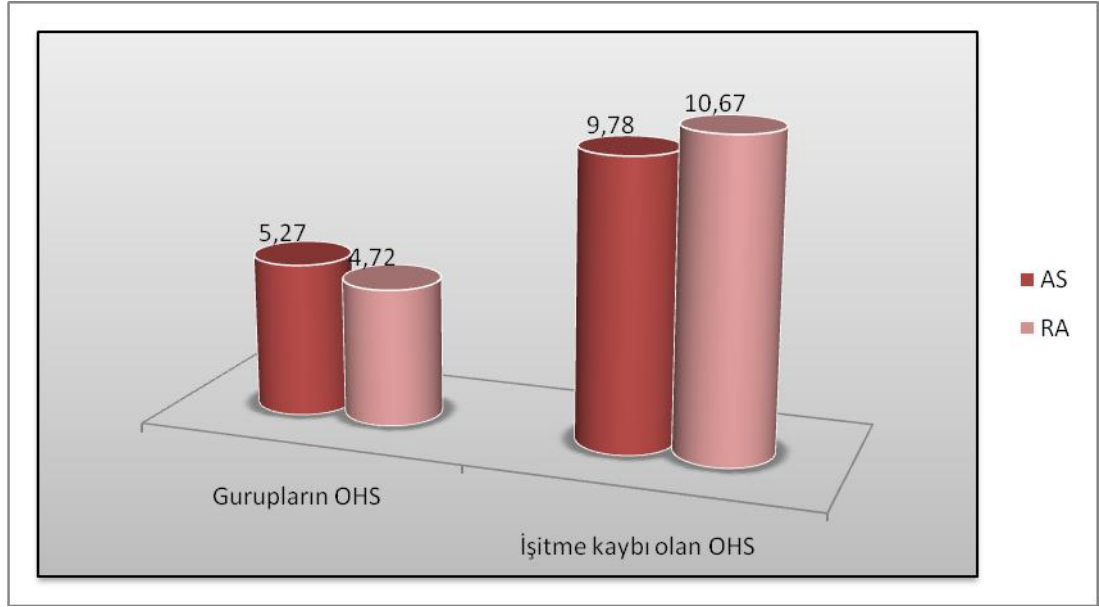
Hasta grupları ve kontrol grubunda işitme testleri bozuklukları grafiler halinde şekil.1-4'te gösterilmiştir.



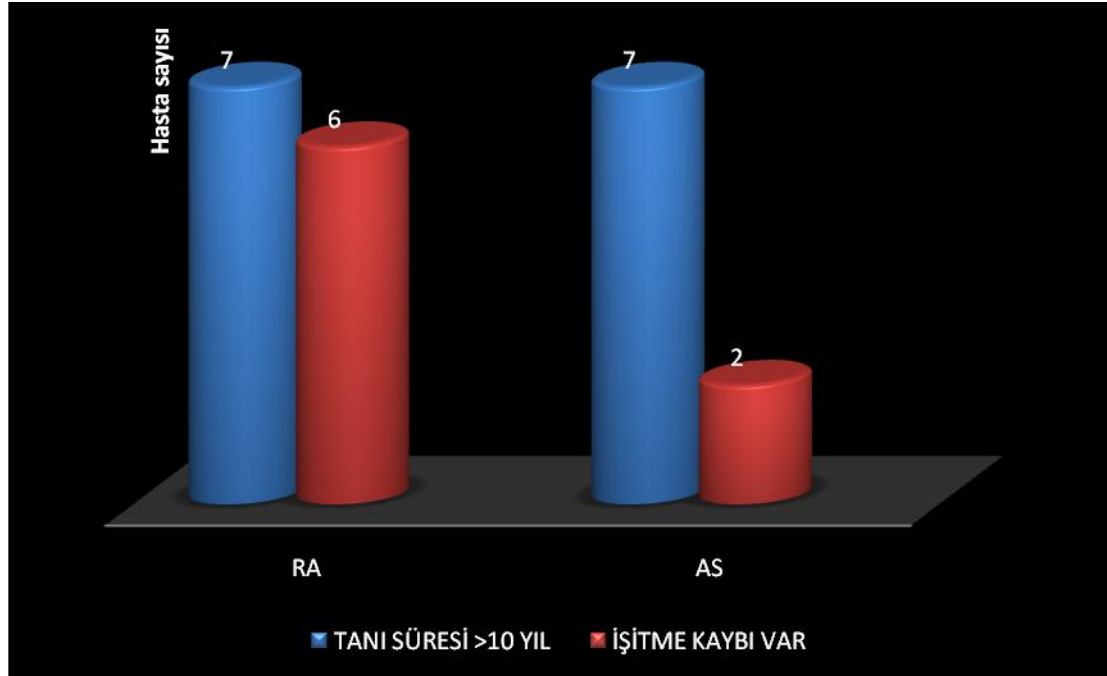
Şekil.1 Grupların işitme testleri bozuk çıkan hasta sayıları



