



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**  
**ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİNİN**  
**ULTRASONLA DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Nurdan ORUÇOĞLU**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2015**



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**  
**ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİNİN**  
**ULTRASONLA DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Nurdan ORUÇOĞLU**  
**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Deniz Merih YURTKURAN**

**BURSA – 2015**

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler .....	i
Kısaltmalar .....	iii
Şekiller.....	v
Tablo Listesi.....	vii
Özet .....	vii
Summary.....	ix
1.Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	7
2.1. Romatoid Artrit .....	7
2.1.1. Tanım .....	7
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Etiyoloji.....	7
2.1.4. Patogenez .....	9
2.1.5. Romatoid Artritin Klinik Özellikleri .....	12
2.1.6. Eklem Dışı Tutulum.....	13
2.1.7. Laboratuvar .....	75
2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri .....	15
2.1.9. Tanı.....	16
2.1.10. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	16
2.1.11. Tedavi.....	18
2.2. Kas-İskelet Sistemi Ultrasonu .....	20
2.3. Romatoid Artritte Ultrason.....	24
3.Gereç ve Yöntem.....	30
3.1. Çalışma Protokolü.....	30
3.2. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme.....	30
3.3. Ultrasonografik Değerlendirme.....	31
3.4. İstatistiksel Analiz .....	32

4. Bulgular.....	34
5. Tartışma.....	44
Kaynaklar .....	54
Ekler.....	65
Teşekkür .....	69
Özgeçmiş .....	70

## KISALTMALAR

<b>ACPA:</b>	Anti Citruline Peptid Antikor
<b>ACR:</b>	Amerikan Romatizma Derneği (American College of Rheumatology)
<b>Anti-CCP:</b>	Anti Citruline Cyclic Protein
<b>BlyS:</b>	B Lenfosit Stimulatör
<b>CDAI:</b>	Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (Clinical Disease Activity Index)
<b>CRP:</b>	C-Reaktif Protein
<b>DAS28:</b>	28 Eklem Hastalık Aktivite Skoru (Disease Activity Score 28)
<b>DGHD:</b>	Doktorun Global Hastalık Değerlendirmesi
<b>DMARD:</b>	Hastalık Düzenleyici Anti-Romatizmal İlaç (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)
<b>ESH:</b>	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>EULAR:</b>	Avrupa Romatizma Birliği (European League Against Rheumatism)
<b>GM-CSF:</b>	Granulosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktör
<b>HAQ:</b>	Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire)
<b>HES:</b>	Hassas Eklem Sayısı
<b>HGHD:</b>	Hastanın Global Hastalık Değerlendirmesi
<b>HLA:</b>	İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>IFN-γ:</b>	İnterferon-Gamma
<b>mm:</b>	Milimetre
<b>MKP:</b>	Metakarpofalangeal
<b>MR:</b>	Manyetik Rezonans
<b>MTX:</b>	Metotreksat
<b>MSUS:</b>	Muskuloskeletal Ultrason

<b>OMERACT:</b>	Romatoid Artrit Klinik Araştırmalar Sonuç Ölçümleri (The Outcome Measures In Rheumatology Clinical Trials)
<b>PADI:</b>	Peptidil Arginin Deiminaz
<b>PD:</b>	Power Doppler
<b>PD-ES:</b>	Power Dopplerli Eklem Sayısı
<b>PDUS:</b>	Power Doppler Ultrason Skoru
<b>RA:</b>	Romatoid Artrit
<b>RF:</b>	Romatoid Faktör
<b>SDAI:</b>	Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (Simplified Disease Activity Index)
<b>SE-ES:</b>	Sinoviyal Efüzyonlu Eklem Sayısı
<b>SP-ES:</b>	Sinoviyal Proliferasyonlu Eklem Sayısı
<b>SF:</b>	Sinoviyal Fibroblast
<b>ST:</b>	Sabah Tutukluğu
<b>şES:</b>	şiş Eklem Sayısı
<b>US:</b>	Ultrason
<b>US-SE:</b>	Sinoviyal Efüzyon US Skoru
<b>US-SP:</b>	Sinoviyal Proliferasyon US Skoru
<b>US-Total:</b>	Total US Skoru
<b>TNF-:</b>	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
<b>Th:</b>	T helper
<b>VEGF:</b>	Vasküler Endotel Growth Faktör

