

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ROMATOİD ARTRİTTE HASTALIK PROGRESYONUNUN
RADYOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUAR PARAMETRELERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ebru ACAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeliha ÜNLÜ

MANİSA - 2010

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ayrıca tezimin planlanması ve yapım aşamasında desteğini esirgemeyen ve yol gösterici olan değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Zeliha ÜNLÜ' ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini bizlerle aktaran, yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Lale CERRAHOĞLU' na, Doç. Dr. Tuncay DURUÖZ' e, Doç. Dr. Canan TIKIZ' a,

Tezimdeki katkılarından dolayı Radyoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Serdar TARHAN' a, Klinik biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Cevval ULMAN' a,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Nöroloji Anabilim Dalı, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Birlikte çalışmaktan keyif duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm çalışanlarına;

Sevgi ve desteklerini, hep yanımda hissettiğim, eşim, oğlum ve aileme;

sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Dr. Ebru ACAR

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	
1. Romatoid Artrit tanımı	3
2. Romatoid Artrit Epidemiyoloji	3
3. Romatoid Artrit Etyoloji	3
4. Patoloji ve patogenez	5
5. Romatoid Artrit' in klinik özellikleri	7
6. Romatoid Artrit' te laboratuvar bulguları	14
7. Romatoid Artrit' te radyolojik bulgular	22
8. Romatoid Artrit tanı ve ayırıcı tanısı	25
9. Romatoid Artrit' te Klinik seyir ve prognoz	26
10. Hastalık aktivitesi ölçümleri ve fonksiyonel Değerlendirme	27
11. Romatoid Artrit tedavisi	30
III. GEREÇ VE YÖNTEM	34
IV. BULGULAR	38
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	59
VI. ÖZET	71
VII. İNGİLİZCE ÖZET	73
VIII. EKLER	75
IX. KAYNAKLAR	77

KISALTMALAR

RA	:Romatoid Artrit
ACR	:American College of Rheumatology
RF	:Romatoid Faktör
AKA	:Anti keratin antikorlar
AFA	:Anti Fillagrin Antikoru
Anti CCP	:Anti Cyclic Citrullinated Peptide
Anti MCV	:Anti Modified/Mutated Citriline Vimentin
MR	:Manyetik Rezonans
DMARD	:Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
	:Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
MHC	:Doku Uygunluk antijenleri
	:Major Histocompatibility Complex
EBV	:Ebstein-Barr virüs
CMV	:Citomegalo virüs
HTLV-1	:Human T Hücre Lösemi Virüs 1
IgG	:immünoglobulin G
Gp39	:Glikoprotein 39
HnRNP-A2	:Heterojen Nükleer Ribonükleoprotein-A2
UDPGD	:Uridin difosfoglukoz dehidrogenaz
IFN- γ	:İnterferon gama
IL-2	:İnterlökin 2
TNF- α	:Tümör Nekrozis Faktör Alfa
RANKL	:Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör Kappa-Beta Ligand
ANA	:Anti Nükleer Antikor
MKF	:Metakarpofalangeal Eklemler
PİF	:Proksimal İnterfalangeal
NSAİİ	:Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
CRP	:C-reaktif protein
HsCRP	:Yüksek Sensitif CRP

EULAR	:European League Against Rheumatism
ACPA	:Anti-Citrullinated Peptid Antikorları
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
APF	:Antiperinükleer Faktör
AKA	:Antikeratin antikorları
PAD	:Peptidilarginin Deiminaz
ELISA	:Enzim Bağımlı İmmün Absorban Ölçüm
USG	:Ultrasonografi
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
OMERACT	:Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
RAMRIS	:Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System
MTF	:Metatarsofalangial
CPPD	:Kalsiyum Pirofosfat Birikimi Hastalığı
VAS	:Vizüel Analog Skala
SDAI	:Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi The Simplified Disease Activity Index
CDAI	:Klinik Hastalık Aktivite İndeksi The Clinical Disease Activity Score
DAS-28	:Disease Activity Score 28 Hastalık Aktivite Skoru
HAQ	:Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi Stanford Health Assesment Questionnare
AIMS	:Arthritis Impact Measurement Scale
GYA	:Günlük Yaşam Aktiviteleri
MTX	:Metotreksat
SSZ	:Sülfasalazin
HCQ	:Hidroksiklorokin
CQ	:Klorokin
COX	:Siklooksijenaz
FTR	:Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon

I. GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) kronik, simetrik, poliartiküler eroziv artrit ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Dünyada genel nüfusun %0,5 ile %1' ini etkileyen, en sık rastlanan inflamatuvar artrittir. Hastalık başta, el ve ayak eklemlerinde olmak üzere tüm eklemlerde simetrik tutulum ve deformite yapabilir. Hastalıkta eklem tutulumunu şiddeti, engelliliğe, yaşam kalitesinin azalmasına ve hatta erken ölüme sebep olabilir (1, 2, 3).

Günümüzde halen RA tanısı American College of Rheumatology (ACR)' nin 1987' de tanımladığı kriterlere dayanarak konmaktadır. Bu kriterlerin içindeki tek serolojik belirteç Romatoid Faktör (RF)' dür. Ancak bu kriterlerin erken RA tanısında geçerliliği son zamanlarda sorgulanmaktadır çünkü çoğu erken RA hastasında semptomlar siliktir ve tanı kriterlerini karşılamaz (1, 2, 3). RA tanısının erken konulması, tedavi ile eklem hasarın önüne geçilebilmesi açısından çok önemlidir. RF, ACR tarafından belirlenen tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmesine rağmen, RA dışında başka hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde de pozitif saptanabilmektedir (4). Bu yüzden RF, RA' ya duyarlı ancak özgül olmayan bir parametredir.

Son yıllarda RA' li hastaların serumlarında RF dışında tanıda kullanılabilecek başka otoantikorlar da tanımlanmıştır (1, 5, 6, 7). Bunlar antiperinükleer faktör, anti keratin antikoru, anti fillagrin antikoru (AFA), anti Sa antikoru ve anti cyclic sitrullinated peptitleri (anti CCP) içeren sitriline proteinlere karşı gelişen antikorlardır (1, 5, 6).

Yapılan çalışmalarda sitriline olmuş yapısal bir protein olan vimentine karşı yani Sa antijenine karşı geliştiği gösterilen Anti Sa antikorlarının RA için %95' ten fazla özgüllüğe sahipken duyarlılığı %50' den az olarak saptanmıştır. Her ne kadar duyarlılığı düşük olsa da Anti Sa antikorlarının RA ile ilişkili diğer otoantikorlarla kıyaslandığında eroziv hastalıkla ve hastalık aktivitesiyle daha fazla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (1, 6, 7, 8, 9, 10, 11). Bu araştırmalar anti Modified/Mutated Citriline Vimentin (MCV) antikorlarının agresif, destrüktif hastalığın belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir (6,10). Ayrıca Anti MCV antikorlarının özellikle RF ve Anti CCP'nin negatif olduğu hastalarda tanı için yararlı olabileceğini bildiren yayınlar vardır (12).

Konvansiyonel radyografi ile erozyonların erken RA' li hastalarda saptanması zordur. Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme hastalığın erken dönemlerinde sinoviti, erozyonları, eklem içindeki sıvıyı ve yumuşak dokuyu tespit etmekte hem fizik muayeneye hem de konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlıdır. Konvansiyonel metotlarla RA tanısı konulamayan hastalarda MR görüntüleme ile saptanan bulgular ışığında tanı koymada MR görüntüleme Anti CCP' den daha yardımcıdır (13, 14, 15, 16, 17). Özellikle Gadolinium gibi kontrast ajanlar kullanıldığında sinoviyal inflamasyon yağdan, komşu kemik ödeminden ve eklem efüzyonundan da kolaylıkla ayırt edilebilir (17, 18).

MR görüntüleme ile saptanan kemik ödemi inflamasyonun çok erken belirleyicisidir ve sinovitin derecesi ile birlikte ilerde gelişecek erozyonları belirleyebilir ve bu yüzden prognostik öneme sahiptir (14, 16, 19, 20). MR hastalarda tedavi kararını etkileyebilecek prognozun öngörülmesinde ve hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) yanıtı monitörize etmek için de kullanılabilir bir görüntüleme yöntemidir (16).

RA' nın erken tanısı ve ilerleyişinin önceden belirlenmesi son yıllarda üzerinde yoğun araştırma yapılan önemli bir konudur. Çünkü etkin tedaviler ancak bu yolla tedavide başarıyı artırmaktadır.

Bu çalışmada ileri tutulumu olmayan (hastalık süresi 5 yıldan az olan) olgularda hastalık progresyonunda laboratuvar ve radyolojik yöntemlerin kullanılabilirliği araştırıldı. Bu amaçla yeni bir test olan anti MCV antikor tetkiki ve MR görüntüleme kullanıldı.

II. GENEL BİLGİLER

1.ROMATOİD ARTRİT TANIMI

RA; etyolojisi belli olmayan, özellikle periferik sinovyal eklemleri simetrik olarak tutan ve eklemlerde şekil bozuklukları ile seyredabilen, kronik seyirli, en sık rastlanan inflamatuvar artritir (1, 2, 4).

Hastalık eklem sinovyasında inflamasyonla başlar. Zamanla sinovya da pannüs formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformitelerine yol açar (4, 21). Sistemik komplikasyonlar ve eklem tutulumunun şiddeti hastalarda engellilik, yaşam kalitesinin azalması ve hatta mortalite ile sonuçlanabilir (1, 2, 3, 4).

2. EPİDEMİYOLOJİ

RA' nın prevalansı çeşitli toplumlarda % 0,3–5 arasında değişmektedir (5,8). Birçok otoimmün hastalık gibi kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın / erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Hastaların %80'i 35–50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (21,22). Erkeklerde 40 yaşından 60 yaşına doğru ilerledikçe RA insidansında artış vardır (23).

3. ETYOLOJİ

RA' in etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı kompleks, multifaktöriyel bir etyoloji söz konusudur. Etiyolojide rol oynadığı tahmin edilen faktörler, *genetik faktörler, enfeksiyonlar immün sistem bozukluğu, stres, cinsiyet, travma, endokrin ve çevresel faktörlerdir* (2, 21, 24).

RA' de genetik faktörlerin önemini vurgulayan en önemli örnek, tek yumurta ikizlerinden biri hastalandığında diğer ikizde de hastalığın görülme oranı %30-50 arasındayken, genel toplumda bu oran %1 olup, RA' lı bir hastanın çift yumurta ikizinde hastalık gelişme riski ise %2-%5 gibi oranlara düşmektedir (2, 21).

Son yıllarda Doku Uygunluk antijenleri (Major Histocompatibility Complex; MHC) ile yapılan çalışmalar sayesinde RA' de genetik faktörlerin rolü aydınlanmaya başlamıştır.

MHC sınıf 2 moleküllerinden olan HLA-DRB1 loküsünde bulunan HLA-DR4 aleli RA gelişimi ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. RA' li hastaların %70' inde HLA-DR4 bulunur bu oran kontrol grubunda %30' dur (2). Bunun dışında RA gelişiminde etkili olduğu saptanan başka aleller de tanımlanmıştır. HLA DR2, -DR3, -DR7'nin hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (24). Tüm bu aleller HLA-DRB1 zincirinin üçüncü aşırı değişken bölgesinde korunmuş aminoasit sekanslarını paylaşırlar, bu da ortak epitop hipotezi olarak bilinir (25).

RA, diğer otoimmün hastalıkların çoğunda olduğu gibi kadınlarda daha sık görülmektedir ve kadınlarda daha şiddetli seyretmektedir. Kadın erkek oranı 2/1-4/1 arasında değişir. Cinsiyet farklılığının esas nedeni bilinmemektedir ancak seks hormonlarının immün mekanizmalar üzerindeki etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bugüne kadar RA etyolojisinde rol oynadığına inanılan enfeksiyöz nedenler üzerinde de çok durulmakla birlikte herhangi bir mikroorganizma net olarak ortaya konulamamıştır. Mikoplazma, Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalo virüs (CMV), parvovirüsler ve rubella virüs gibi ajanlar hastalığın nedeni olarak gösterilmiş ancak, bu virüslerin ya da diğer enfeksiyöz ajanların RA' ya neden olduğuna dair kanıtlar bulunamamıştır (22,24). Üzerinde yoğun olarak çalışılan mikroorganizma EBV' dir. Yapılan çalışmalarda RA' li hastaların serumlarında EBV ile enfekte B hücre sayısı ve anti EBV antikor titreleri sağlıklılardan daha yüksek bulunmuştur (26). Rubella, Human T Hücre Lösemi Virüs 1 (HTLV-1), parvovirüs B19, Hepatit B ve C gibi virüsleri içeren birçok virüsle karşılaşıldıktan kısa bir süre sonra RA' i taklit eden simetrik poliartrit tablosu oluşabilmektedir (26).

Sigara, diyet ve meslek RA ile ilişkili olduğu düşünülen çevresel faktörlerdendir. Tüm potansiyel çevresel tetikleyiciler arasında, RA gelişimi ile kesin ilişki saptanan tek faktör sigara içilmesidir (21, 22).

RF' nin keşfedilmesi ve immünoglobulin G (Ig G) molekülünün kristalize parçasındaki (Fc) antijenik belirleyicilere karşı oluşan otoantikor olduğunun anlaşılması, RA' nın otoimmün bir hastalık olduğu kavramını ortaya koymuştur (2,27). Romatoid artrit, romatoid faktörün yanı sıra birçok otoantijen de otoimmüniteyi etkilemektedir, ancak bunların kesin rolü kanıtlanamamıştır.

Romatoid artritte otoantijenler;

- Sitrüline edilmiş peptidler
- Kartilaj antijenleri (Tip II kollajen, Glikoprotein 39 (Gp39), Kartilaj bağlayıcı protein, Proteoglikanlar, Aggrekan)
- Glukoz-6-fosfoizomeraz
- HLA-DR (QKRAA)
- Isı şok proteinleri
- Ağır zincir bağlayıcı protein
- Heterojen Nükleer Ribonükleoprotein-A2 (HnRNP-A2)
- İmmünoglobulinler (2)

4. PATOLOJİ VE PATOGENEZ

RA esas olarak sinoviyumun inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Sinoviyumun en önemli fonksiyonu, eklem kıkırdığının beslenmesini sağlayan ve eklem sürtünmesiz hareketi için kayganlaştırıcı olan sinoviyal sıvıyı salgılamaktır. Sinovyanın iki hücre katmanı vardır. İç hücre dizisi "intimal lining" (intimal tabaka) olarak adlandırılır, gevşek organize olmuştur ve avaskülerdir. Sinoviyal sıvının üretiminden sorumludur. İç hücre dizisinde iki temel hücre tipi mevcuttur. Tip A hücreler "makrofaj benzeri" hücrelerdir ve kemik iliğinden köken alırlar. Fagositoz, antijen sunumu, sitokinler, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentezi ve sekresyonu, birçok inflamatuvar mediatörün ve doku yıkımına neden olan enzimlerin üretimi gibi çok sayıda fonksiyonları vardır. Başlıca IL-1 ve TNF- α salgırlar. Ayrıca yeni kan damarlarının oluşumunda önemli rol oynarlar. Diğer hücre tipi Tip B hücreler olup, mezenkimal kökenlidirler ve "fibroblast benzeri" morfolojileri vardır. Hyalüronik asit sentezinde rol oynayan Uridin difosfoglukoz dehidrogenaz (UDPGD) üretimini yaparlar. Sitokinler, MMP' ler ve araşidonik asit metabolitleri gibi birçok inflamatuvar ve yıkım mediatörlerini sentezleme kapasiteleri vardır. Kıkırdak ve kemik yıkımında birincil etkin rol oynayan hücrelerdir. İkinci hücre katmanı dış hücre tabakası olup, "sublining" (subintimal tabaka) olarak adlandırılır göreceli olarak aselülerdir ve kan damarları ve fibroblastlar içerirler (4, 25, 28, 29).

RA' da immün yanıt sinoviyumda başlamaktadır. En erken lezyon mikrovasküler hasar ve sinoviyumu döşeyen hücrelerin sayısındaki artıştır.

Sinovyum hipervasküler, proliferasyon gösteren, adeta bir tümör dokusuna dönüşür ve sinovyumun histopatolojik yapısı değişir. Işık mikroskobu ile yapılan incelemede; sinovyumı kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi; mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal ve segmental damarsal değişiklikler; ödem ve sıklıkla küçük kan damarları etrafında agregatlar halinde toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonu saptanır (21, 22).

Romatoid sinovyumun gelişmesinde hem hücresel hem de humoral immün mekanizmaların rolü vardır.

Hücresel immün mekanizmada tetikleyici antijenin, antijen sunan hücre aracılığıyla T lenfositlerini aktive etmesiyle immün yanıt başlar. Buradaki T hücreleri CD4+ T hücreleridir. Aktive olan bu hücreler interferon gama (IFN- γ) ve interlekin 2 (IL-2) gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfositleri, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) salgılanır.

Yardımcı T lenfositler tarafından aktive edilen B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immünglobulin ve RF salgırlar. Ayrıca B hücreleri CD4+ T hücrelerine antijen sunarlar. Salgılanan Ig' ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluştururlar. İmmün kompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği artırarak polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosit ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar.

RF salgılanması, immün kompleks oluşumu, kompleman aktivasyonu da RA patogeneğinde hümmoral mekanizmadan sorumludur (21, 22, 25).

Hastalığın erken safhasında doku ödemi, yeni kan damarı yapımı ve sinoviyal intimal hücrelerin hiperplazisi görülür. Kronik fazda ise sinoviyal hiperplazi daha belirgin hale gelir. Bu hiperplazi Tip B hücrelerin lokal olarak çoğalmasına ve makrofaj benzeri Tip A hücrelerinin kemik iliğinden migrasyonuna bağlıdır. Kronik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna bağlı olarak sublining yani dış hücre sırası hiperplazisi de belirgindir. Bu tabakada T lenfositler (çoğunluğu

CD4+), B-lenfositler, makrofajlar ve plazma hücreleri birikir. Bu evrede artmış kan damarları gözlenir (4, 22, 25, 28, 29).

Prolifere romatoid sinovyumun kıkırdığı, kemiği ve bağları erozyona uğratan invaziv kısmına "pannus" denir. Kıkırdak-pannus bileşkesinde, fibroblast benzeri sinoviositler ve makrofajlar kıkırdığı penetre eden dokuda kümeleşirler. Sinoviyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve pannus kıkırdak hasarına neden olur. Pannustaki sitokinler IL-1, IL-6 ve TNF- α olup, fibroblast benzeri sinoviyal hücrelerin çoğalmasına, kondrosit matriks üretiminin azalmasına ve metalloproteinaz üretiminin artışına neden olur. Polimorfonükleer hücreleri ortama çeken IL-8 veya T-hücre aktivasyonu yapan IL-15 gibi diğer sitokinler, enflamatuvar cevabın oluşmasında etkili olurlar. Pannus kapsüler sınıra dayandığında komşu kıkırdak ve kemikte invazyon meydana gelir. Bu durum radyolojik incelemede, romatoid artrit için tipik olan marjinal erozyon şeklinde görülür (4,22, 25, 28, 29).

Pannus marjinal erozyonların oluşumundan doğrudan sorumludur. Pannus kemik iliğine de geçebilir ve burada inflamatuvar maddeler subkondral kemikte rezorpsiyona neden olacak osteoklastik aktivasyona yol açarlar. Eklem kıkırdığı kenarındaki kemik kaybı damarlanmada artışa, pannusun direk invazyonuna ve inflamatuvar moleküllerin eklem içinde veya çevresinde dolaşımına bağlıdır. Sistemik kemik kaybı inflamatuvar olay sonucu üretilen sitokinlere bağlıdır(25, 28).

RA' da inflamatuvar sitokinlerden olan IL-1 ve TNF- α sinoviumda, sinoviyal sıvıda ve sistemik dolaşımda artarak yıkımının artması ve yapımının azalması sonucunda lokal ve sistemik kemik kaybına yol açarlar. Osteoklastik farklılaşma için etkili olan faktörlerden, Reseptör-Aktivatör Nükleer faktör-B Ligand (RANKL), IL-1 ve TNF- α romatoid sinoviyumda bulunmuştur. IL-1 ve TNF- α , osteoklastik farklılaşmada önemli role sahip olan RANKL üretimini artırır. Romatoid sinoviyumda fibroblastlar ve aktif T hücreleri, RANKL sentezlerler ve bu şekilde osteoklast migrasyonunu ve aktivitesini arttırırlar. Diğer yandan IL-1 ve TNF- α osteoblast apoptozunu da artırarak sonuçta kemik yıkımını artırıp yeni kemik yapımını engellerler (25, 28).

5. ROMATOİD ARTRİT' İN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

RA başta el bileği ve elin küçük eklemlerinde olmak üzere tüm sinoviyal eklemleri etkileyebilen simetrik kronik artrit ile karakterizedir. Hastalığın başlangıcı hastadan hastaya farklılık gösterir.

RA' lı hastaların üçte ikisinde hastalık sinsi olarak başlar. Başlangıçta halsizlik, iştahsızlık, bazen düşük dereceli ateş gibi konstitüsyonel semptomlar ve artralji, sabah tutukluğunu gibi kas iskelet sistemi belirtileri ortaya çıkar.

Sabah tutukluğu ağrıdan bile önce ortaya çıkabilir. Nedeni uyku sırasında inflame eklemlerdeki ödemdir. Kişi sabah uyanıp eklemlerini kullandıkça kaslar ve eklemlerin birlikte çalışmasıyla ödem sıvısı ve inflamatuvar mediatörler venöz dolaşım ve lenfatik dolaşım aracılığı ile ortamdan uzaklaştırılır ve sabah tutukluğu azalır. Hastalığın en önemli özelliği olan simetrik artrit ortaya çıkana kadar geçen bu dönem haftalar veya bazen aylarca sürebilir ve tanıyı güçleştirip tanının gecikmesine neden olur.

Simetrik artrit öncelikle el bilekleri, elin küçük eklemleri başta olmak üzere dirsekler, dizler ve ayak bileklerinde görülebilir. Zamanla tutulan eklem sayısı da artar. RA' da tutulan eklemlerin yanındaki kaslarda sinsi bir atrofi başlar. Bunun sonucu olarak ta hastalarda ağrı ile uyumlu olmayan bir güçsüzlük ortaya çıkar; hasta merdiven inip çıkmakta, kapı açmakta zorlandığını ifade eder.

Hastaların %8-15' inde akut başlangıç, %15-20' sinde subakut başlangıç görülür. Akut başlangıçta hastanın semptomları birkaç gün içinde giderek artar, bu tipte başlayan hastalarda asimetrik eklem tutulumu eğilimi daha fazladır ve bu hastalara sıklıkla ateş, splenomegali ve lenfadenopati eşlik eder. Bu grup hastalarda RA tanısı koymak için ayırıcı tanının dikkatli yapılması gerekir (4, 21, 22, 23)

Erişkin başlangıçlı Still Hastalığı; RA' in nadir başlangıç formlarından biridir. Normalde erişkin RA hastalarında ateş sık rastlanan bir bulgu değilken Still hastalığında akut ateşle başlayan, juvenil RA' ya benzeyen bir tablo gelişir. Ateşle birlikte gövde ve ekstremitelerde basmakla çabuk solan pembe veya somon rengi maküler döküntüler ortaya çıkar. Genellikle 3-4. dekatlarda görülür. Serumda RF ve Anti Nükleer Antikor (ANA) negatiftir, subkutan nodül görülmez. Perikardit, plevral efüzyon ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir. Bu hastalarda sık rastlanan ve tanı koymada yardımcı olan bir diğer bulgu da serum ferritin seviyelerindeki aşırı artıştır. Eğer bir hastada 10,000 ng/ml' den daha yüksek serum ferritini saptanırsa tanıda erişkin Still hastalığı da düşünülmelidir (4, 21, 22, 23)

Bir diğerk akut başlangıçlı tablo Palindromik Romatizmadır. Eklemlerde birkaç saat ile birkaç gün devam eden, sekel bırakmadan spontan gerileyen artrit ataklarıyla karakterizedir. Ataklar arası dönemlerde normal klinik ve laboratuvar bulguları olan hastaların 1/3' ünde RF pozitifliği saptanır. Palindromik romatizma tanılı hastaların yaklaşık yarısında zamanla tipik RA kliniğı yerleşir (4, 21, 22, 23).

RA' DA EKLEM TUTULUMU

Başlangıçta eklemlerdeki ağrı ve hassasiyet iyi lokalize edilemeyebilir. Eklemlerde sabah tutukluğu tipiktir ve bir saatten uzun süren sabah tutukluluğı inflamatuvar artiritin değışmeyen bulgusudur ve inflamatuvar olmayan eklem hastalıklardan ayırt etmeyi sağlar. İnflamatuvar olmayan eklem hastalıklarında sabah tutukluğu görülebilir ancak süresi bir saatin altındadır.

Klinik olarak sinoviyal inflamasyon şişlik, hassasiyet ve hareket kısıtlılığına yol açar. Fizik muayenede sıcaklık, eklemlerde şişlik saptanabilir ama kızarıklık çok beklenmez. Kızarıklık olan durumlarda ayırıcı tanıda gut artiti veya septik artrit gibi diğerk hastalıklar düşünölmelidir.