Şekil.2 Grupların işitme kaybı tipi ve yüzdeleri



Şekil.3 Hasta gruplarının ve işitme kaybı olan hastaların ortalama hastalık süreleri
OHS: Ortalama hastalık süresi (yıl).



Şekil.4 OHS'si 10 yıldan uzun olan hastalarda işitme kaybı sayısı
OHS: Ortalama hastalık süresi (yıl)

5. TARTIŞMA

RA, birçok sistemi tutan kronik otoimmün bir hastalıktır (1). Baş boyun bölgesinde temporomandibuler eklem, larenks, servikal omurga ve odyovestibuler sistemi tutabilir (2). RA'ya bağlı işitme kaybının etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. RA'nın farklı mekanizmalarla işitme kaybına yol açabileceği ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar:

- 1- Orta kulaktaki kemikcikler arasındaki inkudostapedial eklem ve inkudomalleolar eklemlerde pannus formasyonu oluşturarak disk ve artiküler yüzeyde sinovial tip elementlerin birikmesine yol açarak iletim tipi işitme kaybına yol açabilir (12-14, 120).
- 2- Vaskülitlerin ve nöritlerin koklea ve koklear siniri etkileyerek sensöronoral tip işitme kaybına (SNİK) yol açtığı teorisi ileri sürülmüştür. Bununla ilgili direk referanslar olmamakla birlikte otoimmün hastalıkların korti organında dejeneratif değişikliklere yol açarak işitme kaybına yol açtıkları bilinmektedir (121).
- 3- Koklear hücre harabiyeti veya iç kulakta immün kompleks depozitlerin birikmesi ile sonuçlanan otoimmün süreçte yol açarak işitme kaybına yol açabilir (7,10,12-14).
- 4- Bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı ototoksikite sonucunda işitme kaybı olabilir.

RA'nın hastalarda hem SNİK'e hem de ileti tip işitme kaybına sebep olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla SNİK'e (5-11) yol açtığı bildirilmiş olup birçok çalışmada bu oran farklı bildirilmiştir. Magarro ve arkadaşları (9) % 55, Öztürk ve arkadaşları (122) % 48.6, Reiter ve arkadaşları (120) % 48, Hegwort ve Lijanage (121) % 36.4 oranında RA'lı hastalarda SNİK tespit etmişlerdir. Daha az oranda da ileti tipi işitme kaybına neden olduğu gösterilmiştir (3,10,11). Öztürk ve ark.(122) çalışmalarında 74 RA'lı hastanın işitme testlerini 45 sağlıklı kişi ile karşılaştırmışlar. 250-16.000 Hz arasında ölçüm yaparak tüm frekanslarda RA'lı hastalarda işitme eşiklerinin kontrol grubundakilere göre anlamlı oranda arttığını tespit etmişler. İşitme kaybı ile RA arasında ilişkinin olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (17,123). Dikici ve arkadaşları (123) RA'lı 20 hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubunu pür tone odyometri ve yüksek frekans odyometri (8.000-16.000 Hz) değerlerini karşılaştırmışlar. Pür tone ve yüksek frekans odyometri ölçümlerinde RA ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Biz de çalışmamızda Dikici ve

arkadaşları ile Carolina ve arkadaşları gibi RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir işitme kaybı bulamadık. Biz çalışmamızda RA'lı hastalarımızda işitme kaybı oranını daha düşük % 20 olarak bulduk. Bununla birlikte kontrol grubu ile arasında anlamlı fark yoktu. Normal bir kulakta genellikle OAE kaydedilebilir (124,125). Eğer normal bir kulakta OAE kaydedilemiyorsa gürültüye ve ototoksik ilaç kullanıma bağlı bir işitme kaybı olabileceği düşünülür (126). OAE yokluğu OAE işitme kaybının erken dönemini gösterebilir. RA 'lı hastalarda OAE'nin yokluğu uzun süreli ve yüksek doz NSAİİ alımına bağlı erken dönem bir işitme kaybını gösterebilir (127).