## ŞEKİLLER

**Şekil 1:** Sinoviyal hipertrofi evrelemesi

**Şekil 2:** Eklem efüzyonu, sinoviyal hipertrofi ve power doppler bulgularının semi-kantitatif evrelemesi

## TABLO LİSTESİ

**Tablo-1:** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

**Tablo-2:** Klinik, laboratuvar ve ultrasonografik değişkenlerin korelasyonu

**Tablo-3:** Şiş ve hassas eklem sayıları, hastalık ve sabah tutukluğu süresi ile ultrasonografik değişkenlerin korelasyonu

**Tablo-4:** Hastalık aktivite skorları ve ultrasonografik değişkenlerin korelasyonu

**Tablo-5:** Klinik muayenenin ultrasonografik bulgular ile uyumu

**Tablo-6:** Eklemlerin ayrı ayrı gri skala ve power doppler varlığı ile uyumu (kappa değerleri)



## ÖZET

Bu çalışmanın amacı 12 eklem ultrason (US) metodu ile genel hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, klinik aktivite skorları ve muayene bulguları ile korelasyonunun araştırılmasıdır.

Çalışmaya en az 3 aydır romatoid artrit (RA) tanısı ile tedavi almakta olan 62 hasta alındı. Hastaların her iki taraf dirsek, el bileği, 2. ve 3. metakarpofalangeal (MKP), diz ve ayak bilek eklemleri olmak üzere 12 eklemi ultrason ile değerlendirilerek 744 eklem multiplanar gri skala ve power doppler (PD) imajları elde edildi ve klinik muayene bulguları ile karşılaştırıldı.

Hastaların demografik özellikleri ile ekstra-artikuler tutulum ve oto antikor varlığı, hastalık süresi ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastalık aktivitesi; hastalık aktivite skoru (DAS28), klinik hastalık (CDAI) ve basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) ile değerlendirildi. Hastalara ayrıca sağlık değerlendirme anketi (Health Assessment Questionnaire-HAQ) uygulandı.

Sinoviyal proliferasyonlu, sinovitli ve PD'li eklem sayısı, sinoviyal proliferasyon US skoru ve total US skoru ile DAS28 ve SDAI skorları arasında zayıf korelasyon mevcuttu. CDAI ile ise korelasyon saptanmadı. Klinik eklem muayenesi ile US bulgularının korelasyonu da genel olarak zayıftı. Eklemlerin klinik muayenesi ile US uyumu eklem bazında ayrı ayrı değerlendirildiğinde; klinik bulgular ile US arasında en fazla korelasyon 2. MKP (iyi derecede) ve dizlerde (orta derecede) saptanmış olup el bileği ve 3. MKP korelasyonu zayıf olarak bulundu, dirsekte ise korelasyon saptanmadı.

Hastalık aktivite indeksleri ve klinik eklem muayenesinin ultrason bulguları ile arasında zayıf korelasyon gözlenmesi klinik muayenenin tek başına her zaman hastalık aktivitesinin ve eklem inflamasyonunun değerlendirmesinde yeterli olmayabileceğini göstermektedir. US kullanımı RA hastalarının daha doğru değerlendirilmesini sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Romatoid artrit, ultrason, klinik hastalık aktivitesi, power doppler

## **SUMMARY**

### **Assessment Of Disease Activity With Joint Ultrasonography In Rheumatoid Arthritis Patients**

The aim of this study was to assess overall disease activity and to investigate the correlation between clinical activity scores and physical examination findings with 12-joint ultrasound (US) method in rheumatoid arthritis (RA) patients.

A total of 62 patients who were treated at least 3 months with the diagnosis of RA were enrolled to the study. Multiplanar gray-scale and power doppler (PD) images of the 12-joints were obtained (bilateral elbow, wrist, 2nd and 3rd metacarpophalangeal (MCP), knee and ankle) and compared with clinical examination.