Eller: RA' de en sık tutulan eklemler el bileğı ve elin küçük eklemleridir. Elde eklemlerin yanı sıra eklem çevresi yumuşak dokularda da bursit, tenosinovit gibi yapıların inflamasyonu nedeniyle şişlik saptanabilir. Elde en sık etkilenen eklemler el bileğı eklemleri, metakarpofalangeal eklemler (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerdir. Distal interfalangeal eklemlerde tutulum görülmez.

El bileğindeki dorsal şişlik, unlar stiloid çıkıntıda şişlik ve ekstansiyon kaybı hastalığın en erken bulgularındandır. Trianguler ligamanın zayıflaması sonucu el bileğinde volar yönde subluksasyon gelişir. El bileklerinin tutulması sonucunda deformite, hareket kısıtlılığı, sinovitin karpal tünelde median siniri basıya uğratması sonucu karpal tünel sendromu görülebilir.

MKF eklemlerde unlar deviasyon ve volar subluksasyon karakteristiktir. Unlar deviasyonu kompanse etmek için bilekte radial deviasyon gelişir.

PİF eklemlerde sinovite bağılı efüzyon ya da yumuşak doku kalınlaşmaları sonucu parmakta fuziform görünüm ortaya çıkar. PİF eklemlerde kollateral ligaman desteğinin azalmasına bağılı olarak çeşitli deformiteler gelişir. Boutonniere deformitesi (düğme iliğı deformitesi), kollateral ligamanın volar yönde sublukse olması ve parmaklarda ekstansör mekanizmanın bozulmasına bağılı olarak PİF

eklemlerde hiperfleksiyon, DİF eklemlerde hiperekstansiyon ile karakterizedir. Kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesinin tersidir. Kollateral bantlar dorsal yöne sublukse olmuştur ve PİF eklemlerde hiperekstansiyon, DİF eklemlerde hiperfleksiyon ortaya çıkar.

Elde RA' ya bağlı en ciddi tutulum rezorbtif artropatidir. Eklemi oluşturan kemiklerde ciddi erozyonlar ve rezorbsiyon vardır. Kemik rezorbsiyonu falanksların diafizleri boyunca ilerler, falankslar birbiri içine retrakte olabilir, teleskop parmak görünümünü ortaya çıkar. Bu tablo özellikle iyi tedavi edilmemiş ve agresif hastalığı olanlarda görülür. Günümüzde RA için daha etkili tedaviler yapıldığı için rezorbtif artropati çok nadir görülür.

Dirsek; RA hastalarında sık tutulan eklemlerden biridir. En erken bulgusu ekstansiyon kısıtlılığıdır. Hastalık şiddeti ile ilgili olarak dirsek tutulum sıklığı %20-65 arasında değişmektedir. Dirsekte olekranon bursiti de sık görülür ve dirsek romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemdir.

Omuz: Omuz eklemi tutulumu daha çok ilerleyici hastalığı olanlarda görülür. Omuzda sadece glenohumeral eklem tutulmaz, yanı sıra bursalar, tendonlar ve rotator manşon da etkilenir.

Temporomandibular Eklem: RA' lı hastaların %55' inde hastalık seyri boyunca çene ile ilgili yakınmalar vardır. Temporomandibular eklem tutulumunda ağzın açılıp kapanması ağrılı ve kısıtlıdır. Radyolojik görüntülemelerde eklemlerde erozyonlar saptanabilir.

Krikoaritenoid Eklem: Bu eklemler vokal kordalara abdüksiyon ve addüksiyon yaptırarak sesin tonunu ve volümünü değiştirirler. Tutulum olduğunda boğaz ağrısı, seste boğuklaşma ve inspiryum sırasında zorluk gibi yakınmalar ortaya çıkar.

Kalça: Özellikle hastalığın ileri evrelerinde kalça tutulumu görülür. Kasıkta lokalize ağrı ve yürüme güçlüğü vardır. Hem femur başında hem de asetabulumda erozyon gelişirse asetabular protrüzyon ortaya çıkar. İç rotasyon kaybı radyolojik bulgularla iyi korelasyon gösteren bir fizik muayene bulgusudur.

Diz: Diz RA' da sık tutulan eklemler arasındadır. Tutulumun en erken fizik muayene bulgusu quadriceps kasındaki atrofidir ve dizde ekstansiyon kısıtlılığıdır. Dizde sinoviyal hipertrofi, kronik efüzyon ve ligamanlarda gevşeklik saptanabilir. Dizde aşırı sıvı varlığında inflamasyonlu sinoviyumun arka bölümünün kese halini

almasına bağılı olarak ağırlı olan Baker kisti gelişir. Baker kisti rüptüre olup bacağı yayılabilir ve tromboflebiti taklit edebilir.

Ayak Bileğı Ve Ayak: Ayakta metatarsofalangeal eklem tutulumu oldukça sık iken, tibiotalar eklem tutulumu nadirdir. Metatars başlarında subluksasyon görülebilir. Medial malleolun hemen arkasında bulunan ve posterior tibial sinirin geçtiğı tarsal tünelin sinovit sonucu sıkışması ile tarsal tünel sendromu ortaya çıkabilir, ayak tabanında yanma ve uyuşmalar görülebilir.

Servikal Omurga Tutulumu: Servikal omurgada en sık C1-C2 tutulumu gözlenir. Atlantoaksiyal sublukasyon, sinovit ve erozyon saptanabilir. Atlantoaksiyal sublukasyonun en erken klinik bulgusu oksiputa yayılan ağrıdır.

Kulak içindeki küçük eklemlerin tutulumu sonucu işitmede azalma, Sternoklaviküler ve manubriosternal eklemlerin tutulumu ve manubriosternal eklemden dislokasyon görülebilir (4, 21, 22, 23).

RA' DA EKLEM DIŞI TUTULUM

RA eklemler dışında diğere organlar da tutulum yapabilen sistemik bir hastalıktır. Eklem dışı tutulumun bazen klinik önemi olmazken bazı organ sistemlerinin tutulumu morbidite nedeni olabilir. Bu tutulumlar daha yüksek titrede RF olan bireylerde meydana gelir.

Romatoid Nodüller: Subkutan nodüller seropozitif hastaların % 20'sinde görülürken, seronegatif olanlarda daha nadirdir. Bu nodüller hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir ve ağır olgularda daha sıktır. Daha çok dirsek, parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum ve aşil tendonu gibi ekstansör yüzeylerde ve mekanik basınca maruz kalan bölgelerde görülürler. Ayrıca nodüller kalp, akciğere, vokal kordlar üzerinde, sklerada, santral sinir sisteminde de saptanabilir. Nodüller ağrısız, sert ve sıklıkla alttaki periosta yapışık şişliklerdir. Ancak yumuşak ve hareketli de olabilirler. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye paralel olarak küçülür hatta kaybolabilirler. Hastalığın metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile tedavi komplikasyonu olarak nodüllerde büyüme olabilmektedir (21, 22, 23).

Pulmoner Tutulum: RA akciğerlerde 6 farklı klinik tabloya neden olabilir. Bunlar; plevral hastalık, intersitisyel fibrozis, nodüler akciğere hastalığı, bronşiolitis, pulmoner hipertansiyonla beraber arteritis ve küçük hava yolları hastalığıdır. RA'

ya bağı plevral sıvının tipik özelliği glukoz seviyesinin çok düşük olmasıdır. Plevral sıvı kendiliğinden gerileyebilir. Pulmoner nodüller pnömokonyozu olan bireylerde ortaya çıkarsa diffüz, nodüler, fibrotik bir süreç olan Caplan Sendromu gelişebilir (21, 22, 23).

Kardiyak Tutulum: Hastalığın seyri boyunca RA' ya bağı klinik bulgu veren kalp hastalığı nadirdir. Kardiyak komplikasyon olarak en sık perikardit görülür, ancak semptomatik perikardit nadirdir. Otopsilerde asemptomatik hastaların %50' sinde perikardit saptanmıştır.

Göz Tutulumu: En sık %10-35 arasında keratokonjonktivitis sikka görülür ve hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. RA aktivitesi ile ilgili olarak episklerit gelişebilir ve sıklıkla kendiliğinden geriler. Sklerit daha nadir görülür ve tedavi edilmezse skleromalaziye ilerleyip körlüğe neden olabilir. Daha nadir görülen göz bulguları ise anterior üveit, bant keratopatisi, üst oblik kasın stenozan tenosinovitine bağı diplopidir. Ayrıca RA' de kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Kortikosteroid bağı glokom ve katarakt, altına bağı konjonktival ve korneal birikim, klorokine bağı keratopati ve retinopati gelişebilir.

Renal Tutulum: RA için karakteristik bir böbrek lezyonu olmamakla birlikte kronik böbrek yetmezliğinden ölüm olabilir. Glomerulonefrit yok ya da nadirdir. Kullanılan ilaçlara veya amiloidoza bağı proteinüri gelişebilir. Antiinflamatuvar ilaçlara bağı interstisiyel tutulum ve papiller nekroz gelişebilir. Siklosporine bağı kronik tübüler interstisiyel nefrit, altın ve penisilamine bağı nefrotik sendrom olabilir. Uzun süreli RA' da nadir bir komplikasyon olan sekonder amiloidozun sıklığı %3-5'dir. Açıklanamayan ödem, genel durum bozukluğu, hepatosplenomegali, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği durumlarında ayrıntılı amiloid incelemesi yapılmalıdır.

Hematopoetik Sistem: RA' da anemi oldukça sıktır ve çok çeşitli nedeni olabilir. Sıklıkla normokrom normositer olan kronik hastalık anemisi görülür. Aneminin derecesi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve diğer ilaçlara bağı gastrointestinal kanama sonucu demir eksikliği anemisi olabilir. Ayrıca Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD)'la tedaviye sekonder gelişen folik asit eksikliği ve kemik iliği süpresyonu sonucu makrositer anemi gelişebilir. Özel bir tutulum olan Felty sendromundaki hipersplenizme bağı anemi görülebilir. Aktif RA' da trombositoz sık görülür,

hastalık aktivitesi ve ekstraartiküler tutulumla ilişkilidir. RA' lı hastalarda ayrıca DMARD tedavisine bağlı trombositopeni görülebilir. (21, 22, 23).

Nörolojik Tutulum: RA hastalarında sinir kompresyonu ve periferik tuzak nöropatileri sık görülür. Bu tür nöropatiler, hastalığın süresi veya aktivitesinden ziyade lokal sinovitin şiddetiyle ilgilidir. En sık median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseöz dalı tutulur.

Atlantoaxial subluksasyon görülebilir ve odontoid proçesin posteriora kayması servikal miyelopatiye yol açabilir.

Periferik sinirlerin vasa vasorumlarında gelişen vaskülitin sonucu olarak nadiren mononöritis multipleks görülür.

Romatoid Vaskülit: RA' da görülen birçok klinik bulguların temelinde küçük damar vaskülit rol oynar. Subklinik vaskülit daha çok seropozitif hastalarda yaygındır ve bu hastalardan yapılan cilt biyopsisinde immün depozitler saptanmıştır. Ekstremiteler ve periferik sinirlerdeki damarlarda belirgin olmak üzere küçük ve orta çaplı arterlerin inflamasyonu sık görülür. Kutanoz vaskülit, genellikle tırnak yataklarında tırnak diplerinde ve parmak uçlarında küçük kahverengi leke kümeleri şeklinde başlar ve tırnak yatağında infarkt, parmak uçlarında gangren ve alt ekstremitelerde iskemik ülserlerin gelişimine neden olabilir. Vaza nervorumların tutulması sonucu distal sensoriyal nöropati, daha seyrek olarak sensorimotor nöropati ve mononöritis multipleks görülür. Sistemik vaskülit ise daha nadir olup genellikle 10 yıldan uzun süreli hastalığı olanlarda görülür. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Romatoid vaskülit görülen hastalarda serum RF titreleri yüksek, serum komplemanı, kriyoglobulinler ve dolaşan immün kompleksler düşük olarak saptanmıştır. Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızında artma, anemi, trombositoz ve albümin düşüklüğü ve hastalık aktivitesi artma görülür.

Kas Tutulumu: RA' da görülen kas zayıflığı, eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisine bağlı gelişebildiği gibi daha çok kullanılan ilaçlara bağlıdır. D-penisilamine bağlı yaygın polimiyozit, kronik steroid kullanımına bağlı kas atrofisi veya hidroksiklorokine bağlı nöromiyopati gelişimi buna örnek olarak gösterilebilir.

Felty sendromu, RA' ya lenfadenopati, splenomegali ve nötropeninin eşlik ettiği bir klinik tablodur. Ateş yüksekliği, kilo kaybı ve hipersplenizm tablosu gelişmektedir.

6. RA' DA LABORATUVAR BULGULARI

RA tanısının doğrulanması için geçerli olan tek bir tanısal test yoktur. American College of Rheumatology (ACR), Romatoid Artrit Alt Komitesi'nin tavsiye ettiği bazı temel laboratuvar testleri şunlardır (30):

C-reaktif protein (CRP); Romatoid artritte akut faz yanıtının doğrudan ölçümüdür. Karaciğerden IL 6, TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla salgılanmaktadır. Presipitasyon ve aglütinasyon tekniğine dayalı ilk geliştirilen CRP tayin metotlarında, CRP' nin duyarlılığı düşüktür ve saptanabilir alt limiti yüksektir. Ancak yeni metotların geliştirilmesiyle yüksek sensitif CRP (HsCRP) denen yeni bir parametre ortaya çıkmıştır, böylece ölçümlerin duyarlılığı artmış ve saptanabilir alt limit düşmüştür. CRP' nin hastalık aktivitesi açısından eritrosit sedimentasyon hızından daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir. Yüksek seviyelerde seyretmesi ve düşmemesi eklem yıkımı ve eroziv hastalığın göstergesidir. Erken ve etkin tedavinin başlatılması gerektiğini işaret eder (21, 30).

Sedimentasyon; Akut faz proteinlerindeki artışı ve sonuçta inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir laboratuvar testidir. Sedimentasyon yaşla artar. 50 yaş altında; erkekte 15 mm/saat, kadında 20 mm/saat, 50 yaş üstünde erkekte; 20 mm/saat, kadında 30 mm/saat'in altındaki değerler normal olarak kabul edilmektedir. Nonspesifik bir test olup, eritrositlerin şekil, sayı ve büyüklüğünü etkileyen durumlardan (örneğin anemi, yaşlılık) etkilenebilir. Yaş, cinsiyet, tokluk, gebelik gibi faktörlerden etkilenir ve saklanmış örneklerde bakılamaz. RA' da genellikle 30 mm/saati geçmektedir, normal değerlerde olması hastalığın aktif olmadığını göstermez, ancak hastalık takibinde en sık kullanılan parametredir (21, 30).

- **Hemoglobin ve Hemotokrit;** RA' li hastalarda anemi %50 oranında görülür. Ortalama hemoglobin konsantrasyonu 10 g/dl' dir. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi en sık nedendir (21). Aneminin düzeyi hastalık aktivitesi ile orantılıdır (31).
- **Lökositler:** Hafif lökositozla beraber normal beyaz küre dağılımı mevcuttur.

- **Trombositoz:** Hastalık aktivitesi ile trombosit sayısı arasında belirgin bir ilişki söz konusudur (21,23).
- **Eozinofili:** %5 ya da daha yüksek eozinofili ile seyreden RA' da vaskülit, plöroperikardit, pulmoner fibrozis ve subkutan nodül insidansı yüksektir (21).
- **İmmüoglobulinler;** gamaglobulinler (IgG, M ve A) artar (30).
- **Serum proteinleri;** serum albumin düzeyleri, akut faz cevabı olarak azalmış üretim nedeniyle düşük bulunur; α -2 globulin ve fibrinojen artışı RA' ya özgü değildir bütün enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlarda da görülebilir (30).
- **Karaciğer fonksiyon testleri;** alkalen fosfataz seviyeleri normal veya hafif artar(30).
- **Sinoviyal sıvı analizi:** İnflamatuvar artrit varlığını doğrulamada yararlıdır ancak bulgulardan hiçbiri özgün değildir. Eklem sıvısı saman rengine, hafif bulanık, çok sayıda fibrin parçacıkları içerir. Viskozitesi azalmış, protein içeriği artmış ve glukoz konsantrasyonu normal ya da hafifçe azalmıştır. Beyaz küre sayısı 5000-50,000/ μ L arasında olup polimorfonükleer lökositler baskındır. Total hemolitik kompleman, C3 ve C4; klasik kompleman yolunun lokal olarak üretilen immün komplekslerle aktivasyonunun sonucunda total protein konsantrasyonuna göre belirgin azalmıştır. Oda ısısında bırakıldığında sinoviyal sıvı pıhtılaşır. Kültürler negatiftir ve kristal yoktur (22,23, 30).

ROMATOİD ARTRİTE OTOANTİKORLAR

RA' lı hastaların serumlarında hastaların kendi proteinlerine karşı gelişmiş çok sayıda otoantikor bulunmaktadır. Ancak, bu antikorların çoğu başka hastalıklarda da saptanabilir ve bu nedenle RA' ya özgün değildir. ACR kriterlerinden olan, IgG moleküllerinin Fc bölgesini hedef alan RF antikorları bile RA için orta derecede özgündür.

Son yıllarda RA tanısında kullanılabilecek bazı umut verici otoantikorlar tanımlanmıştır. Bunların RA için hem özgün olduğu hem de prognostik öneme sahip olduğu vurgulanmaktadır.

ROMATOİD FAKTÖR (RF):

Romatoid faktör, insan IgG moleküllerinin Fc bölgesi (CH₂, CH₃ bölümleri)'ne karşı gelişen antikorlardır (32). İnflame sinoviyumda B lenfositler tarafından salgılanır.

RF, 1987 yılında Amerikan Romatizma Birliği' nin RA sınıflama kriterlerine laboratuvar bulgusu olarak dâhil edilmiştir (27,33). American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 RA sınıflama kriterlerinde de serolojik belirteç olarak halen RF kullanılmaktadır. Yanı sıra anti-citrullinated peptid antikorları - ACPA (Anti CCP olarak test edilir) da serolojik belirteçlerden diğeri olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni sınıflama kriterlerinde sadece RF ve ACPA' nın varlığı değil titresini de hastanın kesin RA olarak sınıflandırılmasında önem taşımaktadır (34). RF' ler IgE, IgM, IgA ve IgG sınıfından olabilirler. En sık görüleni ve laboratuvarlarda sıklıkla çalışan IgM' dir ve RA hastalarının % 60– 80' inde bulunur. Klinik olarak yerleşmiş RA' sı olan hastaların % 20' sinde RF negatif olabilir (35, 36). IgG RF' nin kendiliğinden bağlanma kapasitesi vardır; bu kapasite immün sistemi aktive edebilen çok büyük komplekslerin oluşumuna yol açar (2).

Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvıları, çok sayıda immunglobulin agregatları ve azalmış kompleman düzeyleri içerir. Bu bulgular RF' lerin romatoid eklem ve sinovyal dokuda immün kompleks formasyonuna, kompleman tüketimine ve kronik doku hasarına yol açabileceğini yani patogeneizde rolü olduğunu düşündürmektedir (2, 32).

RF varlığına bakılarak RA hastaları seropozitif (RF pozitif) ve seronegatif (RF negatif) olarak ayrılır. Bazı RA hastalarında hastalık belirti ve bulgularının ortaya çıkmasından 6 ay kadar sonra pozitifleşebilir. Pozitif ve yüksek titreye sahip hastalarda hastalık daha ağır seyreder, daha fazla kemik erozyonu görülür, romatoid nodüller ve vaskülit gibi ekstra artiküler tutulumlar daha sıktır (2, 35, 37, 38).

RF düzeyleri tedavi ile değişiklik gösterebilir. Westwood ve ark. (37) anti TNF alfa tedavisi sonrası RF titrelerindeki değişiklik ile ilgili çelişkili yayınlar olduğunu bildirmişlerdir. Benucci ve ark. (39) anti TNF alfa tedavisi alan 34 hastanın 6 aylık takiplerinde RF titresinde; klinik yanıt, sedimantasyon, CRP ile ilişkili anlamlı düşüş saptamışlardır. RA' da infliximab tedavisi sonrasında RF ve

diğer otoantikörlerin seviyesini araştıran bir çalışmada anti TNF alfa tedavisi ile klinik iyileşme gösteren hastalarda eş zamanlı RF titresinde de düşüş saptanmış ve RF' nin tedavinin etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir bir parametre olduğu vurgulanmıştır (40).

RF, RA dışında sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi diğer romatizmal hastalıklarda, sarkoidozda, enfeksiyonların seyrinde, kronik karaciğer ve akciğer hastalığında, tüberkülozda, subakut bakteriyel endokarditte, kronik viral ve paraziter hastalıklarda, neoplazmalarda ve miks esansiyel kriyoglobülinemide de pozitif bulunabilmektedir. Ayrıca RF toplumda sağlıklı bireylerde yaşla doğru orantılı olarak %2–10 oranında pozitif bulunabilmektedir (4, 35). Yani RF, RA' ya duyarlı ancak özgül olmayan bir parametredir.

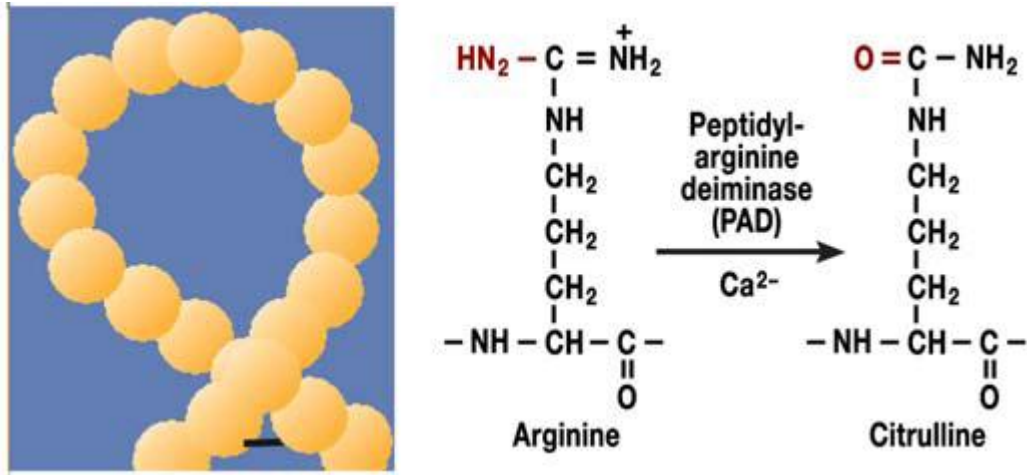
ANTI- SİTRÜLINE PROTEİN ANTİKORLARI

Romatolojide son yıllarda RA' lı hastaların serumlarında sitrülün amino asidi içeren otoantijenlerin saptanması en önemli serolojik buluş olarak nitelendirilmektedir. Bu sitrülünmüş peptitlere karşı gelişen antikörler de anti-citrullinated peptid antikörleri (ACPA) olarak adlandırılırlar. ACPA popülasyonda %1' in altında bulunur.

İlk olarak 1964'te iki Alman bilim adamı tarafından RA hastalarının bukkal epitel hücrelerinde perinükleer bölge civarında bilinmeyen dağınık proteinler tespit edilmiş ve bunlara perinükleer faktör adı verilmiş. Buna karşı gelişen antikora da Antiperinükleer faktör (APF) adı verilmiştir (41). Antikörün düzeyleri indirekt immün floresans yöntemiyle ölçülmektedir. APF ölçümü teknik olarak güç olması nedeniyle, rutin tanı tetkiki olarak tercih edilmemektedir (42).

Birkaç yıl sonra Young ve arkadaşları, rat özefagus dokusunda, stratum korneum epitelinin filamentlerinde spesifik olarak boyanmalar tanımlamışlar. Bunların keratin antijeni olduğu kabul edilip ve buna karşı gelişen antikörler Antikeratin antikörleri (AKA) olarak adlandırılmış. RA' da APF ve AKA %43-52 duyarlılık ve %97-99 özgüllüğe sahiptir. Daha sonraki araştırmalarla, AKA ve APF' nin, keratin filamentleriyle ilgili sitrülünlenmiş bir protein olan filagine karşı reaksiyon verdiği ispatlanmış ve takiben bu antikörler antifilagrin (AFA) antikörleri olarak adlandırılmıştır. Farklı araştırmacılar tarafından tanımlanan otoantikörlerin hedefi sitrülünmüş filagindir (43).

Sitrülinasyon hücre farklılaşması ve programlı hücre ölümünde önemli fizyolojik ve biyokimyasal role sahiptir. Sitrülinasyon işlemi belirli polipeptidlerdeki arginin rezidülerinin deiminasyonunu içerir ve Ca^{++} bağımlı peptidilarginin deiminaz (PAD) enzimi tarafından katalize edilir (Şekil 3). Bu biyokimyasal işlem sonucu, pozitif yüklü argininler polar ama yüksüz sitrülinlere dönüşür. Sitrülinasyon sonrası protein yükünde ve proteinin üç boyutlu yapısında değişiklik meydana gelmesi proteinin antijenik özellik kazanmasına neden olur. Sitrüline edilmiş peptidlerin yapılarındaki bu değişimler bunları RA' daki Ig G antikorlarının hedefi haline getirir (44).