Dikici ve ark. (123) kontrol ile RA'lı hastaların OAE'lerini karşılaştırmışlar ve hasta grubunda OAE'nin anlamlı derecede kaydedilemediğini saptamışlardır. Bunun sonucunda RA'lı hastalardaki işitme kaybının iç kulaktaki hasara bağlı olduğu sonucuna varmışlar ve koklear hasarın başlangıcını saptamak için RA'lı hastalara OAE yapılmasını önermişlerdir.

Murdin ve arkadaşları (127) da RA'lı hastalarda OAE'nin yokluğunu yüksek oranda bulmuşlar ve OAE'nin asemptomatik işitme kaybının erken dönem bir göstergesi olabileceğini ileri sürmüşler. İkiz ve arkadaşları (128), juvenil RA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında OAE ölçümleri arasında anlamlı fark bulamamışlar. Biz de OAE ölçümlerimizde iki grup arasında anlamlı fark bulamadık.

Bir çalışmada (123) ipsilateral stapes refleksi eşikleri RA'lı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bunun kemikçikler arasındaki eklemlerde fibrozisle ilişkilendirilmiştir. Başka bir çalışmada ise (127) RA'lı hastalarda akustik reflekslerin normal kişilere göre farklı olmadığı rapor edilmiştir. Biz de RA'lı hastalarla kontrol grubu arasında akustik reflekslerde fark bulamadık.

Copeman (129) işitme kaybının RA'nın aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. Goodwill ve arkadaşları (133) ise RA aktivasyonu ile SNİK arasında ilişki bulamamışlardır; romatoid nodülleri olan hastalarda işitme kaybının daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Elwany ve arkadaşları (10) ile Özcan ve arkadaşları (5) SNİK ile hastalık aktivitesi, romatoid faktör pozitifliği, yaş, cinsiyet ve hastalık süresi arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Murdin ve arkadaşları (127) DAS28 skoru ESH, eklem şişliği ve VAS ile işitme kaybı arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Biz de hem AS'li hem de RA'lı hasta gruplarında işitme kaybı ile

hastalık aktivasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Sadece AS'li hastalarda BASDAI skoru 4'ten fazla olan 14 hastanın 6'sında (%42,8) akustik refleks alınamadı. Öztürk ve arkadaşları (122) hastalık süresine göre hastaları gruplara ayırmışlar ve hastalık süresinin 10 yılın üzerinde olduğu gruplarda işitme eşiklerinin kontrol grubu ve hastalık süresinin 10 yılın altında olduğu gruplara göre anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir. İşitme kayıplı hasta sayımız az olmasına rağmen biz de benzer şekilde hastalık süresi 10 yılın üzerinde olan hastalarda işitme kaybını anlamlı derecede arttığını saptadık.

Yüksek doz salisilatlar geçici işitme kaybı ve tinnituse yol açabilir. Ototoksitenin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Elektrofizyolojik, morfolojik ve in vitro verilerde salisilatların koklear kan akımını azaltarak ve dış saçlı hücreleri etkileyerek reversibl işitme kaybına neden olduğu gösterilmiştir (12).