The demographic characteristics of patients such as extra-articular involvement, presence of auto-antibodies, duration of disease and laboratory values were recorded. Overall disease activity were evaluated with the disease activity score (DAS28), clinical (CDAI) and simplified disease activity index (SDAI). Functional outcomes of the patients were assessed by the health assessment questionnaire.

There was a poor correlation between clinical activity scores (SDAI and DAS28) and the number of joints with synovial proliferation, synovitis, power doppler activity and total and sinoviyal proliferation US scores. There was no significant correlation with CDAI. The concordance of clinical joint examination and ultrasonographic findings were also poor in general. Power doppler activity of the 2. MCP joints (good) and knees (moderate) were mostly correlated with the clinical examination, while poor at the 3. MCP and wrist, and there was no correlation at the elbow.

Poor correlation between either the clinical examination or disease activity and ultrasound findings indicates that, the clinical examination may

not be sufficient for the evaluation of disease activity and joint inflammation alone. Usage of ultrasound may provide more accurate assessment of RA patients.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, ultrasound, clinical disease activity, power doppler

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), simetrik eklem inflamasyonu ile karakterize, kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Uygun tedavi edilmediğinde eroziv kıkırdak ve kemik hasarına bağılı olarak eklem harabiyeti ve ciddi fonksiyon kayıpları ile sonuçlanabilir (2). RA'nın ilk yıllarında daha fazla inflamatuvar aktivite gözlenmesi nedeniyle hastalığın erken tanı ve tedavisi önemlidir (3). Günümüzde biyolojik tedaviler ve geliştirilen tedavi stratejileri, hastalık remisyonunu ulaşılabilir bir tedavi hedefi haline getirmiştir (4). Bu hedefin elde edilmesinde, semptomların etkin kontrolü ve sinoviyal inflamasyonun doğru şekilde değerlendirilmesi için hastalık aktivitesinin düzenli ve hassas izleminin yapılması gereklidir (5).

Günümüzde RA hastalarının hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesi, tedavi yanıtının izlenmesinde eklem muayene bulguları, laboratuvar ölçümleri ile hasta ve hekimin hastalığını global değerlendirmesi gibi bazı subjektif klinik değişkenleri de içeren birleşik klinik hastalık aktivite indeksleri kullanılmaktadır (6-8).

Hastalık aktivite skoru (DAS-Disease Activity Score), basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI-Simplified Disease Activity Index), klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI-Clinical Disease Activity Index) ve ACR/EULAR (American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism) kriterleri klinik pratikte sıklıkla kullanılan birleşik hastalık aktivite indeksleridir (9,10). Genel olarak bu indeksler hastaların global hastalık aktivitesini değerlendirmede yararlı olmakla birlikte klinik muayeneye dayanan eklem duyarlılığı ve şişliğini değerlendirmek, anti-romatizmal tedavilere etkin bir şekilde kılavuzluk etmek için yeteri kadar duyarlı olmayabilir. Ayrıca gerçek sinoviyal eklem sayısını belirlemekte yetersiz kalabilir (11). Bu sebeple mevcut hastalık aktivite indekslerinin RA hastalarında gerçek remisyonu ve hastalık aktivitesini yansıtmayı yansıtmadığına ilişkin kaygılar mevcuttur (12). Bu kaygıların sebeplerinden

biri klinik değerlendirme indekslerinin patolojinin olduğu eklem bölgesindeki inflamasyonu direkt olarak ölçmemesidir (13). Bir diğeri ise klinik eklem muayenesinin değerlendiren hekimin deneyimine bağılı olarak kısmen subjektif doğası nedeniyle hastalığın gerçek aktivitesi hakkında yanıltıcı etkiye neden olabilmesidir (4,14).

RA'nın medikal tedavisinde son yıllardaki gelişmeler ve tedavi hedeflerindeki değişikliklerle birlikte daha güvenilir izlem yöntemlerine gereksinim artmakta ve ultrason (US) bu gereksinimin karşılanmasında umut verici bir izlem aracı olarak görünmektedir (15-17).