Şekil 3: PAD enziminin katalizlediği reaksiyon sonucunda peptidil arjininden peptidil sitrülünün oluşması

ANTI-SİKLİK SİTRÜLİNLENMİŞ PEPTİD ANTİKORLARI (Anti-CCP)

Romatoid artrit erken tanısında araştırmalar Anti-CCP üzerinde yoğunlaşmaktadır. Sentetik olarak üretilmiş sitrülinlenmiş proteinlerin kullanılmasıyla duyarlılığı artmış bir test olan anti-CCP geliştirilmiştir.

Siklik sitrülinlenmiş peptid (CCP), filagrinin major epitop peptidindeki iki serin rezidüsünün sistine çevrilmesi ve disülfid bağı ile bağlanarak sirküler forma geçmesi ile oluşan artifisyel bir moleküldür. Sitrüline karşı oluşan otoantikor Anti-CCP olarak adlandırılmıştır (45).

Anti-CCP1 ve Anti-CCP2

Anti-CCP1: Filagrin bazlı proteinlerden sitrülinlenmiş proteinlerin saflaştırılmasıyla elde edilen siklik sitrülinlenmiş sentetik peptitlerin antijenik substrat olarak kullanıldığı testtir. Yapılan alışmalarda RA' lı hastalarda Anti-CCP RF' den çok daha özgül bulunmuş, % 60 duyarlılık ve % 90-98,2 özgüllük saptanmıştır(46, 47, 48).

Anti-CCP2: Anti CCP-1' in duyarlılığının düşük olması nedeniyle Anti CCP-2 testi geliştirilmiştir. CCP-1 peptidi filagrin dizilerinden elde edilmiştir ve filagrin sinovyumda üretilmediğinden antisitr line protein antikorlar (ACPA) için doğal antijen olamaz. Bu nedenle filagrinle ilişkisi olmayan diğer sitrüline peptidler, antikorların tespit edilmesi için daha iyi epitoplar sağlarlar. Böyle yeni peptidlerin elde edilmesi için RA serumunda sitrülin içeren filagrin dışındaki peptid grupları taranmıştır ve bu gruplardan yeni sitrüline peptidler elde edilerek ikinci kuşak bir CCP testi içine katılmıştır. AntiCCP2 testinin duyarlılığı yaklaşık %64-89, özgüllüğü ise %88-99 olarak bildirilmiştir (49). Kliniğimizde yapılan, 60 RA tanılı hasta ve 60 sağlıklı gönüllünün dâhil edildiği bir tez araştırmasında, anti CCP duyarlılığı %73. 3, özgüllüğü %100 saptanmıştır (50).

Anti-CCP' nin tanısai performansını ölçen pek çok çalışma yapılmıştır. Bu otoantikorların RA için özgünlüğü yüksektir (%98) ve çok erken hastalık döneminde veya hastalığın başlangıcından birkaç yıl önce saptanabilir. Hiçbir şik yeti olmayan kan donörlerinde hastalık öncesi yapılan çalışmalarda, RA semptomlarının ortaya çıkmasından yıllar önce Anti-CCP ve RF'nin her ikisinin de tespit edilebildiği gösterilmiştir. Rantapa ve arkadaşlarının (51) kan donörü olarak kan veren ve henüz RA semptomları başlamamış kişilerde yaptıkları çalışmada, ileride RA gelişen 83 kişinin 27'sinde (%33.7' sinde) hastalık başlamadan önce Anti-CCP pozitif saptanmıştır. Anti-CCP varlığının saptanması ile yakınmaların başlaması arasında geçen süre ortalama 2.5 yıl olup, bir hastada 9 yıl öncesine kadar uzandığı görülmüştür. Nielen ve arkadaşları (46) 79 hastayı RA oluşumundan 5 yıl önce incelemişler, Anti-CCP2'nin RA gelişimini tahmin etmede duyarlılığını %29 ve özgüllüğünü % 99.5 saptamışlardır.

RF negatif hastalarda tanı koymada Anti- CCP2 çok önemli bir tanısai test olup, Anti-CCP' nin RA' nın radyolojik progresyonu öngörmedeki değeri pek çok çalışma ile gösterilmiştir ve progresyonu öngörmede RF' den daha üstün olduğu

vurgulanmıştır. Meyer ve arkadaşları (52), 191 RA hastasını takip etmişler ve Anti-CCP pozitif grupta, RF pozitif gruba göre daha fazla eroziv hasar geliştiğini saptamışlardır. Yapılan çalışmalarda Anti CCP pozitif olan hastalarda negatif olanlara ve RF negatif olanlara kıyasla hastalığın daha agresif seyrettiği gösterilmiştir (53). Kroot ve arkadaşları (54) 6 yıl boyunca takip ettikleri RA' lı hastalardan Anti-CCP1 pozitif olan hastalarda, negatif olan hastalardan daha şiddetli radyolojik hasar geliştiğini bildirmişlerdir.

Hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede anti CCP titrelerinin önemini vurgulayan araştırmalar mevcuttur. C Alessandri ve ark (40) yaptıkları çalışmada hastalık aktivitesinin anti CCP titreleri ile korele olduğunu ve infliximab ile tedavi edilip, klinik yanıtın iyi olduğu hastalarda anti CCP ve RF titrelerinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir.

RA dışında bazı romatizmal hastalıklarda da çeşitli oranlarda anti CCP pozitifliği saptanmaktadır. Yapılan araştırmalarda SLE hastalarının yaklaşık %9' unda, Primer Sjögren Sendromlu hastaların yaklaşık %5'inde Anti-CCP pozitif saptanmıştır (55, 56). RF pozitif Jüvenil idiyopatik artritli hastalarda, Anti-CCP %77 oranında pozitifken, RF negatif olanların sadece %2' sinde pozitif bulunmuştur. Kronik hepatit C enfeksiyonunda ve Wegener granülomatoziste %1, Ankilozan Spondilit' te %3, Psöriatik Artrit' te %8 oranında Anti-CCP varlığı saptanmıştır (57).

ANTİ MODİFİYE CİTRÜLINE VİMENTİN ANTİKORLARI (ANTİ MCV)

Vimentin, makrofajlar ve mezenkimal hücreler tarafından eksprese edilen intermediate filamaların yapısal komponentidir. Anti Sa antikorları ilk olarak 1994 yılında insan dalağı, plasenta ve romatoid sinoviyumda saptanan bir protein olarak tanımlanmıştır (1, 6). Sa antijeninin aslında sitriline olmuş yapısal bir protein olan vimentin olduğu ve Anti Sa antikorlarının doğal vimentini değil, sadece sitriline olmuş vimentini hedef aldığı gösterilmiştir. Vimentin normalde sitriline halde bulunmaz, doku inflamasyonu ve makrofajların apoptozisi gibi hücre ölümü sırasında sitriline olur ve antijenik özellik kazanır (1, 5, 6, 8, 9).

Anti Sa antikorları immunblot tekniği ile saptanabilir. İmmunblot tekniği pahalı ve zaman alıcı bir tekniktir ve antikorlar için kantitatif değerler elde edilemez. Anti Sa reaktivitesinin sitriline vimentine karşı oluşmuş antikorların yalnızca bir kısmını içerdiği ve ilave antikor reaktivitesi içermesi gerektiği

gösterilmiştir. Bu nedenle anti Sa/vimentin antikorlarının tanısal performansını artırmak amacıyla rekombinant Modifiye Citrülline Vimentin üretilmiş ve buna karşı gelişen anti MCV antikorları saptamak amacıyla da Enzim bağımlı immün absorban ölçüm (ELISA) metodu geliştirilmiştir (6, 12).

Yapılan çeşitli araştırmalarda anti MCV' nin duyarlılığı ve özgüllüğü farklı olarak bildirilmiştir. Poulsom H. ve ark. (1), anti MCV' nin duyarlılığını yerleşmiş hastalığı olan (hastalık süresi>2 yıl) 68 ve erken RA tanısı olan (hastalık süresi <2 yıl) 24 hastayla değerlendirmişlerdir. Özgüllüğü değerlendirmek için toplam 92 RA hastası, 50 sağlıklı kontrolle ve diğer konnektif doku hastalıklarından (50 SLE, 50 Sjögren ve 50 skleroderma) 150 hasta ile birlikte analiz edilmiştir. Yerleşmiş hastalığı olanlarda anti MCV' nin duyarlılığı %81 (55/68), erken RA hasta grubunda anti MCV duyarlılığı %92 (22/24) saptanmış. Bu iki verinin kombinasyonunda RA' da anti MCV duyarlılığı %82 hesaplanmış. Kontrol grubu olan diğer hastalarda SLE' de %14 (7/50), Sjögren Sendromunda %24 (12/50), Skleroderma' da %16 (8/50) anti MCV pozitifliği saptanmış. Yalnızca 1 sağlıklı kontrolde sınırda anti MCV (+) saptanmıştır. Sonuç olarak RA için Anti MCV' nin özgüllüğü % 87 olarak hesaplanmış.

Dejaco ve arkadaşlarının (5) yaptığı bir çalışmada, RA tanısı için yeni geliştirilmiş bir ELISA yöntemi ile genetik olarak modifiye edilmiş sitrülünlenmiş vimentin antikor düzeyi ile anti-CCP düzeylerini karşılaştırmış. Çalışmaya 631 hasta serumu alınarak anti-CCP ve anti MCV çalışılmıştır. Anti-MCV için cut-off değeri 20 U/ml alındığında anti MCV' nin duyarlılığı %69.5, özgüllüğü %90.8 saptanırken Anti CCP' nin duyarlılığı %70.1, özgüllüğü %98.7 saptanmış. Anti CCP' ye eşdeğer duyarlılık ve özgüllük oranları elde edebilmek için 19 U/ml ve 81,5 U/ml olmak üzere 2 farklı cut-off değeri daha kullanılmış. Ve Cut-off değeri 19,0 U/ml alındığında her iki testin duyarlılığı aynı saptanırken anti-MCV'nin özgüllüğü düşük saptanmış. Karşıt olarak cut-off değeri 81,5 U/ml alındığında özgüllük olarak benzer değerler elde edilirken, duyarlılık ise anti-CCP2' ye göre daha düşük olduğu saptanmış. Bu veriler ışığında yazarlar Anti MCV antikorlarının ölçümünün RA tanısında Anti CCP ile karşılaştırılabilir düzeyde etkin olduğunu ancak özgüllükte Anti CCP'nin Anti MCV' den daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır.

Duyarlılık ve özgüllükteki çelişkili sonuçlara karşın, Anti Sa yani Anti MCV antikorlarının RA ile ilişkili diğer otoantikorlarla kıyaslandığında eroziv hastalıkla ve hastalık aktivitesi ile daha fazla bağlantılı olduğunu vurgulayan yayınlar mevcuttur (6, 9, 10, 11, 12, 58).

Yapılan çeşitli araştırmalar Anti MCV titrelerinin tedavi sonrası klinik yanıtla korele olarak azaldığını göstermektedir. Mathson L ve ark (6) anti MCV titrelerinde tedavi ile düşüş saptadıklarını ve bu düşüşün sülfosalazin veya Auranofin ile tedavi edilen hastalarda Metotrexate ile tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Roland PN ve ark (59) infliximab ile tedavi edilen 23 hastayı 6, 12, 18 ve 24. aylarda tedavi ile Anti MCV ve Anti CCP titrelerindeki değişimi saptamak amacıyla izlemişler. Başlangıçta Anti MCV titrelerinin DAS 28 ile korele olmadığını ancak 18 ve 24. aylardaki takiplerinde Anti MCV titrelerinin anlamlı olarak azaldığını ve bu azalmanın DAS 28 yanıtı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Anti CCP titrelerindeki azalmanın sadece 24. ayda görüldüğünü bildiren araştırmacılar Anti MCV' nin Anti CCP' ye göre daha hızlı düşüş göstermesi nedeniyle İnfliximab tedavisini monitörize etmek için Anti MCV' nin Anti CCP' den daha kullanışlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

7. RA' DA RADYOLOJİK BULGULAR

Konvansiyonel Radyografi

RA' da konvansiyonel radyografi periferik eklemleri değerlendirilmesinde başvuru olan ilk metottur. El bilekleri ve ellerin düz filmleri, bu bölgeler RA' li hastalarda en sık tutulan bölgeler olduğundan hastalığın tanısını koymada ve progresyonu belirlemede önem taşırlar. Bu yöntem güvenilir, kolay ulaşılabilen ve ucuz bir yöntemdir. Konvansiyonel radyografi ile kemik yapılarıdaki erozyon, eklem aralığında daralma, osteopeni, subkondral kist, eklem subluksasyonu, ankiloz ve skleroz gibi değişiklikler saptanabilir. Buna karşın sinoviyum ve diğer yumuşak doku patolojileri saptamak açısından yetersizdir.

RA' da radyolojik bulgular erken ve geç dönem bulguları olarak incelenir. Özellikle erken evre bulguları klinik özellikler belirginleşmeden önce ortaya çıktığı için bunların saptanması tanı açısından önem taşır.

RA' da erken evre radyografi bulguları: Yumuşak doku şişliği, periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma, erozyonlar(60, 61). Eklemlere yerleşmiş

erozyonların varlığı hastalık süresinin dolaylı göstergesidir. Bu yüzden erken evre bulgusu olarak kabul edilmesi tartışmalıdır.

Geç evre bulguları: Sıklıkla hastalık tanısından yıllar sonra ortaya çıkar. Subluksasyon ve luksasyonlar tipik örneğidir. Dügme iliği ve kuğu boynu deformitelerinin varlığı geç dönemde uygun tedavi edilmemiş çoğu hastada görülebilir (62).

Düzenli aralıklarla direkt grafi ile değerlendirme yapmak hastanın takibi açısından gereklidir (63). Direkt grafi ile değerlendirmede standardizasyon olması amacıyla şimdiye kadar birçok skrolama sistemi geliştirilmiştir (64). Radyolojik değişimleri değerlendiren pek çok skrolama sistemi vardır. En sık Larsen skoru, Sharp skoru ve bunların varyantları kullanılır. Van der Heide, Sharp skrolamasının modifikasyonudur. El, el bileği ve ayak için daha geniş çapta skrolama yapar (range 0 – 10). Yapısal değişimlere karşı hassastır. Etkin bir şekilde uygulanması deneyim gerektirir ve çok zaman alır (65).

Ultrasonografi (USG):

Kas iskelet sistemi USG' si hastaya X ışını yayılımı olmadan, hekime aynı oturumda birden fazla eklemi görüntüleme imkânı veren güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. USG kemik erozyonlarını saptamada konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlı bir metottur ayrıca USG sinoviyum gibi yumuşak dokulardaki inflamasyonun saptanmasında da etkin bir yöntemdir. USG, RA' te inflamatuvar ve aynı zamanda destrüktif değişiklikleri de gösterir. Eklemler, bursa, tendon kılıflarındaki inflamasyon ve sıvı USG ile saptanabilir ve entesopati değerlendirilebilir (66). USG' nin erken RA tanısında radyografiye göre en büyük avantajı, USG' nin büyük erozyonlar yanında küçük erozyonları da tespit edebilmesidir (67). Backhaus ve arkadaşları (68) yaptıkları çalışmada sinoviti saptamada USG' nin MR görüntülemeden daha sensitif olduğunu belirtmişlerdir. Doppler tekniğinin geliştirilmesi inflamatuvar aktiviteyi yansıtan sinoviyumdaki kan akımının araştırılmasına dolayısıyla hastalığın aktivitesini saptamaya olanak sağlamıştır (67, 69).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) diğer bir görüntüleme tekniğidir. Kortikal ve trabeküler kemiğin daha iyi izlenmesini sağlar. Rutinde pek kullanılmasa da MR görüntüleme ve USG ile yapılan erozyon değerlendirme çalışmalarında, kortikal

düzensizliği net gösterdiğinden BT standart referans doğrulayıcı yöntem olarak kabul edilir. Anatomik olarak karmaşık olan servikal bölge tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir. İyonize radyasyon içermesi ve yumuşak doku değişikliklerini göstermede MR görüntüleme ve USG kadar yeterli olmaması BT'nin dezavantajıdır (70).

Manyetik Rezonans(MR) Görüntüleme:

MR görüntüleme RA'nın erken tanı ve izleminde kullanılmaktadır ve bu konuda pek çok araştırma vardır. Narvaez ve ark (15) yaptıkları çalışmada konvansiyonel metotlarla RA tanısı konulamayan hastalarda MR görüntüleme ile saptadıkları bulgular ışığında tanı koymada MR görüntülemenin anti CCP'den daha yardımcı olduğunu vurgulamışlardır. Konvansiyonel radyografi yumuşak doku ve sinoviyum hakkında bilgi vermezken, MR görüntüleme hastalığın erken dönemlerinde sinoviti ve erozyonları tespit etmekte hem fizik muayeneye hem de konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlıdır (13, 14). MR görüntüleme; X Ray, BT gibi görüntüleme yöntemlerine göre yumuşak dokuyu ve eklem içindeki sıvıyı görüntüleme yeteneği olması nedeniyle avantajlıdır (16). Dohn U. M ve ark (17) BT referans metot olarak kabul edildiğinde MR görüntülemenin erozyonları saptamada duyarlılığını % 61, özgüllüğünü %93 olarak, radyografinin özgüllüğünü %99, duyarlılığını %24 olarak bildirmişlerdir. Özellikle Gadolinium gibi kontrast ajanlar kullanıldığında sinoviyal inflamasyon yağdan kolaylıkla ayırt edilebilir (17). İntravenöz kontrast kullanıldığında inflame sinoviyum komşu kemik ödeminden ve eklem efüzyonundan da ayırt edilebilir (18).

Kemik ödemi inflamasyonun çok erken belirleyicisidir ve sinovit ile birlikte ilerde gelişecek erozyonları belirleyebilir ve bu yüzden prognostik öneme sahiptir (14, 19). MR görüntüleme ile saptanan kemik ödemi tek başına ileride gelişecek erozyonun belirleyicisidir, başlangıçta bir bölgede kemik erozyonu saptanırsa 1 yılın sonunda o bölgede erozyon riski 6 kat artmıştır (16). RA'de sinovitin derecesi prognozun önemli bir göstergesidir (20). MR görüntüleme hastalarda tedavi kararını etkileyebilecek prognozun öngörülmesinde kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemidir, ayrıca hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) yanıtı monitörize etmek için de kullanılabilir (16).

MR görüntülemenin, kemik ve yumuşak dokuyu üç boyutlu görüntüleme özelliği olduğu için RA hastalarında kantitatif ölçümler yapmaya olanak sağlar.

Geçerliliği gösterilmiş olan Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) skorum sistemi (Rheumatoid arthritis MRI scoring system (RAMRIS)) hastalığın eroziv progresyonunu işaret eden erozyon, kemik ödemi ve sinoviyal volümün kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlar (71, 72).

8. RA TANI VE AYIRICI TANISI

RA tanısı esas olarak klinik bulgularla konur. Amerikan Romatizma Birliği tarafından epidemiyolojik çalışmalar için bir grup kriter belirlenmiştir. Bunların en sonuncusu 1988'de yayınlanmıştır ve günümüzde yaygın olarak kullanılan kriterlerdir (33).

Tablo 1: Amerikan Romatizma Birliği'nin Romatoid Artrit sınıflaması için önerdiği gözden geçirilmiş kriterler

1. *Sabah sertliği*: Maksimum düzelme öncesinde en az bir saat süren, eklemden veya eklem çevresindeki sabah sertliği
2. *Üç veya daha fazla bölgede artrit*: En az üç eklem alanında (sağ veya sol proksimal interfalangial (PİF), metakarpofalangial (MKF), el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, metatarsofalangial (MTF) eklemlerde) aynı anda yumuşak doku şişmesi veya sıvı olması
3. *El eklemlerinde artrit*: El bileği, MKF veya PİF eklemlerde olmak üzere en az bir alanda şişme
4. *Simetrik artrit*: Aynı eklem alanlarının bilateral tutulumu (MKF, MTF veya PİF eklemlerde bilateral tutulum varsa tam simetri şart değildir)
5. *Romatoid nodüller*: Kemik çıkıntılar veya ekstansör yüzeyler üzerinde ya da jukstaartiküler bölgede subkütan nodüller olması
6. *Radyografik değişiklikler*: Posteroanterior el veya el bileği radyografilerinde tutulan eklem yakın bölgede erozyonlar veya belirgin kemik dekalsifikasyonları (tek başına olan osteoartrit değişiklikleri kabul edilmez)
7. *Serum RF pozitifliği*: Anormal düzeylerde pozitif olması (Çalışılan metod ne olursa olsun, sağlıklı bireylerin %4'ünden daha azında pozitif olmalı)

Bu kriterlerden en az dört tanesi (ilk 4 kriter için en az altı haftadır mevcut olması şartıyla) bulunuyorsa romatoid artrit tanısı konur. Ancak yerleşmiş hastalığı olan hastalar bu kriterleri karşılamaktadır. Oysaki hastalığın agresif tedavi edilmesi gereken erken döneminde hastaların büyük kısmı bu kriterleri karşılamamaktadır.

2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterlerinde eklem tutulum özelliği (eklemin büyüklüğü ve tutulan eklem sayısı), serolojik belirteçler (RF ve/veya ACPA varlığı, pozitif ise titresi), akut faz yanıtı (sedimentasyon veya C Reaktif Protein) ve semptom süresi (6 haftadan uzun veya kısa) puanlanır. Toplam skor 10 olup $\geq 6/10$ skoru olan hastalar kesin RA olarak sınıflandırılırlar (34). **Ayırıcı Tanı**

Romatoid artrit tanısı konmadan önce karışıklığa yol açabilecek diğer hastalıklar ekarte edilmelidir. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar; bağ dokusu hastalıkları (özellikle SLE başta olmak üzere, skleroderma, vaskülitler, polimiyozit/dermatomiyozit, mikst bağ dokusu hastalığı, polimyaljia romatika), seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, psöriatik artrit), osteoartroz, erişkin still hastalığı, Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD), Gut, viral artritler (Hepatit B, rubella, HIV gibi) sayılabilir.

Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, amiloid artropatisi, FMF, multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır (4, 21, 23).

9. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

RA'in seyri oldukça değişkendir ve her hasta için hastalığın seyrini tahmin etmek zordur. Pek çok hastada değişik derecelerde eklem bozuklukları ve fonksiyonel kısıtlılığın eşlik ettiği sürekli ama dalgalı seyirli hastalık aktivitesi görülmektedir. Radyolojik progresyon özellikle hastalığın ilk 2 yılı içinde en hızlıdır ve genellikle ilk 5 yıl içinde eklem hasarı tamamlanmış olur.

RA'da kötü prognoz göstergeleri tanımlanmıştır. Bunlar; 20'den fazla eklemden sürekli inflamasyon, şiş eklem sayısının çokluğu, romatoid nodüllerin varlığı, yüksek serum romatoid faktör varlığı, eklem erozyonlarının olması, ileri yaşta başlangıç, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, ekstra artiküler tutulum varlığı,

tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum, HLA-DRB1*0401 ya da –DRB1*0404 varlığı, komorbid durumların varlığı, düşük sosyoekonomik durum veya eğitim düzeyidir.

Yine yapılan bazı çalışmalarda, IgA RF varlığı ve genç kadın olmak gibi faktörlerin de kötü prognoz ve eklem destrüksiyon ihtimali ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (23, 24). Ayrıca yeni tanısal otoantikordlardan olan anti CCP ve Anti MCV antikorlarının da agresif, destrüktif hastalığı öngörmede kullanılabilecek parametreler olduğu çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır.

Hastalığın seyri sırasında hastaların bir kısmında spontan remisyon gelişebilir veya değişken sürelerle hastalar remisyonda kalabilir.

RA' da Klinik Remisyon Kriterleri

1. 15 dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Eklem ağrısı olmaması
4. Hareketle eklemde hassasiyet ve ağrı olmaması
5. Tendon kılıfları ve eklemlerde yumuşak doku şişliği olmaması
6. Sedimentasyonun erkeklerde 20 mm/saat, kadınlarda 30 mm/saat'ten az olması

En az 2 ay süreyle yukarıdaki kriterlerden en az 5 tanesi varsa hasta remisyonda kabul edilir (72).

10. HASTALIK AKTİVİTESİ ÖLÇÜMLERİ VE FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

Romatoid artritte hastalık aktivitesinin saptanması, hastanın takip edilmesi ve tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilir.

Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması:

Klinik olarak hastalık aktivitesi sıklıkla hassas ve şiş eklem sayısı, sabah tutukluğu süresi, hasta ve hekimin vizüel analog skala (VAS) üzerinde hastalık aktivitesinin global değerlendirmesi ve eklem ağrısının VAS üzerinde yoğunluğu ile değerlendirilir.