AS'li hastalarda işitme kaybının normal kişilere göre daha sık görüldüğünü gösteren çalışmaların yanında anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (16,17,130-132). Eryılmaz ve arkadaşları (132) AS 'li hastalarda 250-6000 Hz frekansı arasındaki pür tone odyometri ölçümünde hastaların % 35.5'inde SNİK bulmuşlardır. Özellikle yüksek frekanslarda olmak üzere her bir frekanstaki işitme kaybının kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğunu saptamışlardır. Başka bir çalışmada (16) AS'li hastaların % 28.6'sında SNİK saptanırken kontrol grubundaki hastaların % 4.35'inde SNİK saptanmıştır. AS'li hastalardaki işitme kaybının anlamlı derecede yüksek olduğu rapor edilmiştir. Dağlı ve arkadaşları AS'li hastaların % 35'inde SNİK tespit etmişler ve işitme kaybının kontrol grubundakilere göre anlamlı derecede fazla olduğunu bulmuşlardır. AS hastalar ile kontrol grubu arasında OAE'nun anlamlı derecede farklı olduğunu bulmuşlar ve AS'li hastalarda kokleanın taban ve orta kısmındaki dış saçlı hücrelerinin hasarlı olduğunu ileri sürmüşler.

Adam ve arkadaşları (131) 250-8000 Hz arasındaki odyometri sonucuna göre kontrol grubu ile AS'li hastalar arasında işitme kaybı açısından anlamlı bir fark bulamamışlar. Bizim çalışmamızda da bu frekanslar arasında AS'li hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı bir işitme kaybı yoktu; ancak Adam ve ark. yüksek frekanslarda (14.000-16.000 Hz) AS'li hastalarda işitme kaybının kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek olduğunu bulmuşlardır (AS'de % 71.1, kontrol grubunda

% 40). Bizim çalışmamızda yüksek frekanslarda test yapılmadı. Casellini ve arkadaşları (17) 22 AS'li, 19 RA'lı ve 31 sağlıklı kişiden oluşan çalışmada AS'li hastaların % 68.2'sinde RA'lı hastaların % 68.4 ve kontrol grubundakilerin %51.6'sında işitme kaybı saptamışlar; ancak gruplar arasında işitme kaybı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda casellini ve arkadaşları göre her 3 grupta da işitme kaybı oranları daha düşüktü. AS'li hastalarda % 14, RA'lı hastalarda % 20 ve kontrol Grubunda % 8.8 işitme kaybı saptadık. İşitme kaybı oranlarındaki bu fark hastaların yaş ortalamalarından kaynaklanabilir. Casellini ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ortalamaları AS'de 45,5, RA'da 56 ve kontrol grubunda 53 iken bizim çalışmamızda AS'li hastalar için 32.2, RA'lı hastalar için 36,8 ve kontrol grubundakilerin 35.6 yıl idi. Bizim çalışmamızda da casellini ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kontrol grubu ile AS'li ve RA'lı hastalar arasında işitme kaybı açısından anlamlı bir fark bulunamadı.

6. SONUÇLAR

1. AS ve RA'lı hastaların pür tone odyometri (250-8.000 Hz arası) sonuçları ile kontrol grubundaki pür tone odyometrileri arasında anlamlı fark yoktu.
2. AS ve RA'lı hastaların OAE sonuçları ile kontrol grubundaki OAE sonuçları arasında anlamlı fark bulunamadı.
3. AS ve RA'lı hastaların akustik refleksleri ile kontrol grubundaki akustik refleksleri arasında anlamlı fark saptanamadı.
4. RA'lı hastalarda işitme kayıplı hasta sayımız az olmasına rağmen hastalık süresi uzadıkça işitme kaybı görülme oranının anlamlı olarak arttığını saptadık.
5. Hasta gruplarında işitme kaybı ile hastalık aktivasyon skorları arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H et al. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol* 2005; 26:755–761.
2. Rigual NR. Otolaryngologic manifestations of rheumatoid arthritis. *Ear Nose Throat J* 1987; 66:18–22.
3. Coletti V, Fiorino FG, Bruni L, et al. Middle ear mechanics in subjects with rheumatoid arthritis. *Audiology* 1997;36:136–146.
4. Frade C, Martin C. Diagnostic value of the multi-frequency tympanometry in active rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx* 1998; 25:131–136.
5. Ozcan M, Karakus MF, Gunduz OH, et al. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2002; 22:16–19.
6. Raut VV, Cullen J, Cathers G. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol* 2001; 30:289–294.
7. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, et al. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995;109:713–718.
8. Kakani RS, Mehra YN, Deodhar SD, et al. Audiovestibular functions in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol* 1990;19:100–102.
9. Magaro M, Zoli A, Altomonte L, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8:487–490.
10. Elwany S, El Garf A, Kamel T. Hearing and middle ear function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:878–881.
11. Reiter D, Konkle DF, Myers AR, et al. Middle ear immittance in rheumatoid arthritis. *Arch Otolaryngol* 1980;106:114–117.
12. Jung TT, Rhee C-K, Lee C, et al. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal anti inflammatory drugs and quinine. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:791–812.
13. Marioni G, Perin N, Tregnaghi A, et al. Progressive bilateral sensorineural hearing loss probably induced by chronic cyclosporin. A treatment after renal transplantation for focal glomerulosclerosis. *Acta Oto-Laryngol* 2004; 124:603–607.
14. Toone E, Hayden D, Ellman H. Ototoxicity of chloroquine. *Arthritis Rheum* 1965; 8: 475–476.