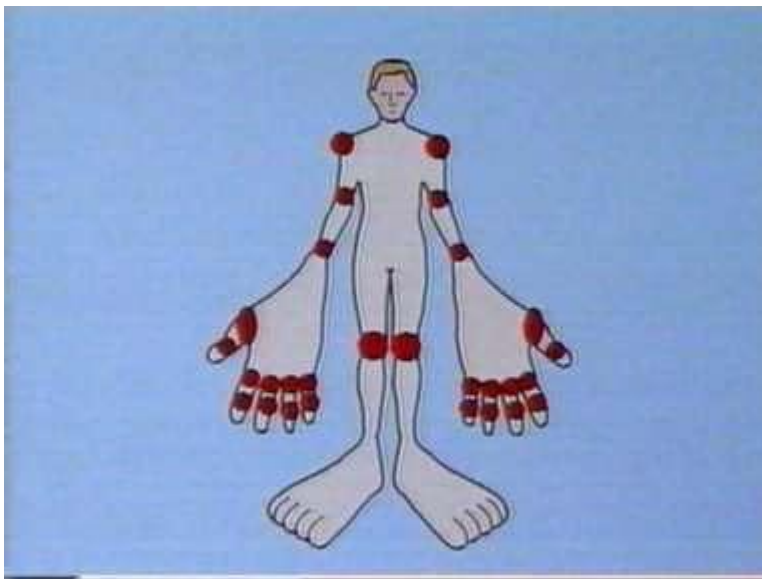
Ayrıca hastalık aktivitesini saptamak için Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (The Simplified Disease Activity Index-SDAI), Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (The Clinical Disease Activity Score-CDAI), Ritchie Artiküler İndeksi ve DAS-28 (The Disease Activity Score-28) skalası gibi çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir.

DAS-28(Disease Activity Score 28):

Çeşitli klinik verilerin sonuçları bir formül içerisinde değerlendirilerek hastalık aktivitesi düzeyi hesaplanmaktadır. Eklem duyarlılığı, şiş eklem sayısı, sedimentasyon ve VAS üzerinde genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. Genel sağlık değerlendirmesinin yapılmadığı zaman üç veriyle de sonuç elde edilebilir. Sedimentasyon yerine CRP değeriyle de hastalık aktivitesi formülü geliştirilmiştir. Toplam 28 eklem değerlendirilir. Bunlar iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, tüm MKF eklemler, eldeki tüm PIF eklemler ve diz eklemleridir (Şekil1). Bu skor bilgisayar ortamında bulunan hesaplama programına bahsedilen verilerin girilmesiyle elde edilir (73).

DAS-28 Skorunun yorumu:

- $DAS-28 \leq 3,2$: düşük hastalık aktivitesi;
- $3,2 < DAS-28 < 5,1$: orta hastalık aktivitesi;
- $DAS-28 > 5,1$: yüksek düzeyde hastalık aktivitesi;
- $DAS-28 < 2,6$ ise hastalık remisyonda kabul edilir (73).



Şekil 1:DAS-28 hesaplamasında değerlendirilen eklemler

RA'de aktivitenin saptanmasında fonksiyonel durum değerlendirmesi de kullanılabilir. Tanımlanmış pek çok ölçüt vardır. Bunlardan bazıları ARA fonksiyonel sınıflandırma sistemi, Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi (Stanford Health Assessment Questionnaire-HAQ), AIMS (Arthritis Impact Measurement Scale) ve SF-36'dır (74).

Sağlık Değerlendirme Anketi (Stanford Health Assessment Questionnaire-HAQ) (EK 2)

RA için geliştirilmiş, RA'da hastalık şiddeti ve aktivitesi ile korelasyonu kanıtlanmış, spesifik bir skaladır. HAQ'da giyinme, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, temizlik, ulaşma, kavrama ve ev dışı aktiviteler olmak üzere günlük yaşam aktivitelerinin (GYA) 8 alanından toplam 20 aktivite sorgulanır. Hastalara aktiviteleri yaparken zorlanma dereceleri sorulur. Zorlanma derecesine göre her kategoriye 0-3 arasında puan verilir ve her kategorinin en yüksek puanları toplanıp 8'e bölünerek HAQ skoru elde edilir. HAQ skoru 0 ile 3 arasındadır. Klinik olarak zaman içinde oluşan değişiklikleri yakalar (75, 76).

Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması:

RA' da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla laboratuvarda sıklıkla CRP ve sedimentasyon gibi akut faz proteinleri kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölçümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır. Ancak hangi parametrenin aktiviteyi daha iyi yansıttığı tartışmalıdır. C Reaktif protein doku inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir. Sedimentasyon özgün olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir ve klinik pratikte sıklıkla kullanılır. (77-79). Hutchinson ve ark. (80) yaptıkları araştırmada trombositozun aktif RA' lı hastalarda sıklıkla görüldüğünü ve trombosit sayısının hastalık aktivitesi ile doğru, hemoglobin konsantrasyonu ile ters orantılı olduğunu vurgulamışlardır. Ayrıca trombositoz ve kutanöz vaskülit ve diğer eklem dışı tutulumlar arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlar. Trombositozun hastalık aktivitesi ile bağlantılı olduğunun kanıtı olarak ta steroid tedavisi ile hastalık aktivitesi baskılanan hastalarda trombosit sayısının normale döndüğünü vurgulamışlardır. Her ne kadar inflamasyonla eklem hasarı gelişmesi arasında

ilişki olsa da eklem hasarı, azalmış inflamatuvar aktiviteye rağmen ilerleyebilir ve klinik semptomu az olan hastalarda bile erozyon gelişebilir (81).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda RA' lı hastalarda Anti CCP ve anti MCV antikor titrelerinin aktif hastalığı olan hastalarda özellikle anti TNFalfa tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu iki antikorun hastalığın aktivitesi ile bağlantılı olduğu ve tedaviye yanıtı monitörize etmede kullanılabilecek iyi birer parametre olduğu vurgulanmaktadır (53, 58, 82). Mathsson L. Ve ark (6) yaptıkları 5 yıllık izlem çalışmasında, çalışmanın birinci yılında Anti MCV titrelerindeki değişimin hastalık aktivitesini yansıtan sedimentasyon, HAQ ve DAS-28' teki değişimle anlamlı bir korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Ancak bu güçlü ilişki Anti CCP titrelerindeki değişimle hastalık aktivitesi arasında gösterilememiştir. Ursun J ve ark (11) anti MCV antikoru pozitif olan hastalarda DAS28, sedimentasyon, CRP ve Sharp-van der Heijde skorlarını; Anti MCV negatif olan hastalara kıyasla daha yüksek bulmuşlardır.

Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması:

Hastalık aktivitesini saptamada konvansiyonel radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düşüktür. Çünkü eklem hasarı geçmişteki hastalık aktivitesinin bir sonucudur ve yerleşmiş bulgular gerilemez. Yapılan çalışmalarda MR görüntüleme, Doppler USG gibi sinoviyal dokunun daha iyi görüntülenebildiği metotlarla hastalık aktivitesinin değerlendirilebileceği ve hatta tedaviye yanıtın izlenebileceği belirtilmektedir (12, 14, 19, 66, 67).

11. RA TEDAVİSİ

RA' nın kesin bir tedavisi olmamakla birlikte uygun tedavi ile kontrol altına alınabilen bir hastalıktır. Kronik bir hastalık olan RA tedavisinde amaç; normal fonksiyonel bağımsız bir yaşam sağlanmasıdır. Bu da eklem hasarının önlenmesi veya kontrol altına alınması ve ağrının azaltılmasıyla mümkün olur (83). Hastaların çoğu ilaç tedavisi, fizik tedavi ve cerrahi tedavi gibi tedavilerin kombinasyonlarından fayda görür. Yapılan çalışmalar aktif, poliartiküler RF pozitif RA hastalarının %70' inden fazlasında hastalığın başlangıcından itibaren 2 yıl içinde eklemlerde erozyon ve hasarın geliştiğini göstermektedir. Bu yüzden özellikle kötü prognostik faktörleri olan yeni başlangıçlı RA hastalarında tanı doğrulandıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda etkin tedavi başlanmalıdır

(83). Hastalığın her olguda değişken seyretmesi, prognozunun farklı olması ve patogenezdaki belirsizlikler tedavinin bireyselleştirilmesini zorunlu kılar.

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Ağrıların ve inflamasyonun hafifletilmesi, eklemlerin korunması, kasların güçlendirilmesi, fonksiyonların düzeltilmesi, dolaşımın desteklenmesi ve kontraktürlerin önlenmesi ya da giderilmesi açısından fizik tedavi ve rehabilitasyon çok önemlidir.

1-Akut dönem: Eklem tutulumu yaygın, hastalık aktivitesi de şiddetliyse kesin yatak istirahatine alınır. Diğer hastalarda mutlak yatak istirahatinden kaçınılmalıdır. Bu dönemde inflamasyonlu eklemlere soğuk uygulama yapılır ve eklem, fonksiyonel pozisyonda immobilize edilir. Bu amaçla istirahat splintleri kullanılır. Splint uygulanamayan eklemlere uygun pozisyon verilir. Akut dönemde istirahat, egzersizle desteklenmelidir. Çünkü uzun süreli immobilizasyon kas atrofilerine neden olur, kontraktürler hızlanır. Bu amaçla ilk aşamada izometrik egzersizlere başlanır. Ağrı ve inflamasyon hafiflemeye başlayınca dikkatli bir şekilde pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri uygulanır (84, 85).

2-Subakut dönem: Bu dönemde inflamasyon oldukça hafiflemiştir. Ancak ağrı azalmakla birlikte devam eder. Yüzeyel ısı sağlayan ajanlar kullanılmaya başlanır. Bu evrede aktif asistif eklem hareket açıklığı egzersizleri verilir (84).

3-Kronik dönem: Deformitelerin geliştiği ve sakatlığın olduğu dönemdir. Yumuşak doku kontraktürlerini hafifletmek ve eklem hareket genişliğini arttırmak amacıyla pasif germe egzersizleri uygulanır. Egzersiz tedavisinden önce sıcak uygulama yapılması, eklem egzersize hazırlanması, doku beslenmesi ve analjezi sağlanması açısından yararlıdır (84).

Farmakolojik Tedavi

Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar: Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD): Tüm RA hastalarına tanı konulduktan sonra en geç 3 ay içerisinde hastalığı modifiye edici bir ilaç başlanmalıdır. En sık kullanılan ilaçlar hidroksiklorokin, sülfasalazin, metotreksat, leflunomid ve biyolojik ajanlardır. Daha az olarak azotioprin, altın tuzları, D- penisilamin ve siklosporin kullanılır. Hastalık modifiye edici ilaçlar eklem semptom ve bulgularını kontrol altına alır, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesinde iyileşme yapar ve radyolojik erozyonların gelişimini

yavaşlatır (83). Hastalık modifiye edici ilaçlar, yüksek doz veya kombine tedavi ile ilişkili toksik yan etkilerden korunmak için RA' lı hastalarda dikkatli kullanılmıştır. Bununla birlikte randomize kontrollü birkaç çalışma RA' da optimal sonuçlara ulaşmak ve hastalık aktivitesini etkili olarak kontrol etmek için erken ve etkin tedavi yaklaşımının temel olduğunu göstermiştir (86).

Metotreksat: Etkinliği ve güvenilirliği nedeniyle en sık kullanılan temel etkili ilaç metotreksattır (MTX). MTX hem klinik olarak hastalığı iyi bir şekilde kontrol altına alır hem de radyolojik ilerlemeyi yavaşlatır. Dozu oral kullanımda 7,5 mg/haftadan, 25 mg/haftaya kadar artırılabilir. Daha yüksek dozlarda parenteral kullanım tercih edilmelidir. Folik asit antagonisti olan MTX tedavisi sırasında alkol alımının kısıtlanması ve folik asit desteği önerilmektedir (87).

Sülfasalazin Sülfasalazin (SSZ) emniyetli kullanım ve yan etkisinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir. Günlük 0,5 gr ile başlanılıp haftalık doz artımı yapılarak günlük 2-3 gram dozlara ulaşılır (87).

Hidroksiklorokin: Hidroksiklorokin (HCQ) ve klorokin(CQ) özellikle romatoid faktör negatif, akut faz yanıtı düşük, iyi seyirli, hafif RA gurubunda monoterapi olarak tercih edilirler. Fonksiyonel yanıtta olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte radyolojik ilerlemeyi durdurdukları gösterilememiştir. Yan etki olarak ilaç biralılınca geri dönüşü olan retinopati yapabilir ancak özellikle 400 mg/gün dozun altında görme kaybına yol açan retinopati nadir olarak bildirilmiştir (87).

Leflunomid: Primidinlerin sentezinde rol alan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe eder. Antiproliferatif etkili leflunomid, RA patogenezinde rol oynayan T hücre proliferasyonunu önler. Hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonu önlemede etkisi MTX' e benzerdir (83).

Biyolojik Ajanlar: TNF, RA patogenezinde kritik rolü olan bir sitokindir ve TNF etkisini bloke eden ilaçların kullanılması RA tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır. Anti TNF ilaçların, temel etkili ilaçlara dirençli RA' lı hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi sağladığı görülmüştür. Etanercept TNF reseptör füzyon proteinidir. TNF α ' ya bağlanarak TNF α ' nın reseptörlerine bağlanması bloke eder. Adalimumab ve İnfliksımab ise TNF α ' ya yönelik monoklonal antikorlardır (87). Anti-TNF ilaçların, temel etkili ilaçlarla yeterli süre ve dozda tedaviye rağmen aktif hastalığı olanlarda kullanılması önerilmektedir. Anti TNF ilaçların MTX ile birlikte

kullanımında etkinlik artmaktadır. TNF α blokerlerinin ciddi enfeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır (87).

Anakinra, rekombinan interlökin-1 reseptör antagonistidir. Tek başına ya da MTX ile kombine kullanılabilir. Hastalığın semptomlarını azaltması yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığına dair yayınlar vardır. Günde tek doz subkutan enjeksiyon olarak kullanılır (87).

Son zamanlarda bu tedavilerin dışında IL-6 reseptörünü bloke eden (Tocilizumab), B hücre yüzeyinde CD20' yi bloke eden(Rituximab) gibi yeni biyolojik ajanlar da tedavide yer almaktadır (87).

Kombinasyon Tedavisi: Romatoid artrit tedavisinde temel etkili ilaçların tek başına kullanımı, klinik bulguların baskılanmasında ve radyolojik hasarın durdurulmasında genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle çeşitli kombinasyonlar sık olarak uygulanmaktadır. Kombine tedavi tek ilaçla başlayıp, tedavinin yetersiz kalması durumunda yeni ilaçların eklenmesi (step-up yaklaşımı) şeklinde veya erken dönemde kombine tedavi ile başlayıp, remisyon sağlandıktan sonra kombinasyondan ilaç azaltma (step-down) şeklinde düzenlenebilir. MTX+HCQ+SZZ kombinasyonunun yan etki artışı olmadan ilaçların tek tek kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir. MTX' e dirençli olgularda MTX' in siklosporin, leflunomid ve anti TNF ile kombinasyonlarının daha başarılı olduğu gösterilmiştir (83, 88).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: Romatoid artrit tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltmak, eklem fonksiyonlarını düzeltmek için salisilatlar, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar veya selektif siklooksijenaz 2 (COX) inhibitörleri kullanılır. Bu ilaçların analjezik ve antiinflamatuvar etkileri vardır ancak hastalığın doğal seyrini ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başına kullanılmazlar (83, 87).

Kortikosteroidler İnflamasyon bulgularının baskılanmasında oldukça etkili olan kortikosteroidler, uzun etkili ilaçların etkileri başlayana kadar, yakınmaları kontrol altına almak amacıyla kullanılırlar. Ancak son yapılan yayınlarda tedavi boyunca düşük doz kortikosteroid tedavisinin temel etkili hastalığı modifiye ilaçlarla kombinasyonunun erozyonları önlediğine dair veriler de vardır (89).Hastaların büyük çoğunda <10 mg prednizolon eş değeri dozda kortikosteroid kullanmakla yeterli etki sağlanabilmektedir (90).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon (FTR) ve FTR Romatoloji Polikliniklerine başvuran, ACR tanı kriterlerine göre RA tanısı almış olan ve hastalık süresi 5 yılın altında olan hastalar, etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi. Hastalarda yaş, aldıkları tedavi türü ve hastalığın aktif ya da remisyonda olup olmadığı dikkate alınmadı. Bilinen RA dışında bağ doku hastalığı olanlar ve hastalık süresi 5 yıldan uzun olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm bireyler çalışma konusunda aydınlatıldılar ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.

Hastalar yaş, öğrenim durumu, sigara kullanımı, başka bir sistemik hastalığı olup olmadığı ve ailede romatizmal hastalık öyküsü yönünden sorgulandı.

Hastaların hastalık süresi, şikâyetlerin başlama yaşı ve aldıkları tedaviler kaydedildi. Her hasta 0, 3 ve 6. aylarda ayrıntılı fizik muayene ile sonrasında laboratuvar ve radyolojik parametrelerle değerlendirildiler.

Hastaların klinik değerlendirmesinde; istirahat sırasındaki ağrı, aktivite ile ağrı, hastanın kendini değerlendirmesi ve doktorun hastayı değerlendirmesi VAS ile ölçüldü. VAS' ı değerlendirmek için 10 cm uzunluğundaki bir çizginin sol ucuna '0- hiç yok' , sağ ucuna '10- en şiddetli dayanılmaz' terimleri yerleştirilir. Hasta ağrı şiddetini veya kendini global değerlendirmesini bu skala üzerinde 'x' isareti koyarak belirler. Hastalar sabah tutukluğu yönünden sorgulandı ve süresi dakika olarak kaydedildi. Hastalık aktivitesi, DAS 28 skoru ile değerlendirildi. DAS 28 skoru hesaplamasında göz önüne alınan toplam 28 eklem şişlik ve hassasiyet yönünden tek tek muayene edildi. Şiş eklem sayısı, hassas ekelem sayısı, sedimentasyon ve hastanın global değerlendirmesini (VAS ile mm cinsinden) içeren veriler bilgisayar ortamındaki hazır hesaplama programına girilerek DAS 28 skoru hesaplandı.

Hastaların fonksiyonel durumları HAQ ile sorgulandı. HAQ ile giyinme ve kişisel bakım, ayağa kalkma-yataktan çıkma, yeme-içme hareketleri, yürüme, merdiven çıkma, yıkanma-tuvalet faaliyeti, yükseğe ve yere ulaşma, elle kavrama ve günlük aktiviteler olmak üzere 8 kategoriye ayrılmış günlük yaşam aktivitelerini yaparken zorlanma dereceleri sorgulanır. Zorlanma derecesine göre her katogoriye 0-3 arasında puan verilir. Zorlanmadan yapabiliyorsa 0, biraz zorlanıyorsa 1, daha fazla zorlanarak veya yardımla yapabiliyorsa 2, hiç

yapamıyorsa 3 puan verilir. Her alandaki en yüksek (en kötü) puan, o alanın puanı olarak kabul edilir. Alanların puanları toplanıp, toplam skor sekize bölünerek HAQ skoru elde edilir (50)(Ek 1).

Hastalardan yaklaşık 8-12 saatlik açlık sonrası venöz kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinden hastaların rutin kontrolleri sırasında değerlendirilen sedimentasyon, HsCRP, RF, hemogram, serum açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, trigliserit, kolesterol, alkalen fosfataz, ALT, AST tetkikleri çalışıldı. Ayrıca Anti MCV analizi için kan örneklerinden bir miktar kuru tüpe alınarak ayrıldı ve analiz yapılana kadar -20 derecede saklandı.

Çalışmaya alınan olgularda serum anti-CCP düzeyleri ELISA metoduyla (Immunoscan RA. Eurodiagnostica. AB. Malmö / İsveç) çalışıldı. Referans değeri olarak 0-25 U/ml alındı. 25 U/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edilmiştir. Anti MCV analizi ELISA (metoduyla Orgentec Diagnostika, Mainz, Germany) çalışılmıştır. 20 ünite/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edilmiştir.

Radyolojik değerlendirme için hastaların el- elbilek grafileri başlangıçta ve 6. aylarda çekildi ve klinik olarak en çok etkilenen elden veya her iki elde eşit etkilenme varsa dominant elden başlangıçta, 3. ve 6. aylarda MR görüntüleme yapıldı. Olgulara GE Sigma HDX cihazı (1.5 T) ile, tek eli başın üstünde, prone pozisyonda yatırılarak ve görüntülenecek elin ters tarafından damar yolu açılarak çekime alındı. Kontrast madde enjeksiyonundan önce koronal T1A Fast Spin-eko, koronal T2A Fat Sat, aksiyel T1A Fast Spin-eko görüntüleri, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası aksiyel T1A Fast Spin-eko ve koronal T1A Fast Spin-eko görüntüleri elde edildi. Konvansiyonel radyografilerin skorlanması bir radyoloji uzman hekimi tarafından modifiye Sharp Van Der Heijde skorlama sistemi kullanılarak yapıldı. MR görüntüleri de aynı radyoloji hekimi tarafından OMERACT RAMRIS skorlama sistemine göre skorlandı.

Modifiye Sharp Van Der Heijde Skorlaması

Sharp-van der Heijde Metoduna göre el grafilerinin yorumlanmasında her bir el için 16 eklem bölgesinde darlık, 15 eklem bölgesinde erozyon değerlendirildi. Erozyon için; 0= erozyon yok, 1= küçük erozyon, 2= geniş erozyon, 3= orta hattı geçen geniş erozyon şeklinde, darlık için; 0= normal, 1= fokal veya minimal, 2= jeneralize (eklem aralığının > %50), 3=jeneralize (eklem aralığının <%50) veya

subluksasyon, 4= ankiloz veya tam luksasyon şeklinde skorlama yapıldı. Hem erozyon ve darlık için ayrı ayrı puanlar hem de toplam puanlar kaydedildi.

OMERACT RAMRIS 2002

RA' da Eklem Patolojilerinin Tanımları:

Sinovit: sinoviyal kompartmanda gadolinyum sonrası normalden fazla tutulum gösteren normal sinoviyumun genişliğinden daha büyük olan bir kalınlıktır.

MR kemik erozyonu: kesin jukstaartiküler lokalizasyonda ve tipik sinyal karakteristikleri olan, en az bir planda kortikal kesilme ile birlikte iki planda görülen keskin sınırlı marjinal kemik lezyonudur.

MR kemik ödemi: kötü tanımlanmış kenarlarda ve artmış su içeriği ile birlikte karakteristik sinyal özellikleri olan trabeküler kemikteki lezyondur.

Skorlama Sistemi

Sinovit: Üç elbileği bölgesi (distal radioulnar eklem, radiokarpal eklem, interkarpal ve karpometakarpal eklemler) ve her bir metakarpofalangeal (MKF) eklemlerde değerlendirilir. Birinci karpometakarpal eklem ve birinci MKF eklem değerlendirilmez. Skala **0-3** arasındadır. 0 normal, 1-3 (hafif, ılımlı, ciddi) sinovyal kompartmandaki tahmini artmış doku volümünün üçte birlik bölümüdür.

Kemik erozyonları: her kemik ayrı ayrı değerlendirilir; (el bileği: karpal kemikler, distal radius, distal ulna, metakarp tabanları; MKF eklemlerde; metakarp başları, falanks tabanları). Skala **0-10** arasında olup erozyona uğramış kemik oranı "değerlendirilen kemik volümü" ile kıyaslanır. 0: erozyon yok, 1: kemiğin %1-10' unda erozyon; 2: %11-20 vb.

Uzun kemiklerde "değerlendirilen kemik volümü" , eklem yüzeyinden 1 cm derinliğe kadar alandır, karpal kemiklerde ise kemiğin tamamıdır.

Kemik ödemi: her kemik ayrı ayrı skorlanır (erozyonlarda olduğu gibi). Skala **0-3** arasındadır. Ödemli kemiğin oranına bakılır; 0: ödem yok, 1: kemiğin %33' ü ödemli, 2: kemiğin %34-66' sı ödemli, 3: %67-100(72).

Skorlama için kullanılan örnek form **Ek 2'** de izlenmektedir.

Resim 1 ve Resim 2' de sinovit, erozyon, ödem ve kontrast tutulumu izlenmektedir.



Resim 1a: Kontrast öncesi T1A görüntüde
2. MKF ekleminde yaygın sinovit, erozyon



Resim 1b: Kontrast sonrası T1A görüntüde
sinoviyal kontrast madde tutulumu



Resim 2a: Kontrast öncesi T1A görüntüde
ulnada yaygın sinovit, erozyon



Resim 2b: Kontrast sonrası T1A görüntüde
sinoviyal kontrast madde tutulumu

Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS15.0 for Windows paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Değişkenler normal dağılım göstermediği için istatistiksel testlerden uygun olan non parametrik testler yapıldı. Numerik değişkenler arasındaki ilişkinin saptanması için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Laboratuvar parametrelerinin pozitif ve negatif alt grupları ile numerik verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm parametrelerin başlangıç - 3.ay, başlangıç - 6. ay, 3. ay - 6. ay karşılaştırmaları Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı. Laboratuvar verilerinin pozitif negatif alt gruplarının başlangıç - 3.ay, başlangıç - 6. ay, 3. ay - 6. ay karşılaştırmalarında McNemar testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon (FTR) ve FTR Romatoloji Polikliniklerine başvuran, ACR tanı kriterlerine göre RA tanısı almış ve hastalık süresi 5 yılın altında olan 41 hasta ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 40 kişilik kontrol grubu alındı. Hastalardan 1 tanesine klostrofobi nedeniyle MR görüntüleme yapılamadı. 3 hasta kendi isteğiyle çalışmadan ayrıldı. Başlangıçta 41 olan hasta sayısı 3. ve 6. aylarda 37 idi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 23 ile 64 arasında değişmekteydi. 41 hastanın 28' i (%68,3) kadın, 13' ü (%31,7) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $50,39 \pm 10,68$ idi. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerin yaş ortalamaları $47,80 \pm 12,76$ olup, 29' u kadın (%72,5), 11'i (%27,5) erkekti. Hastalarda şikâyet başlama yaşı $46,90 \pm 10,50$ idi. Hastalık süresi ortalama $25,56 \pm 19,82$ ay saptandı.

Başlangıçta hastaların 24' ünde (%58,5) RF (+) saptandı. Anti CCP 12 (%29,3) hastada negatif saptanırken, 29 hastada (%70,7) pozitif saptandı. Anti MCV 26 hastada (%63,4) pozitif, 15 hastada (%36,6) negatif saptandı.

Başlangıçta çalışmaya dâhil edilen 41 hastadan 29' unda Anti CPP pozitif iken, 3. ayda takip edilen 37 hastadan 26' sı (%70,2), 6. ayda 27' si anti CCP pozitif olarak bulundu. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Başlangıçta Anti MCV pozitif olan 26 hasta varken, 3. ayda takip edilen 37 hastanın 23' ünde, 6. ayda 22 hastada Anti MCV pozitif saptandı. Bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Takip boyunca hastaların RF pozitifliklerinde değişiklik olmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Zaman içinde hastaların antikor pozitifliklerindeki değişimler

	Başlangıçta	3. ayda	6. ayda	P değeri
Anti CCP pozitif hasta sayısı	29 (%70.7)	26 (%70.3)	27 (%73)	>0.05
Anti MCV pozitif hasta sayısı	26 (%63.4)	23 (%62.2)	22 (%59.5)	>0.05
RF pozitif hasta sayısı	24 (%58.5)	24 (%64.9)	24 (%64.9)	>0.05

Kontrol grubundaki 40 kişinin hiçbirinde Anti MCV pozitifliği saptanmadı. Anti MCV' nin duyarlılığı %63,4, özgüllüğü %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %72,7 bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Anti MCV' nin Duyarlılık ve Özgüllüğü

		Kontrol	Romatoid Artrit
Anti MCV	Pozitif	-	26
	Negatif	40	15
Duyarlılık %		63,4	
Özgüllük %		100	
Pozitif prediktif değer %		100	
Negatif prediktif değer %		72,7	

Başlangıçtaki klinik parametrelerin (Sabah tutukluk süresi, VAS istirahat, VAS aktivite, hasta değerlendirmesi, hekim değerlendirmesi, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, DAS 28 skoru ve HAQ skoru) tümünün kendi arasındaki korelasyonu değerlendirmek için yapılan Pearson korelasyon analizi sonucunda tüm klinik parametrelerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,01$) (Tablo 4).

Tablo 4: Başlangıçta hastaların klinik parametrelerinin birbiriyle korelasyonu

		Sabah tutukluk süresi	VAS İstirahat	VAS Aktivite	Hasta Global Değerl	Hekim Global Değerl	Şiş eklem sayısı	Hassas eklem sayısı	DAS 28 skoru	HAQ skoru
Sabah tutukluk süresi	r	1,000	,779**	,652**	,862**	,798**	,526**	,527**	,638**	,669**
	p	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
VAS İstirahat	r	,779**	1,000	,841**	,884**	,865**	,541**	,578**	,633**	,620**
	p	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
VAS Aktivite	r	,652**	,841**	1,000	,752**	,683**	,377**	,463**	,541**	,547**
	p	,000	,000	.	,000	,000	,015	,002	,000	,000
Hasta Global Değerlendirme si	r	,862**	,884**	,752**	1,000	,942**	,602**	,611**	,722**	,606**
	p	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
Hekim Global Değerlendirme si	r	,798**	,865**	,683**	,942**	1,000	,661**	,630*	,702**	,682**
	p	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
Şiş eklem sayısı	r	,526**	,541**	,377**	,602**	,661**	1,000	,726**	,744**	,605**
	p	,000	,000	,015	,000	,000	.	,000	,000	,000
Hassas eklem sayısı	r	,527**	,578**	,463**	,611**	,630**	,726**	1,000	,914**	,752**
	p	,000	,000	,002	,000	,000	,000	.	,000	,000
DAS 28 skoru	r	,638**	,633**	,541**	,722**	,702**	,744**	,914**	1,000	,742**
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
HAQ skoru	r	,669**	,620**	,547**	,606**	,682**	,605**	,752**	,742**	1,000
	p	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.

p<0,01; ileri düzeyde anlamlı

p<0,05; anlamlı

Laboratuvar parametrelerinden HsCRP ile sabah tutukluğu, DAS 28 ve HAQ skoru arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0,05) (Tablo 5). Anti CCP, RF ve Anti MCV ile klinik parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 5: Başlangıçta hastaların klinik bulguları ile laboratuvar bulgularının korelasyonu

		PLT	Sedimentasyon	HsCRP	RF	Anti CCP	Anti MCV
Sabah tutukluk süresi	r	,158	,153	,406**	,071	,146	,195
	p	,323	,340	,008	,658	,363	,222
VAS İstirahat	r	,030	,026	,280	-,115	-,055	-,020
	p	,855	,872	,076	,475	,731	,900
VAS Aktivite	r	,249	,078	,273	-,197	-,074	,020
	p	,117	,629	,085	,217	,644	,901
Hasta Global Değerlendirmesi	r	,109	,090	,248	-,001	,076	,162
	p	,499	,575	,118	,996	,638	,311
Hekim Global Değerlendirmesi	r	,077	,017	,191	-,038	,000	,078
	p	,633	,915	,232	,815	,999	,627
Şiş eklem sayısı	r	,132	,078	,180	,038	-,021	,184
	p	,411	,626	,259	,813	,896	,251
Hassas eklem sayısı	r	,126	,223	,308	-,119	-,218	,024
	p	,434	,160	,050	,460	,171	,883
DAS 28 skoru	r	,179	,486**	,422**	,038	-,014	,154
	p	,262	,001	,006	,813	,933	,336
HAQ skoru	r	,140	,188	,310*	-,061	-,035	,104
	p	,383	,240	,048	,707	,827	,516

p<0,01; ileri düzeyde anlamlı

p<0,05; anlamlı

Anti CCP ile hem RF hem de Anti MCV arasında ileri düzeyde anlamlı korelasyon saptandı (p<0,01) (Tablo 6).

Tablo 6: Başlangıçta hastalarının laboratuvar bulgularının korelasyonu

		PLT	Sedimentasyon	HsCRP	RF	Anti CCP	Anti MCV
PLT	r	1,000	,183	,083	,033	,040	,319*
	p	.	,252	,605	,839	,805	,042
Sedimentasyon	r	,183	1,000	,509**	-,040	,151	,214
	p	,252	.	,001	,802	,347	,179
HsCRP	r	,083	,509**	1,000	-,126	-,095	-,092
	p	,605	,001	.	,432	,553	,567
RF	r	,033	-,040	-,126	1,000	,468**	,695**
	p	,839	,802	,432	.	,002	,000
Anti CCP	r	,040	,151	-,095	,468**	1,000	,490**
	p	,805	,347	,553	,002	.	,001
Anti MCV	r	,319*	,214	-,092	,695**	,490**	1,000
	p	,042	,179	,567	,000	,001	.

p<0,01; ileri düzeyde anlamlı p<0,05; anlamlı

Aşağıdaki tablolarda da birebir örtüşme net olarak izlenmektedir (Tablo 7,8,9). Anti MCV pozitif olan 26 hastanın 23'ünde Anti CCP pozitif, anti MCV pozitif olan 3 hastada ise Anti CCP negatif idi. 9 hastada her iki antikor da negatif saptandı. 6 hastada Anti CCP pozitif iken Anti MCV negatif bulundu.

Tablo 7: Anti MCV ve Anti CCP' nin dağılımı

			Anti MCV		Toplam
			Negatif	Pozitif	
Anti CCP	Negatif	n	9	3	12
		%	% 22,0	%7,3	%29,3
	Pozitif	n	6	23	29
		%	%14,6	%56,1	%70,7
Toplam			15 %36.6	26 %63.4	41 %100

Anti MCV pozitif olan 26 hastanın 21'inde, Anti MCV negatif olan 15 hastanın 3'ünde RF pozitif bulundu. 12 hasta her iki otoantikor açısından negatif saptandı (Tablo7).

Tablo 8: Anti MCV ve RF' nin dağılımı

			Anti MCV		Toplam
			Negatif	Pozitif	
RF	Negatif	n	12	5	17
		%	%29,3	%12,2	%41,5
	Pozitif	n	3	21	24
		%	%7,3	%51,2	%58,5
Toplam			15 %36.6	26 %63.4	41 %100

Başlangıçta anti CCP pozitif olan 29 hastanın 22'sinde RF pozitif, Anti CCP negatif olan 12 hastanın 2'sinde RF pozitif bulundu. 10 hastada hem Anti CCP hem de RF negatif idi. 7 hastada Anti CCP pozitifken RF negatif saptandı (Tablo 8).

Tablo 9: Anti CCP ve RF' nin dağılımı

			RF		Toplam
			Negatif	Pozitif	
Anti CCP	Negatif	n	10	2	12
		%	%24,4	%4,9	%29,3
	Pozitif	n	7	22	29
		%	%17,1	%53,7	%70,7
Toplam			7 %41.5	24 %58.5	41 %100

Radyolojik parametrelerin çoğunluğunda, özellikle de MKF erozyon skoru ve el bileği erozyon skoru ile MKF sinovit skoru, el bileği sinovit skoru ve Sharp Van Der Heijde skorları arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Başlangıçta klinik bulgularla radyolojik parametreler arasında ve radyolojik parametrelerle laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak

3. ayda klinik parametrelerin kendi arasında korelasyonuna bakıldığında başlangıçtakinden farklı olarak sadece HAQ skoru ile sabah tutukluğu süresi ve DAS 28 skoru arasında anlamlı ilişki ($p<0,05$) saptanırken diğer klinik parametrelerin birbiri ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Başlangıçta klinik parametreler ile radyolojik parametreler arasında korelasyon saptanmazken 3. ayda başlangıçtakinin aksine el bileği ve MKF erozyon skoru ile şiş eklem sayısı ve HAQ skoru arasında anlamlı ilişki saptandı. Bulgular Tablo 9' da izlenmektedir. Buna karşın sabah tutukluğu ile MKF ödem skoru arasında, hassas eklem sayısı ve DAS 28 skoru ile MKF sinovit skorları arasında ters yönlü ve çelişkili bir ilişki saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: 3. ayda hastaların klinik bulguları ile radyolojik bulguların korelasyonu

		MKFsinovit skoru	MKF Erozyon Skoru	MKF Ödem skoru	El Bileği Sinovit skoru	El Bileği erozyon skoru	El Bileği ödem skoru
Sabah tutukluk süresi	r	-,103	,152	-,373*	-,025	,053	-,171
	p	,545	,369	,023	,884	,756	,312
VAS İstirahat	r	,180	,250	,118	,114	,098	,096
	p	,286	,135	,485	,502	,566	,572
VAS Aktivite	r	,027	,254	,103	,007	-,007	,059
	p	,873	,129	,545	,967	,969	,730
Hasta Global Değerlendirmesi (VAS)	r	,055	,044	,080	,213	-,006	,341*
	p	,745	,796	,639	,206	,970	,039
Hekim Global Değerlendirmesi (VAS)	r	,031	,213	-,023	,169	,051	,170
	p	,857	,205	,893	,318	,764	,314
Şiş eklem sayısı	r	-,092	,439**	-,060	,211	,314	,035
	p	,587	,007	,725	,210	,059	,839
Hassas eklem sayısı	r	-,380*	,087	-,249	,019	,145	,047
	p	,020	,607	,137	,910	,391	,784
DAS 28 skoru	r	-,434**	,101	-,314	-,030	,145	-,014
	p	,007	,551	,058	,858	,393	,934
HAQ skoru	r	-,172	,214	-,197	,305	,489**	,224
	p	,307	,204	,243	,066	,002	,183

p<0,01; ileri düzeyde anlamlı

p<0,05; anlamlı

Laboratuvar parametrelerinden Anti CCP ile şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı ve DAS 28 arasında yorumda çelişkiye neden olabilecek ve anlamlı yorum yapılamayacak ters yönlü bir ilişki saptandı.

Başlangıçta gözlenen Anti CCP, RF ve Anti MCV arasındaki korelasyon 3. ayda da saptandı ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı (p<0,01).

3. ayda başlangıçtakine benzer şekilde MKF erozyon skoru ile el bileği erozyon skoru arasında ve el bileği erozyon skoru ile el bileği sinovit skoru ve ödem skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

3. ayda da başlangıçta olduğu gibi radyolojik parametreler ile laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

6. ayda 3. ayın tersine klinik parametrelerin çoğunda anlamlılık arttı ve HAQ ile DAS 28 arasında anlamlılığın devam ettiği gözlemlendi (p<0,05).

3. ayda görülen Anti CCP ile şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı ve DAS 28 arasında ters yönlü çelişkili ilişki 6. ayda saptanmadı.

6. ayda klinik parametrelerden şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, DAS-28 ve HAQ skorları ile özellikle el bileği erozyon skorları daha anlamlı ilişki göstermekteydi.

Laboratuvar parametrelerinden RF ile Anti CCP ve Anti MCV arasında ve Anti MCV ve Anti CCP arasında başlangıç ve 3. ayda olduğu gibi ileri düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($p<0,01$).

6. ayda da başlangıçta olduğu gibi MKF ve el bileği erozyon skoru ile toplam Sharp Van Der Heijde ve Sharp Van der Heijde erozyon skorları arasında ileri düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($p<0,01$).

Başlangıçta ve 3. ayda radyolojik parametrelerle laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak 6. ayda radyolojik parametrelerle arasında ilişki saptanan tek laboratuvar parametresi Anti MVC idi. Anti MCV ile MKF erozyon skoru ve Sharp Van Der Heijde erozyon skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: 6. ayda laboratuvar parametrelerin radyolojik parametrelerle korelasyonu

		PLT	Sedimentasyon	HsCRP	RF	Anti CCP	Anti MCV
MKF Sinovit skoru	r	-,152	-,124	-,092	,100	,193	,183
	p	,368	,463	,587	,555	,252	,277
MKF Erozyon skoru	r	-,022	-,286	-,249	,095	,116	,392*
	p	,898	,086	,137	,575	,495	,016
MKF Ödem Skoru	r	,111	-,089	-,059	-,083	-,039	,014
	p	,512	,600	,730	,623	,818	,932
Elbileği Sinovit skoru	r	,115	-,286	-,133	-,160	-,097	,085
	p	,498	,086	,434	,345	,566	,617
Elbileği Erozyon skoru	r	,038	-,215	-,068	-,183	-,203	,074
	p	,822	,200	,689	,279	,228	,663
Elbileği Ödem skoru	r	,200	-,289	-,064	,115	-,155	,009
	p	,234	,082	,705	,496	,360	,956
Sharp VDH skoru	r	,041	,014	-,110	-,128	,145	,327*
	p	,811	,935	,517	,449	,391	,049
Sharp VDH Erozyon skoru	r	-,033	-,067	-,244	-,094	,216	,343*
	p	,848	,696	,145	,581	,200	,038

$p<0,01$; ileri düzeyde anlamlı $p<0,05$; anlamlı

Hastaların Takip Sürecinde Klinik, Laboratuvar Ve Radyolojik Parametrelerindeki Değişimler

Klinik parametrelerin takip sürecinde değişimine bakıldığında hassas eklem sayısı ve VAS aktivite dışındaki bütün parametrelerde 3. ayda başlangıca göre anlamlı azalma saptandı. Sabah tutukluk süresi, DAS 28 ve HAQ skorundaki anlamlı azalma 6. ayda da devamlılık gösterdi. Yanı sıra hassas eklem sayısında da 6. ayda başlangıca göre anlamlı azalma saptandı. 3. ay ile 6. ay arasında klinik parametrelerdeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 13).

Tablo 13: Klinik parametrelerin takip sürecinde değişimi

	Başlangıç	3. Ay	6. Ay
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD
Sabah tutukluğu(dk)	42,84 $\pm$ 61,83	15,00 $\pm$ 35,47 *(p=0,006)	15,54 $\pm$ 30,22 #(p=0,012)
VAS İstirahat	37,27 $\pm$ 26,32	26,18 $\pm$ 22,20 *(p=0,032)	25,49 $\pm$ 20,84
VAS Aktivite	42,75 $\pm$ 27,55	34,70 $\pm$ 25,47	33,45 $\pm$ 21,57
Hasta Global Değerlendirmesi (VAS)	38,10 $\pm$ 22,00	26,91 $\pm$ 17,54 *(p=0,012)	29,86 $\pm$ 19,44
Hekim Global Değerlendirmesi (VAS)	35,91 $\pm$ 19,73	28,37 $\pm$ 14,76 *(p=0,031)	29,27 $\pm$ 17,14
Şiş eklem sayısı	3,72 $\pm$ 3,78	1,91 $\pm$ 2,21 *(p=0,001)	2,02 $\pm$ 3,37 #(p=0,033)
Hassas eklem sayısı	12,08 $\pm$ 9,64	9,56 $\pm$ 9,05	7,45 $\pm$ 7,11 #(p=0,007)
DAS 28 skoru	4,92 $\pm$ 1,59	4,19 $\pm$ 4,19 *(p=0,006)	4,10 $\pm$ 1,23 #(p=0,015)
HAQ skoru	,75 $\pm$,54	,48 $\pm$,46 *(p=0,000)	,49 $\pm$,53 #(p=0,004)

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

&: 3. ay ve 6. ay arasındaki fark(p<0,05)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

Laboratuvar parametrelerinin değişimine bakıldığında 3. ayda başlangıca göre sedimentasyon ve HsCRP düzeylerindeki azalmalar anlamlı iken, 6. ayda başlangıca göre PLT sayısının ve Anti CCP titresinin artışı istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo14).

Tablo14: Laboratuvar parametrelerin takip sürecinde değişimi

	Başlangıç	3. Ay	6. Ay
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD
PLT	277,54 $\pm$ 50,43	269,02 $\pm$ 64,60	285,18 $\pm$ 52,64 &(p=0,025)
Sedimentasyon	33,51 $\pm$ 22,87	23,70 $\pm$ 13,95 *(p=0,015)	27,32 $\pm$ 15,50
HsCRP	6,61 $\pm$ 8,55	2,76 $\pm$ 3,35 *(p=0,018)	3,30 $\pm$ 3,79
RF	150,25 $\pm$ 150,25	114,39 $\pm$ 180,24	116,67 $\pm$ 185,06
Anti CCP	213,75 $\pm$ 182,12	246,92 $\pm$ 230,69	265,17 $\pm$ 232,52 #(p=0,034)
Anti MCV	379,56 $\pm$ 494,44	308,23 $\pm$ 383,77	302,17 $\pm$ 426,50

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

&: 3. ay ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

Radyolojik progresyona bakıldığında hastalarda hem el bileği hem de MKF eklemlerdeki ödem ve sinovit skorları izlem boyunca azalırken, el bileği ve MKF eklemlerdeki erozyon skorlarının hem 3. ayda hem de 6. ayda arttığı gözlendi. 3. ayda MKF sinovit skorunun başlangıca göre azalması anlamlı değilken diğer parametrelerdeki değişimler anlamlı olarak bulundu. Benzer şekilde toplam Sharp VDH ve Sharp VDH erozyon skorlarında da anlamlı artış saptandı (Tablo 15).

Tablo15: Radyolojik parametrelerin takip sürecinde değişimi

	Başlangıç	3. Ay	6. Ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
MKF Sinovit skoru	4,62 ± 2,25	4,29 ± 2,05	3,45 ± 2,28 #(p=0,000) &(p=0,000)
MKF Erozyon skoru	2,94 ± 3,44	3,32 ± 3,47 * (p=0,003)	3,59 ± 3,62 #(p=0,001) &(p=0,026)
MKF Ödem Skoru	2,83 ± 2,50	1,94 ± 1,92 *(p=0,018)	1,27 ± 1,57 #(p=0,000) &(p=0,013)
Elbileği Sinovit skoru	3,62 ± 1,97	3,21 ± 1,58 *(p=0,042)	2,62 ± 1,84 #(p=0,001) &(p=0,001)
Elbileği Erozyon skoru	5,29 ± 7,10	5,56 ± 7,16 *(p=0,011)	5,91 ± 7,16 #(p=0,000) &(p=0,004)
Elbileği Ödem Skoru	5,24 ± 6,24	2,51 ± 4,01 *(p=0,000)	2,43 ± 3,93 # (p=0,000)
Sharp VDH Skoru	18,56 ± 16,83		18,86 ± 6,89 #(p=0,008)
Sharp VDH Erozyon skoru	9,27 ± 12,46		9,62 ± 12,57 #(p=0,010)

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

&: 3. ay ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

6. ayda sabah tutukluğu süresi, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, DAS 28 skoru ve HAQ skoru ile belirlenen hastalık aktivitesi anlamlı şekilde azalmıştı (p<0,05). Ancak hastalık aktivitesinin göstergesi olan ve pratikte sıklıkla kullanılan sedimentasyon ve CRP değerlerinde takip boyunca değişim gözlenmedi. Radyolojik olarak hastalarda MR görüntüleme ile saptanan ödem ve sinovit skorları azalırken hem konvansiyonel grafi ile saptanan hem de MR görüntüleme ile saptanan erozyon skorlarında artış tespit edildi. Bu değişimler laboratuvarında Anti CCP titresinin artışı ve PLT sayısının artışı ile beraberdi.

Alt grup analizleri

Anti MCV, Anti CCP ve RF alt grup analizlerinde hastaların başlangıçtaki pozitif/ negatiflik durumları göz önüne alınarak yapılmıştır. 3. ve 6. aylarda Anti MCV ve Anti CCP pozitif/negatif hasta sayılarında değişim olmakla birlikte bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için analize dahil edilmemiştir.

Anti MCV alt grup analizleri

Hastalar Anti MCV pozitif ve Anti MCV negatif olarak alt gruplara ayrılarak incelendiğinde başlangıçta, 3. ayda ve 6. ayda iki grup arasında klinik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Radyolojik olarak başlangıçta ve 3. ayda iki grup arasında fark olmamasına rağmen 6. ayda anti MCV pozitif hasta grubunda MKF erozyon, toplam Sharp VDH ve Sharp VDH erozyon skorları Anti MCV negatif gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 16).

Tablo 16: 6. ayda MCV pozitif ve negatif hasta gruplarında radyolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Anti MCV pozitif	Anti MCV negatif	
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	P değeri
MKF Sinovit skoru	3,77 $\pm$ 2,46	3,00 $\pm$ 1,96	0,364
MKF Erozyon skoru	4,54 $\pm$ 3,82	2,20 $\pm$ 2,88	0,021*
MKF Ödem Skoru	1,31 $\pm$ 1,78	1,20 $\pm$ 1,26	0,684
Elbileği Sinovit skoru	2,63 $\pm$ 1,91	2,60 $\pm$ 1,80	0,975
Elbileği Erozyon skoru	6,45 $\pm$ 8,05	5,13 $\pm$ 5,78	0,618
Elbileği Ödem Skoru	2,31 $\pm$ 4,08	2,60 $\pm$ 3,83	0,551
Sharp VDH Skoru	23,50 $\pm$ 18,30	12,06 $\pm$ 12,14	0,043*
Sharp VDH Erozyon skoru	12,81 $\pm$ 14,57	4,93 $\pm$ 6,97	0,039*

*: p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Anti MCV pozitif ve negatif hasta grupları klinik ve radyolojik progresyon açısından analiz edildiğinde her iki grupta da başlangıç ve 6. aylar arasında tüm RAMRIS skorlarında anlamlı değişiklik saptandı. Her iki grupta da MKF ve elbileği ödem ve sinovit skorları azalırken, erozyon skorlarında artma görüldü.

Anti MCV pozitif grupta başlangıçtaki toplam Sharp VDH ve Sharp VDH erozyon skorları daha yüksekti ve Anti MCV pozitif hasta grubunda Sharp skorundaki artış istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0,014$) Anti MCV negatif hasta grubunda bu ilerleme anlamlı değildi ($p=0,317$) (Tablo17).