15. Davis CD. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW(eds) *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005; pp 1319–1334.
16. Alatas N, Yazgan P, Ozturk A, San I, Iynen I. Audiological findings in patients with ankylosing spondylitis. *J Laryngol Otol* 2005;119:534–539.
17. Casellini C, Citera G, RosemVet M, Ruggeri S, Saviotti A, Maldonado Cocco JA. Audiovestibular disorders in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol* 2005;11:81–85.
18. Erbek SS, Erbek HS, Yilmaz S, Topal O, Yucel E, Ozluoglu LN. Cochleovestibular dysfunction in ankylosing spondylitis. *Audiol Neurotol* 2006; 11:294–300.
19. Corapci I, Armagan O, Tascioglu F, Oner C. Sensorineural hearing loss in a patient with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2004; 24:252-253.
20. Raza K, Karokis D, Wilson F, Delamere JP. Sensorineural hearing loss, iritis and ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 1998;37:1363.
21. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-346.
22. Aho K, Kaipiainen-Seppänen O, Heliövaara M, Klaukka T. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:325-334.
23. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2000;27:1386-1395.
24. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:911-915.
25. Guillemin F, Briançon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol* 1994;23:264-268.
26. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1170-1178.

27. Harvey J, Lotze M, Stevens MB, Lambert G, Jacobson D. Rheumatoid arthritis in a Chippewa Band. I. Pilot screening study of disease prevalence. *Arthritis Rheum* 1981;24 :717-721.
28. Zeng Q, Huang S, Chen R. 10-year epidemiological study on rheumatic diseases in Shantou area. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1997;36:193-197.
29. Yenil O, Lâv I, Bilecen L. Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sagmalcilar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. *Z Rheumaforsch* 1968;27:215-223.
30. Akkoc N, Akar S. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey. *Clin Rheumatol* 2006;25:560-561.
31. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Arikan V. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol* 2005;24:212-214.
32. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986;13:899-902.
33. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4 (Suppl 3):S265-272.
34. Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* 2006;60:656-662.
35. Boki KA, Drosis AA, Tzioufas GA, et al. Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann RHEUM Dis* 1993;52: 517.
36. Orozco G, Rueda B, Martin J. Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother* 2006;60:656-662.
37. Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:717-727.
38. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Serio B. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. *Autoimmun Rev* 2005;4:497-502.
39. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:630-637.

40. Hatemi G, Yazıcı H. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. *J Int Med Sci* 2006;2: 12-17.
41. García-Patos V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:100-117.
42. 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;31:315-319.
43. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903–911.
44. Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005;11(Suppl 3):S39-44.
45. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5 (Suppl 4):S1-6.
46. Szekanecz Z, Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:289-295.
47. Molenaar ET, Voskuyl AE, Familian A, van Mierlo GJ, Dijkmans BA, Hack CE. Complement activation in patients with rheumatoid arthritis mediated in part by C-reactive protein. *Arthritis Rheum* 2001;44:997-1002.
48. Jose PJ, Moss IK, Maini RN, Williams TJ. Measurement of the chemotactic complement fragment C5a in rheumatoid synovial fluids by radioimmunoassay: role of C5a in the acute inflammatory phase. *Ann Rheum Dis* 1990;49:747-752.
49. Neumann E, Barnum SR, Tarner IH, Echols J, Fleck M, Judex M, et al. Local production of complement proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum* 2002;46:934-945.
50. Sweeney SE, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: regulation of synovial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:372-378.
51. Shinozaki M, Inoue E, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol* 2007;17:403-408.
52. Tchetverikov I, Kraan MC, van El B, Hanemaaijer R, Degroot J, Huizinga TW. Leflunomide and methotrexate reduce levels of activated matrix metalloproteinases in complexes with alpha2 macroglobulin in serum of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:128-130.