Tablo 17: Anti MCV pozitif ve Anti MCV negatif hasta gruplarında radyolojik parametrelerin takip sürecinde değişimi

	Anti MCV pozitif (n: 23)			Anti MCV negatif (n:14)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
MKF Sinovit skoru	4,73± 2,00	4,34 ±1,66	3,52±1,92 #($p=0,005$)	4,42± 2,68	4,21± 2,63	3,35± 2,84 #($p=0,032$)
MKF Erozyon skoru	2,91± 3,31	3,39 ±3,40 *($p=0,014$)	3,78± 3,67 #($p=0,004$)	3,00± 3,78	3,21± 3,70	3,28 ±3,64 #($p=0,046$)
MKF Ödem Skoru	2,82± 2,82	2,13± 2,22	1,30 ±1,63 #($p=0,014$)	2,85 ±1,95	1,64 ±1,33 *($p=0,020$)	1,21 ±1,52 #($p=0,020$)
Elbileği Sinovit skoru	3,52 ±2,15	3,13 ±1,54	2,60 ±1,64 #($p=0,033$)	3,78 ±1,71	3,35 ±1,69	2,64 ±2,20 #($p=0,006$)
Elbileği Erozyon skoru	4,13 ±6,66	4,30 ±6,64 *($p=0,046$)	4,65 ±6,56 #($p=0,006$)	7,21 ±7,64	7,64 ±7,74	8,00 ±7,85 #($p=0,026$)
Elbileği Ödem Skoru	4,95 ±7,07	2,52 ±4,16	2,30 ±3,91 #($p=0,003$)	5,71±4,79	2,50±3,91 *($p=0,002$)	2,64 ±4,10 #($p=0,006$)
Sharp VDH Skoru	19,47±17,54		19,91±17,52 #($p=0,014$)	17,07± 6,12		17,14±16,28
Sharp VDH Erozyon Skoru	9,52±13,31		10,04±13,37 #($p=0,016$)	8,85 ±11,39		8,92±11,59

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark ($p<0,05$)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark ($p<0,05$)

Hastalığın klinik seyrine bakıldığında Anti MCV pozitif hasta grubunda 3. ve 6. aydaki sabah tutukluk süresi, şiş eklemler sayısı, DAS 28 skoru ve HAQ skoru başlangıca göre anlamlı olarak azalırken Anti MCV negatif grupta benzer azalmalar gözlenmedi. (Tablo18).

Tablo 18: Anti MCV pozitif ve Anti MCV negatif hasta gruplarında klinik parametrelerin takip sürecinde değişimi

	Anti MCV pozitif (n: 23)			Anti MCV negatif (n:14)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
Sabah tutukluğu(dk)	56,74±73,20	18,47 ±43,73 *(p=0,046)	19,78±35,30 #(p=0,032)	20,0±24,80	9,28±13,84 *(p=0,028)	8,57±18,33
VAS İstirahat	35,95±27,58	24,17±20,97	23,53±19,27	39,42±24,96	29,50±24,53	28,71±23,59
VAS aktivite	42,00±29,74	34,17±26,31	31,91±21,57	44,00±24,55	35,57±24,99	36,00±22,12
Hasta Global Değerlendirmesi (VAS)	41,13±21,97	27,17±19,79 *(p=0,017)	28,95±19,84	33,14±21,92	26,50±13,75	31,35±19,40
Hekim Global Değerlendirmesi (VAS)	36,91±17,61	27,43±14,70 *(p=0,021)	27,26±16,14	34,28±23,41	29,92±15,27	32,57±18,82
Şiş eklem sayısı	3,82±3,97	1,30±1,63 *(p=0,002)	1,65±3,39 #(p=0,039)	3,57±3,58	2,92±2,70	2,64±3,36
Hassas eklem sayısı	11,34±9,59	7,69±8,75	6,30±6,98 #(p=0,025)	13,28±9,95	12,64±8,99	9,35±7,16
DAS 28 skoru	4,96±1,53	4,01 ±1,21 *(p=0,019)	3,95±1,11 #(p=0,023)	4,85 ±1,73	4,48 ±1,40	4,34 ±1,43
HAQ skoru	,76±,53	,41±,41 *(p=0,005)	,43±,48 #(p=0,014)	,73±,57	,59±,53 *(p=0,027)	,59 ±,62

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

Anti CCP alt grup analizleri

Başlangıçta ve 3. ayda anti MCV' nin aksine Anti CCP pozitif ve negatif hasta gruplarında klinik ve radyolojik parametreler açısından tutarlı bir farklılık saptanmadı. Örneğin Anti CCP negatif hasta grubunda lhassas eklem sayısı daha fazla, MKF ödem skoru daha yüksekti. 6. ayda klinik ve radyolojik parametrelerde Anti CCP pozitif ve anti CCP negatif hasta grupları arasında başlangıç ve 3. ayda gözlenen çelişkili sonuçlar gözlenmedi, gruplar arasında fark saptanmadı.

Takip boyunca radyolojik erozyonların progresyonu anti CCP negatif hasta grubun aksine Anti CCP pozitif grupta anlamlı farklılık gösterdi. Bu anlamlı farklılık

toplam Sharp Van der Heijde ve sharp Van der Heijde skorlarının artışı olup, Anti MCV pozitif hasta grubundaki radyolojik progresyona benzerdi (Tablo 19).

Tablo 19: Anti CCP pozitif ve Anti CCP negatif hasta gruplarında radyolojik parametrelerin takip sürecinde değişimi

	Anti CCP pozitif (n: 26)			Anti CCP negatif (n:11)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
MKF Sinovit skoru	4,76 ±2,28	4,50 ±2,06	3,69 ±2,37 #(p=0,006)	4,27±2,24	3,81 ±2,04	2,90 ±2,02 #(p=0,028)
MKF Erozyon skoru	3,07 ±3,53	3,42 ±3,62 *(p=0,011)	3,76 ±3,85 #(p=0,004)	2,63 ±3,38	3,09 ±3,23	3,18 ±3,15
MKF Ödem Skoru	2,34 ±2,27	1,88 ±2,19	1,15±1,68 #(p=0,008)	4,00 ±2,72	2,09 ±1,13 *(p=0,020)	1,54 ±1,29 #(p=0,015)
Elbileği Sinovit skoru	3,11±1,79	2,92 ±1,52	2,30 ±1,66 #(p=0,027)	4,81 ±1,94	3,90 ±1,57	3,36 ±2,11 #(p=0,011)
Elbileği Erozyon skoru	4,53 ±7,53	4,88±7,63	5,11 ±7,57 #(p=0,004)	7,09 ±5,92	7,18 ±5,91	7,81 ±5,98 #(p=0,038)
Elbileği Ödem Skoru	4,26 ±6,18	2,38 ±4,12 *(p=0,003)	2,26 ±3,87 #(p=0,00)	7,54 ±6,05	2,81 ±3,91 *(p=0,005)	2,81 ±4,23 #(p=0,005)
Sharp VDH Skoru	18,23 ±17,87		18,61 ±17,89 #(p=0,014)	19,36 ±14,85		19,45 ±15,02
Sharp VDH Erozyon skoru	9,38 ±13,87		9,76 ±13,88 #(p=0,014)	9,00 ±8,84		9,27 ±9,34

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

Takiplerde Anti CCP pozitif hasta grubunda klinik parametrelerin değişimi anti MCV pozitif gruptaki hastalarla benzerdi. Şiş eklem sayısı, DAS 28 skoru ve HAQ skorunda 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak azalma saptanırken Anti CCP negatif hasta grubunda değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 20).

Tablo 20: Anti CCP pozitif ve Anti CCP negatif hasta gruplarında klinik parametrelerin takip sürecinde değişimi

	Anti CCP pozitif (n: 26)			Anti CCP negatif (n:11)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
Sabah tutukluğu(dk)	43,27± 59,74	18,65 ±41,31	16,34 ±33,80 #(p=0,029)	41,82 ±69,54	6,36±12,06 *(p=0,033)	13,63 ±20,62
VAS İstirahat	32,92±27,34	22,88±18,22	21,51±19,77	47,54±21,45	34,00±29,14	34,90±21,16
VAS aktivite	38,96±30,37	32,26±26,29	29,50±21,83	51,72±17,37	40,45±23,57	42,81±18,61
Hasta Global Değerlendirmesi (VAS)	36,53±23,15	24,65±15,39 *(p=0,020)	25,03±16,99 #(p=0,032)	41,81±19,52	32,27±21,68	41,27±20,85
Hekim Global Değerlendirmesi (VAS)	33,03±19,48	26,23±14,01	25,38±16,03 #(p=0,066)	42,72±19,49	33,45±15,92	38,45±16,86
Şiş eklem sayısı	3,30±3,48	1,38±1,76 *(p=0,001)	1,46±2,48 #(p=0,040)	4,72±4,42	3,18±2,71	3,36±4,75
Hassas eklem sayısı	9,84±8,67	7,61±8,16	5,76±5,77 #(p=0,028)	17,36±10,15	14,18±9,74	11,45±8,59
DAS 28 skoru	4,70 ±1,57	3,99 ±1,24 *(p=0,016)	3,92 ±1,16 #(p=0,033)	5,44 ± 1,57	4,65 ± 1,35	4,52 ± 1,35
HAQ skoru	,67 ±,50	,37 ±,33 *(p=0,000)	,38 ±,39 #(p=0,003)	,95 ± ,58	,73 ± ,64	,77 ± ,73

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

RF alt grup analizleri

Başlangıçta ve 6. ayda klinik ve radyolojik parametreler RF pozitif ve RF negatif hasta grupları arasında farklı değildi. 3. ayda anti CCP' de olduğu gibi RF negatif hastalarda da hassas ve şiş eklem sayısının daha fazla olması şeklinde çelişkili ve tutarsız bir anlamlılık bulundu.

Hem RF pozitif hem de RF negatif gruplarda radyolojik progresyona bakıldığında RF pozitif grupta gözlenen değişimler RF negatif gruba göre daha fazlaydı. 6. ayda özellikle toplam Sharp Van Der Heijde ve Sharp VDH erozyon

skorlarındaki ilerleme RF negatif gruba kıyasla RF pozitif hasta grubunda anlamlıydı (Tablo 21).

Tablo 21: RF pozitif ve RF negatif hasta gruplarında radyolojik parametrelerin takip sürecinde değişimi

	RF pozitif (n: 22)			RF negatif (n: 15)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
MKF Sinovit skoru	4,63± 2,08	4,22±1,84	3,50±1,89 #(p=0,001)	4,60± 2,55	4,40± 2,38	3,40± 2,82
MKF Erozyon skoru	3,00± 3,39	3,45 ±3,54 *(p=0,023)	3,90±3,77 #(p=0,014)	2,86 ±3,64	3,13 ± 3,48 *(p=0,033)	3,13± 3,46 #(p=0,046)
MKF Ödem Skoru	2,77± 2,63	1,95± 2,21	1,13± 1,55 #(p=0,002)	2,93± 2,37	1,93 ±1,48	1,46 ±1,64 #(p=0,033)
Elbileği Sinovit skoru	3,54 ±2,10	3,13± 1,52	2,54± 1,59 #(p=0,011)	3,73 ±1,83	3,33 ± 1,71	2,73 ±2,21 #(p=0,041)
Elbileği Erozyon skoru	4,72± 6,76	5,09± 6,92 *(p=0,034)	5,27± 6,88 #(p=0,008)	6,13 ±7,74	6,26 ±7,69	6,86 ±7,69 #(p=0,015)
Elbileği Ödem Skoru	5,45 ±7,09	2,72 ±4,31 *(p=0,003)	2,72± 4,13 #(p=0,003)	4,93 ±4,96	2,20 ±3,66 *(p=0,003)	2,00 ±3,72 #(p=0,004)
Sharp VDH Skoru	20,22±19,44		20,59± 19,50 #(p=0,011)	16,13 ±12,29		16,33 ±12,30
Sharp VDH Erozyon skoru	11,00± 15,04		11,45± 15,16 #(p=0,014)	6,73 ±6,94		6,93 ±6,99

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

Klinik progresyon açısından yapılan analiz sonucunda RF pozitif hasta grubunda Anti MCV ve Anti CCP pozitif hasta gruplarına benzer şekilde sabah tutukluk süresi, hassas eklem sayısı, DAS 28 ve HAQ skoru hem 3. ayda hem de 6. ayda anlamlı farklılık gösterdi. RF negatif hasta grubunda genel anlamda klinik parametrelerdeki değişim anlamlı değildi (Tablo 22).

Tablo 22: RF pozitif ve RF negatif hasta gruplarında klinik parametrelerin takip sürecinde değişimi

	RF pozitif (n: 22)			RF negatif (n:15)		
	Başlangıç	3. ay	6. ay	Başlangıç	3. ay	6. ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
Sabah tutukluğu(dk)	57,95±74,68	12,50±26,71 *(p=0,013)	15,22±28,38 #(p=0,014)	20,67±24,04	18,66±46,27	16,00±33,76
VAS İstirahat	34,86±27,72	21,72±18,75	23,60±21,28	40,80±24,64	32,73±25,75	28,26±20,59
VAS aktivite	40,27±29,56	31,81±25,05	29,50±22,90	46,40±24,85	38,93±26,35	39,26±18,68
Hasta Global Değerlendirmesi (VAS)	39,81±22,84	27,22±17,39 *(p=0,028)	26,68±21,09	35,60±21,23	39,26±18,68	34,53±16,29
Hekim Global Değerlendirmesi (VAS)	35,86±17,28	27,63±14,39 *(p=0,030)	25,50±17,89 #(p=0,042)	36,00±23,51	29,46±15,73	34,80±14,85
Şiş eklem sayısı	3,95±3,99	1,22±1,63 *(p=0,001)	2,04±3,69	3,40±3,56	2,93±2,60	2,00±2,95
Hassas eklem sayısı	11,86±9,62	7,63±8,89 *(p=0,027)	6,72±7,50 #*(p=0,024)	12,40±9,99	12,40±8,81	8,53±6,61
DAS 28 skoru	5,00± 1,63	3,98± 1,30 *(p=0,006)	3,95± 1,30 #(p=0,006)	4,81± 1,57	4,49± 1,25	4,32 ±1,14
HAQ skoru	,76± ,56	,42± ,40 *(p=0,007)	,43± ,52 #(p=0,023)	,74± ,51	,57± ,54 *(p=0,022)	,58±,56

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

Tedavi altgrup analizleri

Başlangıçta hastaların 24' ü monoterapi (tek başına metotrexate veya diğer DMARD' lardan biri), 12'si kombineterapi (metorexate + diğer DMARD' lardan bir veya birkaçı) almaktaydı. 3. ayda monoterapi alan hasta sayısı 18 iken, 19 hasta kombineterapi alıyordu. 6. ayda bu sayılarda değişiklik olmadı.

Başlangıçta monoterapi alan hasta grubunda 3. ayda MR görüntüleme ile saptanan erozyon skorları anlamlı artış gösterirken, kombineterapi alan hasta grubunda radyolojik parametrelerde anlamlı değişiklik olmadı. 6. aya bakıldığında 3. ayda kombineterapi alan hasta grubunda radyolojik iyileşmenin monoterapi alan gruba kıyasla anlamlı olduğu gözlemlendi (Tablo 23, 24).

Tablo 23: Başlangıçta monoterapi veya kombineterapi alan hasta gruplarında radyolojik parametrelerin 3. aydaki değişimi

	Monoterapi (24)		Kombineterapi (12)	
	Başlangıç	3. ay	Başlangıç	3. ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
MKF Sinovit skoru	4,52±2,08	4,34±1,74	4,20±2,34	3,40±2,01
MKF Erozyon skoru	3,39±3,60	3,69±3,73 *(p=0,034)	1,60±2,17	1,90±2,07
MKF Ödem Skoru	2,52±2,27	1,78±2,25	2,90±2,51	2,00±,94
Elbileği Sinovit skoru	3,34±1,74	3,04±1,36	3,80±2,20	3,20±1,87
Elbileği Erozyon skoru	5,39±7,13	5,82±7,20 *(p=0,011)	3,20±3,67	3,20±3,67
Elbileği Ödem Skoru	4,52±6,25	2,08±4,23	5,20±4,63	3,20±4,18
Sharp VDH Skoru	20,60±18,59		15,90±13,93	
Sharp VDH Erozyon skoru	10,82±14,47		6,70±8,62	

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

#: başlangıç ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

Tablo 24: 3. ayda monoterapi veya kombinoterapi alan hasta gruplarında radyolojik parametrelerin 6. ayda değişimi

	Monoterapi (n:18)		Kombinoterapi(n:19)	
	3. ay	6. ay	3. ay	6. ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
MKF Sinovit skoru	4,34±1,74	3,43± 2,08 *(p=0,008)	3,40±2,01	2,40±1,77 *(p=0,015)
MKF Erozyon skoru	3,69±3,73	4,13±3,92	1,90±2,07	1,90±2,02
MKF Ödem Skoru	1,78±2,25	1,30± 1,84	2,00±,94	1,00±,66 *(p=0,001)
Elbileği Sinovit skoru	3,04±1,36	2,39±1,67 *(p=0,018)	3,20±1,87	2,60±1,95 *(p=0,013)
Elbileği Erozyon skoru	5,82±7,20	6,21±7,21 *(p=0,011)	3,20±3,67	3,60±3,86
Elbileği Ödem Skoru	2,08±4,23	2,17±4,00	3,20±4,18	2,60±4,22

*: 3. ay ve 6. ay arasındaki fark (p<0,05)

Klinik parametrelere bakıldığında başlangıçta monoterapi alan hasta grubunda klinik parametrelerdeki değişimlerde anlamlılıklar daha belirgin iken 3. ay ile 6. ay arasındaki bu anlamlılık kayboldu (Tablo25).

Tablo 25: Başlangıçta monoterapi veya kombinoterapi alan hasta gruplarında klinik parametrelerin 3. ayda değişimi

	Monoterapi (24)		Kombinoterapi (12)	
	Başlangıç	3. ay	Başlangıç	3. ay
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
Sabah tutukluğu(dk)	38,91±64,17	14,56±37,86	30,00±24,49	7,00± 12,51 *(p=0,026)
VAS İstirahat	33,43±27,50	21,34±21,21	38,00±25,07	34,80±22,45
VAS aktivite	40,78±28,52	30,00±25,80 *(p=0,047)	41,40±29,41	37,60±25,80
Hasta Global Değerlendirmesi (VAS)	34,34±22,63	20,69±12,41 *(p=0,011)	39,00±20,13	36,40±23,62
Hekim Global Değerlendirmesi (VAS)	32,13±18,90	24,69±13,78	37,00±20,69	32,80±17,38
Şiş eklem sayısı	2,78±3,45	1,69±2,00	3,90±2,99	2,20±2,39
Hassas eklem sayısı	10,13±9,51	8,13±8,33	15,00±10,48	13,70±9,95
DAS 28 skoru	4,56 ±1,57	4,15 ±1,28	5,27± 1,61	4,59± 1,18
HAQ skoru	,72± ,55	,42± ,44 *(p=0,001)	,71± ,51	,64± ,57

*: başlangıç ve 3. ay arasındaki fark (p<0,05)

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda klinik, laboratuvar ve radyolojik ölçütleri kullanarak, 5 yıldan daha az hastalık süresi olan RA' lı hastalarda 6 aylık takip sürecinde hastalığın ilerleyişini değerlendirmeyi amaçladık.

Klinik değerlendirmede; ayrıntılı fizik muayene yanı sıra DAS 28 ile hastalık aktivitesi, HAQ ile hastaların fonksiyonel durumları değerlendirildi.

RA' da sitrüllinlenmiş proteinlere karşı gelişen antikörlerin özellikle de Anti CCP ve Anti MCV' nin hem hastalığın erken tanısında hem de eroziv hastalığın belirlenmesindeki önemi son yıllarda vurgulanmaktadır. Bu nedenle biz de çalışmamızda laboratuvar Anti CCP ve Anti MCV' yi kullandık.

Çalışmamızda MR görüntülemeyi tercih etme nedenimiz hastalığın erken dönemlerinde sinoviti, erozyonları, eklem içindeki sıvıyı ve yumuşak dokuyu tespit etmekte duyarlı olması ve hastalığın progresyonun takibinde kullanılabilir olmasıdır.

İzlem boyunca 6. ayda hem el bileği hem de MKF eklemlerdeki ödem ve sinovit skorları azalırken, aynı eklemlerdeki erozyon skorlarının ve toplam Sharp VDH ve Sharp VDH erozyon skorlarının arttığı gözlemlendi.

Başlangıçta ve 3. ayda radyolojik parametrelerle laboratuvar parametreleri arasında ilişki saptanmazken 6. ayda radyolojik erozyonlarla arasında korelasyon saptanan tek laboratuvar parametresi Anti MVC idi.

Hastalar Anti MCV, Anti CCP ve RF için alt gruplara ayrılarak incelendiğinde 6. ayda hem MR görüntüleme hem de konvansiyonel radyografi ile saptanan erozyon skorlarının Anti MCV pozitif hasta grubunda negatif gruba kıyasla daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca Anti MCV, Anti CCP ve RF pozitif hasta gruplarında negatif gruplara kıyasla Sharp VDH erozyon skorlarında anlamlı artış saptandı.

Çalışma boyunca tüm takiplerde Anti CCP, Anti MCV ve RF arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Radyolojik parametrelerden erozyon (el bileği veya MKF) skorlarının klinikte şiş eklem sayısı ve HAQ skorları ilişkili olduğu saptandı.

Laboratuvar parametrelerinden HsCRP' nin klinikte sabah tutukluk süresi, DAS 28 ve HAQ skoru ile korele olduğu saptandı.

6. ayda başlangıca göre klinikte sabah tutukluk süresi, şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, DAS 28 ve HAQ skorunun anlamlı azalma gösterdiği saptandı.

Mathsson L (6) ve arkadaşlarının 273 erken RA (hastalık süresi < 12 ay) hastası ile yaptıkları çalışmada 193 hastada Anti MCV pozitif saptanmıştır. Başlangıçta Larsen skorlarının Anti MCV pozitif ve negatif gruplar arasında farklı olmadığını ancak Larsen skorundaki değişim hızının Anti MCV pozitif hasta grubunda daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Anti MCV pozitif/Anti CCP negatif hasta grubunda da her iki antikor açısından negatif olan hasta grubuna kıyasla daha fazla radyografik hasar saptamışlardır. Yazarlar anti MCV' nin prognostik değeri olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim sonuçlarımızda literatürle uyumlu olarak anti MCV negatif gruba kıyasla anti MCV pozitif grupta Sharp VDH erozyon skorlarının ilerlemesi anlamlı bulundu. Radyografi eklem erozyonlarını saptamada MR görüntüleme kadar hassas bir yöntem değildir. Radyografik olarak normal görünen bir eklemden MR görüntüleme ile erozyonlar saptanabilir. Anti MCV pozitif hasta grubunda radyografi ile saptanan erozyon skorlarında artış olması bu grup hastalarda oluşan erozyonları radyografiye yansıyabilecek boyutta ileri erozyonlar olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla Anti MCV ile ileri erozyonlar özdeşleştirilebilir. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda başlangıçta anti MCV pozitif grupta Sharp VDH skorlarının yüksek olmasının nedeni hasta grubumuzun ortalama hastalık süresinin daha fazla olması olabilir.

Anti-Sa antikor duyarlılığının, özgüllüğünün ve prognostik değerinin araştırıldığı bir çalışmada 154' ü RA' lı hastalara ait, kontrol grubu olarak ise RA dışı inflamatuvar eklem hastalığı olan hastalardan alınan 335 serum analiz edilmiştir. Anti-Sa, tüm RA' lı serumların %39,8'inde, uzun süreli RA grubunun %46.7' sinde ve yeni başlangıçlı RA grubunun %23.5'inde saptanmıştır. Anti-Sa' nın duyarlılığının %68.4, özgüllüğünün %79, pozitif prediktif değerin %75 ve negatif prediktif değerin %71 olduğu gözlenmiştir. Uzun süreli hastalığı olan grup içinde, destrüktif hastalığı olanlarda anti-Sa pozitif çıkma oranı %66.6, destrüktif hastalığı olmayan grupta anti Sa pozitifliği %22.2 gibi düşük oranda saptanmıştır. Yazarlar immunblot tekniği ile saptanan Anti-Sa antikorlarının hastalarda ileri dönemde ciddi radyolojik hasar oluşup, oluşmayacağını ayırt etmede kullanılabilecek duyarlı bir serolojik test olduğu belirtmişlerdir (91). Anti MCV

antikorlarının erken hastalıkta ve geç hastalıkta tanısallık değerini araştıran bazı çalışmalarda erken hastalıkta duyarlılığın %20-25 arasında olduğu, yerleşmiş hastalıkta ise %47 gibi nispeten daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (58, 91). Bizim çalışmamızda da ELISA metoduyla tesbit edilen Anti MCV antikorları radyolojik erozyonlarla arasında korelasyon saptanan tek serolojik belirteçti. Bu anlamlı ilişki sadece hastaların 6. ay takiplerinde saptanmıştı. Her ne kadar biz hastaları 6 ay gibi kısa bir süre izlemiş olsak da sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Buradan hastalığın ilerleyen zamanlarında Anti MCV antikorun radyolojik progresyonla olan ilişkisinin arttığı ama erken tanıda prediktif değerinin düşük olduğu sonucu çıkarılabilir.