53. Keser G. Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. *J Int Med Sci* 2006;2:31-34.
54. Riedemann JP, Muñoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti-CCP antibody (anti-CCP2) testing in rheumatoid arthritis--a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S69-76.
55. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-920.
56. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:244-57.
57. Mierau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(6):975-9.
58. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):727-35.
59. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-145.
60. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27: 117-126.
61. Landewé RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum*. 2002;46:347-356.
62. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Julkunen H, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:55-62.
63. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of

nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 15:762-784.

64. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:137-146.

65. Lipsky PE. Romatoid Artrit. In; Faui AS.(Ed) HARRİSON Romatoloji. (Çev. Ed: Soy M.). İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 2007. ss: 85-104.

66. Onel D. Romatizmal Hastalıklar. Tayf Ofset, İstanbul, 326-327, 1994.

67. Dişlen N, Romatoid artrit. Karaaslan Y. (Ed). Klinik Romatoloji; Medico Graphics Ajans ve Matbaası, Ankara 1996, 86-110.

68. Firestin GS. .Romatoid Artritin Etyolojisi ve patogenezi. In; Haris ED (Ed) Kelley Romatoloji. (Çev. Ed: Arasıl T.). Ankara Güneş Kitabevi. 2006. ss: 996-1042.

69. Lipsky PE, van der heijde DM, St Clair EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Antitumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group *N Engl J Med* 2000;343: 1594-1602.

70. Weinblatt ME, Kremer JM; Bankhurst AD, et al: A trail of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: FC fusion protein, in patients with rheumtoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340: 253-259.

71. Van der Heijde DM, vanRiel PL, Nuvier-Zwart IH, et al: Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*1989;1: 1036-1038.

72. Infliximab (package insert). Malvern, Penn, Centocor, 2002.

73. Haris ED, Clinical features of rheumatoid arthritis. In Kelly W, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB.(Eds). *Textbook of Rheumatology* fifth edition. WB Saunders Company. London 1997, 899-923.

74. van der Linder S, van der Heijde D, Braun J. Spondiloartropatiler ve anklozan spondilitis. In; Harris ED (Ed) Kelley Romatoloji 7. baskı (Çeviri. Ed: Arasıl T). Ankara Güneş Kitapevi 2006; ss: 1125-1139.

75. Collantes E, Zarco P, Munoz E, et al. Disease Pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1309.

76. Dougados M, van der Linder S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group: Preliminary criteria for the classification of the spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218.
77. Lopez-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1995; 45: 169.
78. Nasution AR, Marjuadi A, Kunmartini S, et al. HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondylarthropathy. *J Rheumatol* 1997; 24: 1111.
79. van der Linder SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 241.
80. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:128.
81. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:955.
82. Munoz-Fernandez S, Martin-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:487.
83. Vosse D, Feldtkeller E, Erlendsson J, et al. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004; 31:1981.
84. Mundwiler ML, Siddique K, Dym JM, et al. Complications of the spine in ankylosing spondylitis with a focus on deformity correction. *Neurosurg Focus* 2008; 24:E6.
85. Gratacós J, Collado A, Sanmartí R, et al. Coincidental amyloid nephropathy and IgA glomerulonephritis in a patient with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1993; 20:1613.
86. Lance NJ, Curran JJ. Amyloidosis in a case of ankylosis spondylitis with a review of the literature. *J Rheumatol* 1991; 18:100.
87. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, et al. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:19.