Boire ve ark. (92) 165 yeni başlangıçlı (hastalık süresi 1 ay-12 ay) erken poliartrit hastasını 30 ay boyunca takip ettikleri çalışmalarında hastaların %81' nin hastalık başlangıcından ortalama 3 ay sonra ACR RA sınıflama kriterlerini karşıladığını ve hastaların %30' unda eroziv değişiklikler saptandığını bildirmişlerdir. Hastalara bu dönemde uygun olan DMARD tedavisi başlandığını ve hastalık aktivitesi belirteçlerinde azalma olmasına rağmen Sharp VDH skorlarında yani eklemdeki erozyonlarda artış olduğunu saptamışlardır. 30 aylık takip sonunda anti Sa antikorlarının tek başına kötü prognozu belirleyen serolojik belirteç olduğunu, Anti Sa pozitifliği ile birlikte başlangıçta erozyon saptanan hastalarda ve ileri yaştaki hasta grubunda daha hızlı ve daha fazla eklem hasarının geliştiğini vurgulamışlardır. Bizim bulgularımız da bu yöndeydi.

Periferik eklem sinoviti olan ve hastalık süresi 12 ayın altında olan 238 hastanın 1 yıllık izlem çalışmasında, hasta serumlarından immunblot tekniği kullanılarak Anti Sa ve Anti RA-33, ELISA kullanılarak Anti CCP, Anti fillagrin (AFA) ve anti RA-1 (calpastatin), immünfloresans tekniği ile Anti keratin antikorlar (AKA) çalışılmış. Aynı zamanda HLA-DRB1 alelleri de değerlendirilen hastalarda başlangıçta ve 1. yılda radyografiler erozyonların varlığına göre değerlendirilmiştir. Başlangıçta Anti Sa pozitif olan hastalarda şiş eklem sayısı ve CRP düzeyleri daha fazla saptanmıştır. Hastalara yüksek doz steroid ve DMARD tedavisi verilmesine rağmen anti Sa pozitif hastalarda, anti Sa negatif olan hastalara kıyasla erozyon sıklığı daha fazla tespit edilmiştir. Yazarlar bu çalışmanın hastalığı daha şiddetli ve eroziv seyredecek erken RA hasta grubunda Anti Sa antikorlarının iyi bir belirleyici olduğunu, RA' da hastalık ciddiyetini belirleyen RF ve ortak epitop gibi diğer

parametrelerden daha üstün olduğunu öne sürmüşlerdir (58). Syversen ve ark. (93) Anti MCV' nin prognostik değerini araştırmak için 238 RA hastasını 10 yıl izledikleri çalışmada Anti MCV pozitifliğinin eklem hasarının belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca artan Anti MCV titreleri ile radyolojik progresyonun arttığını bu yüzden sadece Anti MCV' nin varlığı değil titresinin de önemli olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda da erozyon skorları ile Anti MCV arasında ilişki saptandı, ancak Anti MCV titresindeki değişim anlamlı değildi. Bu çalışmalardan farklı olarak Innala ve arkadaşları (94) Anti MCV pozitif hastaların Anti CCP pozitif hastalara kıyasla sedimentasyon, şiş eklem sayısı, DAS 28 ile belirlenen hastalık aktivitelerinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak radyolojik progresyonun belirlenmesi açısından Anti CCP ile arada fark olmadığını vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda tam tersine Anti MCV' de daha belirgin olmakla beraber hem anti MCV hem de Anti CCP' nin özellikle radyolojik progresyonla ilişkili olduğu saptandı. Ancak klinik parametreler ile Anti MCV arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda radyolojik parametrelerle Anti CCP antikoru ve RF arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ancak Hastalar Anti CCP ve RF için pozitif ve negatif alt gruplara ayrıldığında, 6. ayda başlangıça göre radyografi ile saptanan erozyon skorlarındaki artış, hem anti CCP pozitif hasta grubunda hem de RF pozitif hasta grubunda anlamlı bulundu. Sonuçlarımıza benzer şekilde Forslind ve ark. (95) hastalık süresi 1 yılın altında olan 379 hastada Anti CCP' yi değerlendirmişlerdir. Hem başlangıçta hem de 2. yılın sonunda Anti CCP varlığının daha yüksek Larsen skoru ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak Anti CCP' nin radyolojik hasar ve progresyonun bağımsız bir belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. Van Galen ve arkadaşları (96) 467 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 4 yıllık takip sonunda Sharp van der Heijde skorlama sistemine göre belirlenen eklem hasarının Anti-CCP negatif hastalarda Anti- CCP pozitif hastalara kıyasla daha az olduğunu saptamışlardır. Meyer ve arkadaşları (97) yeni başlayan RA' sı olan 191 hastayı 5 yıl süreyle izlemişlerdir. Bu hastaların serum örnekleri AKA, APF ve CCP1 açısından incelenmiş; erozyonlar Sharp Van Heijde Skorlama sistemi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, 5 yıl sonra total Sharp skorlarında artışın, anti-CCP antikoru pozitif olan hastalarda RF'si pozitif olan hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar sitriline protein/peptidlere karşı

gelişen antikorların radyografik eklem hasarının iyi belirleyicileri olduğu sonucuna varmışlardır. Del val Del Amo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 89 RA hastasının CRP, sedimentasyon, DAS28, Modifiye Sağlık değerlendirme anketi ve radyolojik skorlama olarak Sharp van der heijde skorunu değerlendirmişlerdir. Anti-CCP pozitif hastalarda DAS28 skoru ve Sharp Van der Heijde skoru Anti-CCP negatif hastalardan daha yüksek bulunmuştur. CRP ile Anti-CCP arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Anti-CCP titresi daha yüksek olan hastalarda daha agresif hastalık geliştiği, DAS28 ve CRP değerlerinin daha yüksek olduğu ve daha şiddetli radyolojik hasar geliştiğini saptamışlardır (98). Rodriguez ve arkadaşları (99) 56 RA' lı hastayı içeren çalışmalarında yukarıda belirtilen çalışmalardan farklı olarak Anti CCP pozitif grupta radyografik erozyonların daha fazla olduğunu ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirmişlerdir. Ancak Anti CCP titresi 100 U/ml ve üzerindeki hastalar yüksek titrede anti CCP pozitif hasta grubu olarak tanımlanmış ve bu yüksek titrede Anti CCP pozitif hasta grubunda anti CCP negatif gruba kıyasla 5.1 kat daha fazla erozyon olduğunu rapor etmişlerdir.

Sonuçta bizim çalışmamızda da hastalar Anti MCV, Anti CCP ve RF için pozitif ve negatif alt gruplara ayrılarak radyolojik değişim açısından incelendiğinde bu üç antikordan herhangi birine sahip hasta grubunda radyolojik erozyon skorlarında negatif gruplara kıyasla anlamlı artma gözlemlendi. Yaptığımız literatür taramasında bulgularımızın literatürle uyumlu olduğunu saptadık.

Klinik parametrelerin takip sürecinde değişimine bakıldığında klinik parametrelerin çoğunda özellikle sabah tutukluk süresi, DAS 28 ve HAQ skorunda anlamlı azalma saptandı. Hastalar uygun tedavi alıyor olmalarına rağmen radyolojik takiplerinde erozyon skorlarında artma saptandı. Benzer şekilde Boiere (92) ve arkadaşları da tedavi almakta olan hastalarında başlangıça göre hastalık aktivitesi azalmasına rağmen radyolojik erozyon skorlarının arttığını bildirmişlerdir.

Klinik parametrelerle radyolojik parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde hastalığın seyrine uygun şekilde başlangıçta klinik ile radyoloji arasında ilişki yokken 3. ve 6. aylarda özellikle MR görüntüleme ile saptanan erozyon skorlarının klinikte şiş eklem sayısı ve HAQ skorları ile ilişkili olduğu saptandı. Buradan hastalık seyrinin erozyon gelişimi yönünde olduğu ve bunun kliniğe yansması sonucu klinik ile radyoloji arasında ilişki saptandığı sonucuna varılabilir. Hastalarda erozyon geliştikçe laboratuarda da 6. ayda sadece Anti

MCV' nin bu erozyonlarla ilişkisi ortaya çıkmaktadır. Burada Anti MCV' nin erozyonlarla olan ilişkisi net olarak gözlenmektedir.

HAQ günlük yaşam aktivitelerindeki zorlanmaları tespit eden bir değerlendirme yöntemidir. Hastalık aktivitesinde artış olduğunda inflamasyon, hem halsizlik güçsüzlük gibi genel sistemik belirtilere neden olarak hem de etkilenen eklem çevresinde ağrı ve kısıtlılığa yol açarak hastaların günlük yaşam aktivitelerinde zorlanmaya neden olmaktadır. Ayrıca inflamasyonun yanı sıra eklemlerde gelişen erozyonlar ve deformiteler de hastayı günlük yaşamında kısıtlamaktadır. Tüm bunlar HAQ, DAS 28 ve erozyon skorları arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Bulgularımız bu konudaki literatürle uyumluydu. Kapidzić-Basić N (100) ve Maillefert JF ve ark. (101) da HAQ ile hem hastalık aktivitesi parametreleri arasında hem de erozyonlar arasında anlamlı ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda başlangıçta, 3. ve 6. aylarda klinik parametreler ile laboratuvar parametrelerinden Anti CCP, Anti MCV ve RF arasında ilişki saptamadık. Hastalarımızın hemen hepsinin DMARD tedavisi alıyor olması sonucu hastalık aktivitesinin baskılaması Anti CCP, Anti MCV ve RF ile klinik parametreler arasında ilişki saptanmamasının nedeni olabilir. Bulgularımızı destekler şekilde Ursum J ve ark (11) 123' ü RA, 39' u undiferansiye artritli olan toplam 162 hastayı 2 yıl boyunca izledikleri çalışmada, Anti MCV pozitif hastalarda negatif hastalara kıyasla başlangıçta sedimentasyon, CRP ve Sharp Van der Heijde skorunun daha yüksek olduğunu saptamışlardır. DAS 28' in ise 2 yıllık takip sonunda anti MCV pozitif hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. 2 yıllık takip sonunda hem DAS 28' in hem de Anti MCV titrelerinin anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır. Bununla birlikte Anti MCV titreleri ile hastalık aktivitesi parametreleri arasındaki korelasyonun zayıf olduğunu vurgulamışlardır. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada Serdaroğlu ve ark. (102) 40 RA, 38 fibromyalji sendromu tanılı hastayı içeren çalışmalarında Anti CCP ile sedimentasyon, CRP ve DAS 28 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadığını bildirmişlerdir.

Laboratuvar parametreleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyonlarda en anlamlısı HsCRP idi. Başlangıçta HsCRP ile hasta tarafından subjektif olarak değerlendirilen sabah tutukluğu süresi ve HAQ skoru arasında ve hastalık aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan DAS 28 skorları arasında anlamlı ilişki

saptandı. Hastalık aktivitesinin klinik belirleyicileri ile sedimentasyon arasında ilişki saptanmadı. RA' da hastalık aktivitesini belirlemek için laboratuvar da sıklıkla sedimentasyon ve CRP kullanılır. HsCRP hızlı yükselmesi ve yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle hastalık aktivitesinin belirlenmesinde daha özgül bir belirleyicidir. Dessein ve arkadaşları (103) RA' lı hastalarda HsCRP' nin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin sedimentasyonun hastalık aktivitesi ile olan ilişkisinden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda başlangıçta, 3. ayda ve 6. ayda Anti CCP, Anti MCV ve RF arasında anlamlı korelasyon saptandı. Anti MCV pozitif olan 26 hastanın %88.4' ünde Anti CCP pozitif, Anti CCP pozitif olan 29 hastanın %75.8' inde RF pozitif, Anti MCV pozitif olan 26 hastanın %80.7' sinde RF pozitif bulunması aralarındaki anlamlı ilişkiyi destekliyordu. Benzer şekilde Poulsom ve arkadaşları (1), Dejaco ve arkadaşları (5), Mathsson L ve arkadaşları (6) da Anti CCP ile Anti MCV arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Hueber ve ark. (104) RA' da anti-Sa antikorlarının duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada 67 RA hastası, 180 diğer romatizmal hastalık tanıları olan hastalar ve 30 sağlıklı kontrolün serumlarında anti-Sa antikor, RF ve anti- RA33 düzeyleri çalışılmıştır. RA hastalarının 21' inde (%31), 180 kontrol hastasının sadece 4' ünde (%2) Anti-Sa pozitif bulunmuş; Anti- Sa antikoru RA için özgüllüğü yaklaşık %98 olarak hesaplanmıştır. Anti-Sa pozitifliği, ne RF ile ne de anti-RA33 ile ilişkili bulunmamıştır. ACR/EULAR 2010 RA sınıflama kriterlerinde (34) serolojik belirteç olarak RF' nin yanı sıra Anti CCP de serolojik belirteçlerden diğeri olarak dahil edilmesi aralarındaki uyumun göstergesidir. İleride yapılacak çalışmamıza benzer çalışmalarla prognozun öngörülmesinde Anti MCV rutin bir tetkik olabilir.

Çalışmamızda 6. ayda başlangıca göre Anti MCV titresi azalmakla birlikte bu değişiklik anlamlı değildi. Mathsson L(6) ve arkadaşları da tedavi almakta olan hastaları dahil ettikleri çalışmada, Anti MCV titresinde çalışmanın birinci yılında anlamlı bir düşüş gözlemlendiğini, daha sonra Anti MCV titrelerinin arttığını ve 5. yıldaki takipte hala yüksek saptandığını bildirmişlerdir. Hastalığın erken döneminde gözlenen anlamlı düşüşün metorexate ile tedavi edilen hastalara kıyasla özellikle sülfosalazin ve auranofin ile tedavi edilen hastalarda daha belirgin olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda Anti MCV titresinde azalma saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni çalışma

grubumuzdaki hastaların büyük bölümünün (%92.68) metotrexate ile tedavi ediliyor olmasından kaynaklanabilir. Roland PN ve arkadaşları (59) infliximab ile tedavi edilen 23 hastayı 6, 12, 18 ve 24. aylarda tedavi ile Anti MCV ve Anti CCP titrelerindeki değişimi saptamak amacıyla izlemişlerdir. Başlangıçta Anti MCV titrelerinin DAS 28 ile korele olmadığını ancak 18 ve 24. aylardaki takiplerinde Anti MCV titrelerinin anlamlı olarak azaldığını ve bu azalmanın DAS 28 yanıtı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Anti CCP titrelerindeki azalmanın sadece 24. ayda görüldüğünü bildiren araştırmacılar, Anti MCV' nin Anti CCP' ye göre daha erken ve hızlı düşüş göstermesi nedeniyle İnfliximab tedavisini monitörize etmek için Anti CCP' den daha kullanışlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Benzer şekilde bizim çalışmamızda da DAS 28 skorları başlangıca göre azalmıştı ve bu duruma laboratuvarda Anti MCV titresindeki azalma eşlik ediyordu. Her ne kadar Anti MCV ile DAS 28 arasında korelasyon saptanmamış olsa da Anti MCV titresindeki azalma hastalık aktivitesinin azalmasının göstergesi olabilir. Bununla beraber hastaları Anti MCV, Anti CCP ve RF' nin varlığına göre pozitif ve negatif alt gruplara ayırdığımız zaman hem Anti MCV, hem anti CCP hem de RF pozitif gruplarda klinik iyileşmenin daha iyi olduğunu saptadık. Bu durumun bir açıklaması antikorun varlığının değil titresinin izlemde daha kullanışlı olmasından kaynaklanabilir, diğer bir neden de hastaların aldıkları tedavinin antikorlardaki değişime yansması olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi Anti MCV titrelerini en az düşüren tedavi hastalarımızın çoğunun kullandığı MTX' dir. Bu antikorları taşıyan hastalarda tedavi ile klinik yanıtın değişimini araştırılmasına yönelik ileri çalışmalara gerek vardır. Ayrıca bu hasta gruplarında anlamlı klinik iyileşme olmasına rağmen bu üç otoantikoru taşıyan hasta gruplarında erozyon skorlarında artış olması; klinik olarak düzelme olsa bile radyolojik olarak eklem destrüksiyonunun devam ettiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla hastaların tedavisi planlanırken bu durumun göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Çünkü geliştirilen tedavilerin temel amacı semptomatik düzelmeden ziyade hastalığın ilerleyişini önlemektir.

6. ayda hastalarımızda Anti CCP titresini başlangıca göre artmış bulundu. 279 erken RA (hastalık süresi<12 ay) hastasının 5 yıllık takip çalışmasında hastaların Anti CCP titrelerinde bifazik bir değişim olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın başlangıcından itibaren ilk bir yılda Anti CCP titresinde düşüş saptanmış olup, 1, 2,

ve 5. yıllarda anti CCP titresinde artış saptanmıştır. Çalışmanın ilk bir yılında gözlenen düşüşün sülfosalazin alan hasta grubu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (105). Çalışma grubumuzdaki hastalarda ortalama hastalık süresi $25,56 \pm 19,82$ ay idi. Anti CCP titresinde düşüş saptanmaması, aksine artış saptanması hastalarımızın ortalama hastalık süresinin yazarların erken hastalık süresi olarak tanımladığı 12 ayın üstünde olmasından ve hastalarımızın büyük bölümünün (%92.68) metotrexate tedavisi almasından kaynaklanıyor olabilir.

RA tedavisindeki güncel yaklaşımlar hastalığı erken dönemde henüz eklemlerde erozyon gelişmeden agresif bir şekilde tedavi edilmesi yönündedir. Yapılan çalışmalar sonucu hastalığın başlangıcından itibaren geçen ilk 3-4 ay fırsat penceresi olarak değerlendirilmektedir. Erken RA hastalarında başlangıç tedavisinin DMARD veya biyolojik ajan monoterapisi olabileceği gibi, çoğu araştırmacı kombinoterapinin erken RA' da özellikle hastalık süresi 4 aydan fazla ise en etkin tedavi olduğunu öne sürmektedir.

Bizim çalışmamızda monoterapi alan hasta grubunda 3. ayda MR görüntüleme ile saptanan erozyon skorları anlamlı artış gösterirken, klinik parametrelerdeki iyileşme kombinoterapi alan gruptan farklı değildi. Kombinoterapi alan hasta grubunda radyolojik parametrelerde anlamlı değişiklik olmadı. 3. ayda kombinoterapi alan hasta grubunda 6. ayda radyolojik iyileşmenin monoterapi alan gruba kıyasla daha fazla olduğu gözlemlendi. Klinik parametrelere bakıldığında başlangıçta monoterapi alan hasta grubunda klinik parametrelerdeki değişimlerde anlamlılıklar daha belirgin iken 3. ay ile 6. ay arasındaki bu anlamlılık kayboldu.

Monoterapi alan hastalarda erozyon skorlarında artış, kombine tedavi alan hasta grubunda radyolojik olarak iyileşme saptandı. Ancak klinik bulgular radyolojik bulguların aksine anlamlı değişim göstermedi. Buradan kombinoterapinin radyolojik ilerlemeyi olumlu etkilediği ancak bunun kliniğe yansımaları için belli bir zamana ihtiyaç olduğu düşünülebilir. Radyolojik iyileşme klinik iyileşmenin öncüsü olabilir ve klinik iyileşmenin gözlenmesi daha uzun süreli takiplerde belirginleşebilir.

Sonuçlarımızı destekler şekilde The Combinatietherapie Bij Reumatoide Arthritis (COBRA) çalışmasında (106) hastalık süresi 2 yılın altında olan hastalar tedavinin etkinliği açısından değerlendirilmiştir. Monoterapi grubuna tek başına 2gr/gün sülfosalazin ve kombinoterapi grubuna ise 2gr/gün sülfosalazin, 7.5

mg/hafta metotrexate ve 6 haftada doz azaltılarak 7.5 mg' a düşölmek kaydıyla 60 mg prednisolon tedavisi verilmiştir. Sonuç olarak 28. haftada kombineterapinin hastalık aktivitesini monoterapiden daha etkin baskıladığı gözlenmiştir. Bejarano ve ark. (107) bir yıl infliximab ve metotrexate kombinasyon tedavisi ile remisyon indüksiyonu yapılan RA' lı hastalarda infliximab tedavisi kesildikten sonra da kombinasyon tedavisinin sağladığı yararın devam edip etmediğini araştırmışlardır. Sonuçlarını konvansiyonel tedavi ile karşılaştırmışlardır. Hastalık süresi bir yılın altında olan kötü prognoz bulgularına sahip 20 hasta infliximab+metorexate veya metorexate + placebo infliximab tedavisi için randomize edilmiştir. Bu tedaviler hastalara 1 yıl boyunca uygulanmış, daha sonra hastalarda metorexate monoterapisine geçilmiş ve sonrasında hastalar standart klinik yaklaşımlarla tedavi edilmiş. 8 yıl sonra ortalama DAS 28 skorları birinci grupta daha düşük saptanmıştır. Ayrıca bu gruptan bir hastada ilaçsız remisyon, 4 hastada da ilaçla remisyon sağlanırken plasebo infliximab+metotrexate alan hasta grubunda remisyona giren hasta olmamıştır. Yazarlar bir yıl boyunca infliximab+metotrexate kombinasyonu ile yapılan remisyon indüksiyon rejiminin uzun dönem klinik sonuçları iyileştirdiğini belirtmişlerdir. Metotrexate-hidroksiklorokin, metotrexate-sülfosalazin ve metotrexate-hidroksiklorokin-sülfosalazin tedavilerinin sonuçlarını değerlendiren 2 yıllık çalışmada metorexate-sülfosalazin ve hidroksiklorokin üçlü kombinasyon tedavisinin diğer ikili kombinasyon tedavilerinden daha üstün olduğu bildirilmiştir (108).

Çalışmaya katılan hastalarda RF pozitifliğini %58.5, Anti CCP pozitifliğini %70.7, anti MCV pozitifliğini %63.4 saptadık. Anti MCV' nin duyarlılığı %63.4, özgüllüğü %100 saptandı. Yapılan çalışmalarda RA' lı hastalarda RF pozitifliğinin %50 - 90 arasında değiştiğı bildirilmektedir (109). RA' lı hastalarda Anti CCP pozitifliği de değişik oranlarda bildirilmektedir. Zeng ve ark. 191 RA' lı ve 132 RA dışı romatizmal hastalığı olan hastalarda anti-CCP pozitifliğini araştırdıkları çalışmalarında, RA' lı hastaların % 47.1' inde, diğer romatizmal hastalığı olanların % 2' sinde anti-CCP' yi pozitif bulmuşlardır (110). Tampoia ve ark.adaşlarının 83 RA' lı hasta ve 140 kontrol grubunda (çeşitli otoimmun hastalıklar, viral enfeksiyonlar ve kanserli hastalardan oluşan) yaptıkları çalışmada anti-CCP'nin duyarlılığını %67.5 ve özgüllüğünü % 99.3 olarak bildirmişlerdir (111). Solanki ve ark, Anti CCP ve RF' yi hastalık süresi 2 yılın altında olan erken RA' lı ve hastalık

süresi 2 yılın üstünde olan geç RA'lı hastalarda araştırmışlardır. Çalışmalarında erken RA' lı hastalarda RF ve anti-CCP' nin duyarlılığı sırasıyla % 57 ve % 79, geç RA'lı hastalarda ise % 81 ve % 84 olarak bulmuşlardır (112). Kliniğimizde yapılan 60 RA ve 60 sağlıklı gönüllüyü içeren tez çalışmasında da RA' lı hastalarda Anti CCP %73.3 olarak saptanmıştır (50). Biz de aynı klinikten yapılan bu çalışmayla uyumlu olarak hastalarımızda anti CCP pozifliğini %70.7 olarak saptadık. Ancak sağlıklı kontrol grubunda Anti CCP analizi yapmadığımız için Anti CCP' nin özgüllüğünü belirleyemedik.

Dejaco ve ark. (5) 164 RA hastası ve RA dışında romatizmal hastalık, osteoartrit ve inflamatuvar hastalığı olmayan kişilerden oluşan 467 kişilik kontrol grubunda Anti CCP ve Anti MCV' nin duyarlılık ve özgüllüğünü araştırmışlardır. Çalışmalarında Anti MCV' nin duyarlılığını %69.5, özgüllüğünü %90.8, Anti CCP' nin duyarlılığını %70.1, özgüllüğünü ise %98.7 olarak bildirmişlerdir. Anti MCV' nin RA tanısında Anti CCP ile kıyaslanabilecek kadar duyarlı olduğu ancak yine de özgüllüğünün daha yüksek olması nedeniyle Anti CCP' nin tanısal olarak daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Anti MCV' nin duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirmek için 92 RA hastasında (24' ü erken RA), 50 sağlıklı kontrolde ve diğer konnektif doku hastalıklarından 50 SLE, 50 sjögren ve 50 sklerodermalı hastada Anti MCV' nin duyarlılığı %84, özgüllüğü %87 saptanmıştır. Yazarlar bu sonuçlar ile Anti MCV antikorlarının RA tanısında duyarlı ve özgül bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır (1). Mathsson L ve arkadaşları (113) 273 erken RA hastası ile yaptıkları çalışmada Anti MCV' nin duyarlılığını %70.7, özgüllüğünü %95 saptamışlardır. Aynı hasta grubunda Anti CCP' nin duyarlılığı %57.9, özgüllüğü %96 bulunmuştur. Ayrıca Anti MCV'nin Anti CCP' ye kıyasla hem hastalık aktivitesi hem de radyolojik progresyonla daha fazla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda Anti MCV duyarlılığı ortalama %30-%85, özgüllüğü ise %80-%90 arasında olduğu bildirilmiştir. Literatürle uyumlu şekilde bizim çalışmamızda da Anti MCV' nin duyarlılığı %63.4, özgüllüğü %100, pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %72.7 bulundu. Özgüllüğün diğer çalışmalardan daha yüksek saptanmasının nedeni görece az olan (n=40) kontrol grubu sayımız ve toplumsal farklılıklar olabilir.