88. Lee YSL, Schlotzhauer T, Ott SM, et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1997; 103: 233.
89. Vosse D, Landewe R, van der Heijde D, et al. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case control study. *Ann Rheum Dis* 2008.
90. Geusens P, Vosse D, van der Heijde D, et al. High prevalence of thoracic vertebral deformities and discal wedging in ankylosing spondylitis patients with hyperkyphosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1856.
91. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37:23.
92. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:451.
93. Braun J, Bollow M, Eggens U, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondyloarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:1039.
94. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalance of spondyloarthropaties in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41:58.
95. Geijer M, Sihlbom H, Gothlin JH, et al. The role of CT in the diagnosis of sakroiliitis. *Acta Radiol* 1998;39:265.
96. Tyrell PNM, Davies AM, Evans N: Neurological disturbances in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:714.
97. Band DA, Jones SD, Kennedy LG, et al. Which patients with anklosing spondylitis derive most benefit from inpatient management program? *Rheumatol* 1997; 24:2381.
98. Dagfinder H, Hagen K. Physiotherapy interventions for anklosing spondylitis (Cochrane review). In *Cochrane Library*, Oxford: update software, 2001.
99. Song IH, Poddubny DA, Rudwaleit M, et al. Benefits and risk of anklosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2008; 58:929.
100. Calin, A, Elswood, J. A prospective nationwide cross-sectional study of NSAID usage in 1331 patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990; 17:801.

101. Sidiropoulos, PI, Hatemi, G, Song, IH, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 355.
102. Ferraz MB, Tugwell P, Goldsmith CH, et al. Meta-analysis of sulphasalazine in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1990;17:1481.
103. Chen, J, Liu, C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006; 33:722.
104. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31:1568.
105. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29:160.
106. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004524.
107. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:208.
108. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11:1.
109. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005; 53:856.
110. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2447.
111. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: Results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006; 55:812.

112. Barnabe C, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 2008; [E-pub ahead of print].
113. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:665.
114. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 36:801.
115. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003; 62:829.
116. Bailey B. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. Vols 1&2 Philadelphia: LB Lippincott, 1993.
117. Lee KJ. *Essential Otolaryngology: Head and Neck Surgery*. 7th ed. Stamford, Connecticut. Appleton&Lange, 1999.
118. Durrant JD, Lovrinic LH. *Bases of Hearing Science*, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1995.
119. Bess FH, Hulmes LE. *Audiology: The Fundamentals*, 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1995.
120. Gussen R. Atypical ossicle joint lesions in rheumatoid arthritis with sicca syndrome (Sjogren syndrome). *Arch Otolaryngol* 1977; 103:284-286.
121. Heyworth T, Liyanage SP: A pilot survey of hearing loss in patient with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1972;1:81-83.
122. Öztürk A, Yalçın Ş, Kaygusuz İ, Şahin S, Gök Ü, Karlıdağ T, Ardiçoğlu Ö. High-Frequency Hearing Loss and Middle Ear Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 411-417.
123. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Ünlüsoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors affecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1719-1726.

124. Robinette M Clinical observations with transient otoacoustic emissions with adults. *Semin Hear* 1992; 13:23–36.
125. Bonfils P, Bertrand Y, Uziel A Evoked otoacoustic emissions: normative data and presbycusis. *Audiology* 1988;27:27–35.
126. Desai A, Reed D, Cheyne A et al Absence of otoacoustic emissions in subjects with normal audiometric thresholds implies exposure to noise. *Noise Health* 1999;1:58–65.
127. Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh HL. Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 637-640.
128. İkiz AO, Unsal E, Kirkim G, Erdağ TK, Güneri EA. Hearing loss and middle ear involvement in patients with juvenil idiopathic arthritis. *Int J Pediatric Otorhinolaryng* 2007; 71:1079-1085.
129. Copeman WSC: Rheumatoid otoarthritis. *Br Med J* 1963;2:1526-1527.
130. Dagli m, Acar FS, Karabulut H, Eryilmaz A, Inal EE. Evaluation of hearing and cochlear function by DPOAE and audiometric tests in patients with ankylosing spondilitis 2007;27:511-516.
131. Adam M, Erkan AN, Arslan D, Leblebici B, Özlüoflu L, Akman MN. High-frequency sensorineural hearing loss in patients with ankylosing spondylitis: is it an extrarticular feature of disease? *Rheumatol Int* 2008; 28: 413-417.
132. Eryilmaz A, Dağlı M, Karabulut H, Acar FS, İnal EE, Gocer C. Evaluation of hearing loss in patients with ankylosing spondylitis. *JLO* 2007; 121:845-849.
133. Goodwill CJ, Lord IJ, Jones RPK. Hearing in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum* 1972; 31:170-173.