Sonuç olarak son yıllarda gündemde olan sitrülünlenmiş proteinlere karşı gelişen ve hastalık patogenezinde rolü olan, anti MCV ve Anti CCP, erken tanıda

ve prognozun öngörülmesinde kullanılabilirliği üzerinde yoğun çalışmalar yapılan otoantikordır. Anti MCV ve Anti CCP' nin pozitif saptandığı hastalarda radyografi ve MR görüntüleme ile saptanan erozyon skorlarında artış olduğunu saptadık. Anti CCP ve Anti MCV antikorlarının RA' da tanısal değeri yanı sıra tedavi kararını etkileyebilecek potansiyele sahip birer belirteç oldukları öne sürölmektedir. Ancak alışmamızda Anti CCP ve RF' nin izlem boyunca bazı dönemlerde klinik ve radyoloji ile tutarlı olmayan ilişkiler gösterdiği gözlemlendi. Buna karşın Anti MCV klinikten ziyade radyolojik değeriendirme ile uyumluluk gösterdi. Sonuçlarımız Anti MCV' nin erken tanıdan ziyade progresyonu öngörmede daha tutarlı olduğunu düşöndörmektedir.

VI. ÖZET

Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen, en yaygın otoimmün hastalıklardan biri olan Romatoid Artrit (RA), gecikmiş tanı ve tedavi sonucunda engelliliğe, yaşam kalitesinin azalmasına ve hatta erken ölüme sebep olabilir. RA tanısının erken konulması ve ilerleyişinin önceden belirlenmesi son yıllarda üzerinde yoğun araştırma yapılan önemli bir konudur. Çünkü ancak erken tanı ve progresyonun önceden belirlenmesi ile etkin tedaviler uygulanıp mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilir.

Çalışmamızda 5 yıldan daha az hastalık süresi olan hastalarda 6 aylık takip sürecinde klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme ile hastalığın progresyonunu ve buna etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya hastalık süresi 5 yıldan daha az olan 41 RA hastası ve 40 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Her hasta 0, 3 ve 6. aylarda ayrıntılı fizik muayene ile sonrasında laboratuvar ve radyolojik parametrelerle değerlendirildiler.

Klinik değerlendirmede sabah tutukluğu süresi, aktivite ve istirahat ağrısı (VAS), hekim ve hasta global değerlendirmesi (VAS) sorgulandı. Ayrıntılı fizik muayene ile hassas eklem ve şiş eklem sayısı belirlendi. Hastalık aktivitesi için DAS 28 hesaplandı. Fonksiyonel değerlendirme için HAQ kullanıldı. Laboratuvarında Anti MCV, Anti CCP ve RF analizi yapıldı. Her hastaya başlangıç ve 6. aylarda el-el bilek radyografisi, başlangıç, 3. ve 6. aylarda MR görüntüleme uygulandı. Radyografiler modifiye Sharp Van der Heijde skorumasına göre, MR görüntüleri ise OMERACT RAMRIS skorumasına göre skorlandırıldı.

6. ayda hem MR görüntüleme ile hem de radyografi ile saptanan erozyon skorlarının arttığı gözlemlendi. 6. ayda radyolojik erozyonlarla arasında korelasyon saptanan tek laboratuvar parametresi Anti MVC idi. Çalışma boyunca tüm takiplerde Anti CCP, Anti MCV ve RF arasında anlamlı korelasyon saptandı. 6. ayda hem MR görüntüleme hem de konvansiyonel radyografi ile saptanan erozyon skorlarının Anti MCV pozitif hasta grubunda negatif gruba kıyasla daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca Anti MCV, Anti CCP ve RF pozitif hasta gruplarında negatif gruplara kıyasla Sharp VDH erozyon skorlarında anlamlı artış saptandı.

Anti CCP ve Anti MCV antikörlerinin RA' da tanısal değeri yanı sıra tedavi kararını etkileyebilecek potansiyele sahip birer belirteç oldukları düşünülebilir. Ancak Anti CCP ve RF' nin izlem boyunca bazı dönemlerde klinik ve radyoloji ile

tutarlı olmayan ilişkiler gösterdiği gözlemlendi. Buna karşın Anti MCV' de benzer bir tutarsızlık saptanmadı. Bu bulgularımıza dayanarak Anti MCV' nin erken tanıdan ziyade radyolojik olarak kötü prognozu ayırt etmede daha tutarlı bir tetkik olduğu kanısına varılabilir.

Anahtar kelimeler: Romatoid Artrit, progresyon, erozyon, Anti MCV, Anti CCP, MR görüntüleme

VII. SUMMARY

RA is one of the most common autoimmune diseases, affecting about 1% of the world's population. It may cause disability, decreased quality of life and even death as a results of late of diagnosis and treatment. Early diagnosis of RA and prediction of the progression are important issues of intensive research recently. Effective treatments can be avoid morbidity and mortality by early diagnosis and prediction of progression.

The aim of the our study was to investigate disease progression and factors affecting clinical, laboratory and radiological involvement in patients with RA whose disease duration less than 5 years. 41 RA patients were followed 6-months follow-up period. In addition 40 healthy volunteers were enrolled in the study.

Each patient was evaluated at 0, 3 and 6 months with detailed physical examination, laboratory and radiological parameters.

Duration of morning stiffness (min), activity and rest pain (VAS), patient and doctor global assesment (VAS) were questioned for clinical assessment. Number of tender and swollen joints were determined in detailed physical examination. DAS 28 calculated for disease activity. HAQ was used for functional assesment. Radiographs of hands were taken at the beginning and 6th month, MR imagings of the hands and wrists were performed at inclusion, 3rd month and 6th month. Radiographs of hands were scored according to modified Sharp Van Der Heijde method. MR images were scored according to OMERACT RAMRIS scoring system.

Erosion scores in the radiography and MRI were found to be increased compared to the first visit and 6th months. detected by both radiography and MR imaging was observed at 6th months. Anti MCV was the only laboratory parameter that correlated to the radiographic erosions. Significant correlations were observed between Anti MCV, Anti CCP and RF antibodies during the study period. Erosion scores in the conventional radiography and MRI, were higher in Anti-MCV-positive patient group than the negative group at 6th month visit. In addition, Anti-MCV, anti CCP and RF-positive patient groups compared with negative groups showed a significant increase in Sharp VDH erosion scores troughout the follow up period.

In the conclusion, our results suggested that Anti-CCP and Anti-MCV antibodies in the patients with RA are thought to be as indicators for the

effectiveness of the treatment, besides of the diagnostic values. In contrast to anti MCV antibody, Anti CCP ve RF antibodies showed inconsistent correlation between the clinical and radiological parameters. There were significant correlations between the Anti MCV and especially radiographic erosion scores. Therefore, Anti-MCV may be an usefull predictor to identify the patients with poor radiological prognosis rather than early diagnosis of the disease.

Key words: Rheumatoid arthritis, progression, erosion, Anti MCV, Anti CCP, MR Imaging

VIII. EKLER

EK 1:

STANFORD SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ (HAQ)				
Hastalığınızın günlük yaşam işlevlerini başarma yeteneğinizi nasıl etkilediğini öğrenmekle ilgileniyoruz. Lütfen bu sayfanın arkasına herhangi bir yorum ekleme konusunda kendinizi özgür hissedin.				
GEÇEN HAFTAKİ AKTİVİTELERİNİZİ EN İYİ TANIMLAYAN SEÇENEĞİ İŞARETLEYİNİZ.				
	Hiç zorlanmadan	Biraz zorlanarak	Çok zorlanarak	Yapamıyorum
1. <u>Giyinme ve kuşanma:</u> Giyinebiliyor musunuz (düğme iliklemek ve ayakkabı bağlamak dahil)? Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
2. <u>Ayağa kalkma:</u> Kolsuz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz? Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
3. <u>Yemek yeme:</u> Etinizi kesebiliyor musunuz? Dolu bir bardağı veya fincanı ağzınıza götürebiliyor musunuz? Süt kutusu açabiliyor musunuz?	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
4. <u>Yürüme:</u> Evin dışında düz alanda yürüyebiliyor musunuz? basamak çıkabiliyor musunuz?	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
5. <u>Hijyen:</u> Tüm vücudunuzu yıkayıp kurulayabiliyor musunuz? Tualete girip çıkabiliyor musunuz?	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
6. <u>Uzanma:</u> Başınız hizasındaki 2 kiloluk bir nesneyi (örn. Bir torba patates) alabiliyor musunuz? Eğilip yerden elbise veya eşya alabiliyor musunuz?	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐	☐ ☐
7. <u>Kavrama:</u> Araba kapısını açabiliyor musunuz? Daha önce açılmış kavanozları açabiliyor musunuz? Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐
8. <u>Aktiviteler:</u> Gezmeye veya alışverişe gidebiliyor musunuz? Arabaya binip inebiliyor musunuz? Evi süpürmek gibi ev işleri yapabiliyor musunuz?	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐

EK 2:**OMERACT RAMRIS MRG SKORLARI****MKF EKLEMLER****Sinovit Skorlaması:**

	MKF Eklemler			
	2	3	4	5
Sinovit (0-3)				

Kemik Erozyonu ve Kemik Ödemi Skorlaması:

		MKF Eklemler			
		2	3	4	5
Erozyon (0-10)	Proximal				
	Distal				
Kemik Ödemi (0-3)	Proximal				
	Distal				

EL BİLEĞİ EKLEMLERİ**Sinovit Skorlaması:**

Sinovit (0-3)	Distal radio-ulnar ekl	Radio-karpal eklemler	İnterkarpal-KMK ekl

Kemik Erozyonu ve Kemik Ödemi Skorlaması:

	Metakarp tabanları				
	1	2	3	4	5
Erozyon (0-10)					
Kemik Ödemi (0-3)					

	Trapezium	Trapezoid	Capitulum	Hamatum
Erozyon (0-10)				
Kemik Ödemi (0-3)				

	Skafoit	Lunatum	Triquetrum	Pisiforme
Erozyon (0-10)				
Kemik Ödemi (0-3)				

	Distal Radius	Distal Ulna
Erozyon (0-10)		
Kemik Ödemi (0-3)		

IX. KAYNAKLAR

1. Poulsom H, Charles PJ. Antibodies to Citrullinated Vimentin are a Specific and Sensitive Marker for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 4-10
2. Firestein G.S (çeviren) Seçkin B., Başaran P. Romatoid Artrit Etyoloji ve Patogenezi. *Kelley Romatoloji*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2006; 65: 996-1042
3. Vallbracht I. Helmke K. Additional diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Reviews* 4 (2005): 389-394
4. GümüŖdiŖ G. Romatoid Artrit. In: GümüŖdiŖ G ve DoĖanavŖargil E. eds. *Klinik Romatoloji*, İzmir: Deniz matbaası, 1999; 269-279.
5. Dejaco C, Klotz W, Larcher H et al. Diagnostic Value of Antibodies Against a Modified Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: R119
6. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC et al. Antibodies Against Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis- higher Sensitivity and Extended Prognostic Value Concerning Future Radiographic Progression as Compared With Antibodies Against Cyclic Citrullinated peptides, *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58: 36-45
7. Schellenkes GA, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273-81.
8. İyidir TÖ, Erten Ŗ. Bağ dokusu hastalıklarında otoantikorların klinikte kullanımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 236-246

9. Bang H, Egerer K, Gauriard A, et al. Mutation and Citrullination Modifies Vimentin to a Novel Autoantigen for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56–8: 2503–2511

10. El-Gabalawy HS, Wilkins JA. Anti Sa Antibodies: Prognostic and Pathogenetic significance to Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 86–89

11. Ursum J, Nielen MMJ, Schaardenburg DV et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 10: R12

12. Szekanecz Z, Soos L, Szabo L et al. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis: As Good as it Gets?, *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 26-31

13. American College of Rheumatology Extremity Magnetic Resonance Imaging Task Force. Extremity Magnetic Resonance Imaging in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54-4: 1034–1047

14. I. Keen H, Emery P. How should we manage early rheumatoid arthritis? From imaging to intervention. *Current Opinion in Rheumatology* 2005; 17: 280—285

15. Narvaez J, Sirvent E, Narvaez JA et al. Usefulness of Magnetic Resonance Imaging of the Hand versus Anticyclic Citrullinated Peptide Antibody Testing to Confirm the Diagnosis of Clinically Suspected Early Rheumatoid Arthritis in the Absence of Rheumatoid Factor and Radiographic Erosions. *Seminars in Arthritis Rheumatism* 2008; 38-2: 101-109

16. McQueen F.M. Magnetic Resonance Imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology* 2000; 39: 700-706

17. Døhn U.M, Ejbjerg B.J, Hasselquist M et al. Detection of bone erosions in rheumatoid arthritis wrist joints with magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography. *Arthritis Research & Therapy* 2008; 10: R25
18. Ashikyan O, Tehranzadeh J. The Role of Magnetic Resonance Imaging in the Early Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18: 169–176
19. Calisir C, Aynaci A.I.M, Korkmaz C. The accuracy of magnetic resonance imaging of the hands and feet in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 362–367
20. Huang J, Stewart N, Crabbe J et al. A 1 year follow-up study of dynamic magnetic resonance imaging in early rheumatoid arthritis reveals synovitis to be increased in shared epitope –positive patients and predictive of erosions at 1 year. *Rheumatology* 2000; 39: 407–416
21. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2*. Güneş Kitabevi Ltd. Şti, Ankara, 2000; 1549–1576
22. Liepsky P.E (çeviren) Sayarlıoğlu M. Romatoid Artrit, Fauci A. S. Harrison Romatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, İstanbul, 2007; 5: 85–104
23. Harris D.E, JR. (çeviren) Yalçın P. Romatoid Artritin Klinik özellikleri Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006; 65: 1043- 1078
24. Öncel S, Peker Ö, Romatoid Artritte Etyopatogenez, Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce Reklâm/yayın/dağıtım A.Ş.* İstanbul, 2002; 422–431
25. Budh M, Emery P. The Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Hospital Pharmacist* 2002; 9: 5-10

26. Costenbader K. H, Karlson E. W. Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? Arthritis Research & Therapy 2006, 8: 204
27. Firestein GS. Romatoid Faktör (Seçkin B, Başaran P çev). Kelley Romatoloji. Cilt 1. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006;19: 301-310
28. Özsoy MH, Altinel L, Başarır K, ve ark. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi 2006, 5: 101-110
29. Richard N. İmmün Bozukluklar. Kumar, Robbins Temel Patoloji Türkçe 7.baskı. 2003;103-164
30. Rindflisch J A, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician 2005;72: 1037-47, 1049-50
31. O'Dell JR. Romatoid Artrit. (Arasıl T. çev) Current Romatoloji Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006;17: 145-156
32. Chen PP. Fong S. Carson DA. Rheumatoid factor. Rheum Dis Clin N Am 1987;13: 545-568
33. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, ve ark. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315-324.
34. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, ve ark. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. Arthritis & Rheumatism 2010; 62(9): 2569–2581
35. Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic diseases. Am J Med 1996; 24(3): 525-538.

36. Aho K, Palusuo T, Kurki P. Marker antibodies of rheumatoid arthritis: diagnostic and pathogenetic implications. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23: 379-387.
37. Westwood OMR, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology* 2006; 45: 379–385
38. Valdimarsson H, Jonsson T. Predictive value of rheumatoid factor isotypes for radiological progression in patients with rheumatoid arthritis (letter;comment). *Scand J rheumatol* 1996;25(3):189-190
39. Benucci M, Turchini S, Parrochi P, ve ark. Manfredi M. Correlation between different clinical activity and anti CC-P (anti-cyclic citrullinated peptide antibodies) titres in rheumatoid arthritis treated with three different tumor necrosis factors -TNF-alpha blockers. *Recenti Prog Med*. 2006; 97(3): 134-9.
40. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, ve ark. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF α therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1218–1221.
41. Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis; the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964; 23: 302–305.
42. Yanık B, Külçü BG. Romatoid Artrit' te Yeni Tanısal Otoantikorlar. *Romatizma* 2008; 23: 97-9
43. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, ve ark. Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979; 2: 97–99.

44. Egerer K, Feist E, Burmester GR. The Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: Antibodies to Citrullinated Antigens. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(10):159–63
45. Niewold B, Harrison MJ, Paget SA. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *T. QJM* 2007; 100(4): 193-201.
46. Nielen MM, Van Schaardenburg D, Reesink HW, ve ark. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurement in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50(29): 380-386.
47. Zendman A. J. W. Use and Significance of Anti-CCP Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45(1):20-5
48. Jansen AL, van der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, ve ark. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2074–2076.
49. Vossenaar ER, Van Venrooij WJ. Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. *Clin Appl Immunol Rev* 2004; 4: 239–262.
50. Dayan İ. Romatoid Artritli hastalarda Anti –CCP pozitifliğinin HLA-DRB1 ve klinik durumla ilişkisi (tez). Manisa: Celal Bayar Üniversitesi, 2008: 32-57
51. Rantapaa-Dahlqvist S, De Jong BA, Berglin E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2741–2749.

52. Meyer O, Labarre C, Dougados M ve ark. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120–126.
53. Vincent C, Nogueira L, Clavel C, ve ark. Autoantibodies to citrullinated proteins: ACPA. *Autoimmunity* 2005; 38: 17–24.
54. Kroot EJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA ve ark. The prognostic value of anti cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831–1835.
55. Mediwake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti-RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 67–68.
56. Van Noord C, Hooijkaas H, Goorbergh BC, ve ark. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 160–162.
57. Kwok JS, Hui KH, Lee TL ve ark. Anti-cyclic citrullinated peptide: diagnostic and prognostic values in juvenile idiopathic arthritis and rheumatoid arthritis in a Chinese population. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 359–366.
58. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, ve ark. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients wit synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000; 2: 236–243
59. Roland PN, Mignot SG, Bruns A, ve ark. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10:R142 (doi:10.1186/ar2570)

60. Kasifoglu T, Korkmaz C. Romatoid artrit tanı ve ayırıcı tanısı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2(25):35-40.
61. Quinn MA, Green MJ, Conaghan P, Emery P. How do you diagnose rheumatoid arthritis early? Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2001; 15: 49-61.
62. Kuper IH, van Leeuwen MA, van Riel PL, ve ark. Influence of a ceiling effect on the assessment of radiographic progression in rheumatoid arthritis during the first 6 years of disease. J Rheumatol 1999; 26:268-76.
63. Weissman B N. Imaging techniques in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994; 42: 14-19.
64. P A Ory. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 597–604.
65. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol. 2000; 27(1): 261-3.
66. Ostergaard M Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2005; 9: 91-116.
67. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. MRI and musculoskeletal ultrasonography as diagnostic tools in early arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2005; 31: 699-714.
68. Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, ve ark. Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum 1999; 42: 1232-45.

69. Editorial. The role of MRI and ultrasound as surrogate markers of structural efficacy of treatments in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 227-229
70. Evangelisto A, Wakefield R, Emery P. Imaging in early arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 927-943.
71. Hodgson R.J, O'Connor P, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis—image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology* 2008;47: 13–21
72. Østergaard M, Edmonds J, McQueen F ve ark. An introduction to the EULAR–OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005;64: i3–i7. doi: 10. 1136/ard. 2004. 031773
73. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1981; 24(10): 1308-15
74. Duruöz T. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi. 1. Ulusal romatizmal hastalıklar kongresi, özet kitabı (içinde).
75. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(5): 498-502.
76. Turhanoglu AD. Romatizmal hastalıklarda izleme ve takip parametreleri, Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi* Yüce reklam/yayım/dagıtım a.ş. İstanbul, 2002; 89: 1037-1059
77. Ceceli E. Öken Ö. Kısaoglu S. et al. Romatoid artrit Keitel fonksiyonel indeksi. *Fiziksel Tıp* 2000; 3 (2-3): 131-134

78. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* 1996; (suppl 44) 23: 23-30.
79. Pepys MB. Rheumatoid arthritis: The role of acute phase proteins. *Br J Rheumatol* 1993; 32(suppl 3): 1-2.
80. Emery P, Luqomani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32 (suppl 3): 3-8.
81. Hutchinson RM, Davis P, Jayson MIV. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 1976; 35: 138- 142
82. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, ve ark. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 196–201.
83. Pallavicini F B, Alpini C, Caporali R, ve ark. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2004, 6:R264-R272 (DOI 10. 1186/ar1173)htt
84. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
85. Buljina AI, Taljanovic MS, Avdic DM, Hunter TB. Physical and exercise therapy for treatment of the rheumatoid hand. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 392-397
86. Falconer J. Hand splinting in rheumatoid arthritis. A perspective on current knowledge and directions for research. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 81-86

87. Quinn MA, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology* 2001; 40: 1211-1220.
88. Rindfleisch JA, Müller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *AFM* 2005; 72(6): 1037-1047.
89. Combe B, Codreanu C, Fiocco U ve ark. Double-blind comparison of etanercept and sulphasalazine, alone and combined, patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(4): 538-541
90. van Everdingen AA, Jacobs JWG, Siewerts van Reesema DR, Bijlsma WJ. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease- modifying properties and side effects: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1-12.
91. Hayem G, Chazerain P, Combe B, ve ark. Anti-Sa antibody is an accurate diagnostic and prognostic marker in adult rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1999; 26(1): 7-13
92. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, ve ark. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2005, 7: R592-R603 (DOI 10.1186/ar1719)
93. Syversen SW, Goll GL, van der Heijde D, ve ark. Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(2): 345-51.

94. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, ve ark. Antibodies Against Mutated Citrullinated Vimentin Are a Better Predictor of Disease Activity at 24 Months in Early Rheumatoid Arthritis Than Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptides. *The Journal of Rheumatology*. 2008; 35(6): 1002-1008
95. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, ve ark. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP) *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(9):1090–1095.
96. Van Gaalen FA, Visser H, Huizinga TW. A comparison of the diagnostic accuracy and prognostic value of the first and second anti-cyclic citrullinated peptides (CCP1 and CCP2) autoantibody tests for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(10): 1510-1512.
97. Meyer O, Labarre C, Dougados M, ve ark. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 120-126.
98. Del Val Del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, ve ark. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(3): 281-286.
99. Rodriguez-Mahou M, Lopez-Longo FJ, Sanchez-Ramon S, ve ark. Association of Anti-Cyclic citrullinated Peptide and Anti-Sa/Citrullinated Vimentin Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis&Rheumatism* 2006; 55(4): 657-661
100. Kapidzić-Basić N, Selesković H, Mulić S, ve ark. Functional ability and parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Med Arh*. 2002; 56(4): 207-10.

101. Maillefert JF, Combe B, Goupille P, ve ark. The 5-yr HAQ-disability is related to the first year's changes in the narrowing, rather than erosion score in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004; 43(1): 79-84.
102. Serdaroğlu M, Çakırbay H, Değer O, ve ark. The association of anti-CCP antibodies with disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008; 28(10): 965–970.
103. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 2004; 31(6): 1095-1097
104. Hueber W, Hassfeld W, Smolen JS, Steiner G. Sensitivity and specificity of anti-Sa autoantibodies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*.1999; 38(2): 155-9.
105. Rönnelid J, Wick M C, Lampa J, ve ark. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1744–1749.
106. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, ve ark. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309–18.
107. Bejarano V, Conaghan PG, Quinn MA ve ark. Benefits 8 years after a remission induction regime with an infliximab and methotrexate combination in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(10): 1971-4.

108. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, ve ark. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(5): 1164-70.
109. Jaskowski T D, Hill H R, Russo K L. ve ark. Relationship Between Rheumatoid Factor Isotypes and IgG Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies. *JRheumtol* 2010; 37: 8; doi:10.3899/jrheum.091236
110. Zeng X, Ai M, Gan X, Shi Y, Song Q, Tang F. Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *JRheumtol.* 2003; 30(7):1451-5.
111. Tampoia M, Brescia V, Fontana A, ve ark. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies measured by an automated enzyme immunoassay: Analytical performance and clinical correlations. *Clin Chim Acta.* 2005; 355(1-2):137-44.
112. Solanki K, Spellerberg M, Chapman P. ve ark. Anti-cyclic citrullinated antibodies: complementary to IgM rheumatoid factor in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *NZ Med J.* 2004;117(1203): U1097.
113. Mathsson L, Mullazehl M, Wick MC et al. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 36-45.