Brown ve ark.ı, remisyonda olan 102 RA hastasını manyetik rezonans (MR) ve US ile değerlendirdikleri bir çalışmada; inflamasyonun yokluğunun belirlenmesinde klinik indekslerin duyarlılık ve özgüllük açısından yetersiz kaldığını belirtmişlerdir (18). Klinik indekslere göre remisyonda olduğu kabul edilen hastaların yarısında subklinik hastalık aktivitesinin devam ettiğini eklemişlerdir (19,20). Klinik iyileşmeye rağmen subklinik sinovitin devam etmesi, yapısal eroziv hasarın ilerlemesi ve erken klinik alevlenmelerle sonuçlanabilir (13,18,21-24). RA hastalarının uzun dönemdeki prognozu açısından bu durumun tanınmasının ve uygun tedavisinin kritik öneme sahip olduğu belirtilmektedir (5).

DAS28 ve ACR/EULAR'a göre remisyonda olan 307 hasta kontrollerle karşılaştırılmıştır. Hastaların üçte birinden fazlasında, efüzyon ve sinoviyal hipertrofinin değerlendirildiği gri skala (siyah-beyaz gölgelerden oluşan imajlar) yönteminde belirgin sinovit ve lokal inflamasyona işaret eden ve sinoviyadaki neoanjiogenezi gösteren power doppler (PD) aktivitesi saptanmıştır (25). Bu sebeple özellikle düşük hastalık aktivitesine sahip veya remisyondaki hastaların ilaçlarının azaltılması/kesilmesi gündeme geldiğinde klinisyenler için zorlu bir karar süreci yaşanmaktadır. Özellikle bu hastalarda US ile de remisyon elde edilip edilmediğinin belirlenmesi medikal kararların alınmasında yardımcı olabilir (15,23).

Hastaların tanı ve takibinde geleneksel olarak röntgen uzun yıllar altın standart görüntüleme yöntemi olmuştur. Ancak eklem aralığında daralma, subluksasyon, kemik erozyonlar gibi radyografiye yansıyan bulgular

geç dönemde saptanan ve artık tamir edilemeyen hasarlardır (3). Radyolojik hasarın RA'in erken evresinde geliştiği ve hastalığın ilk yıllarında progresyonun daha hızlı olduğu gösterilmiştir (26). Radyografinin erken dönemdeki duyarlılığındaki yetersizlik nedeniyle kas iskelet US'u son yıllarda romatoloji pratiğinde erken tanıda, hastalık aktivitesinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve prognozun tayininde sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (27-29).

US, göreceli olarak düşük maliyetli, bir çok kez tekrarlanabilen, hasta tarafından yüksek oranda kabul edilebilen, non-invaziv, yatak başı da uygulanabilen, portable bir görüntüleme yöntemidir (30).

RA'lı hastalarda US ile saptanan en sık anormallikler; sinoviyal proliferasyon, efüzyon ve neoanjiogenezdır (31). Sinovitin US ile değerlendirilmesi, iyi yumuşak doku kontrastı sayesinde sinoviyal hipertrofi ve sıvıyı belirleyen gri skala görüntüleme ve PD ultrasonla yapılmaktadır (31,32).

US ile değerlendirmenin hem hekimin klinik kararına olan güvenini hem de hastanın hekimin medikal kararına olan güvenini (33) ve tedaviye olan inancını arttırabildiği gösterilmiştir (34). Öte yandan US en fazla operatöre bağımlı görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir ve kullanımı eleştirilere hedef olmaktadır (35,36). RA hastalarında hangi eklemlerin US ile değerlendirileceği, maliyeti fazla olmamakla birlikte US kullanımının maliyeti; etkin olup olmadığı, hastaların hangi sıklıkta değerlendirilmesi gerektiği ve görüntülemenin tedavi yanıtını öngördürüp öngördürmediği halen net değildir (12,37,38).

US temelli global skorlar, sinoviyal hipertrofi ve vaskülariteyi içeren genel hastalık aktivitesini değerlendirmeyi amaçlar. US sinoviyadaki değişiklikleri direkt olarak saptayabildiğinden US ile değerlendirmenin klinik hastalık aktivite indekslerine göre daha doğru sonuç vermesi ve daha hassas olması beklenmektedir (39). Özellikle gri skala ve PD US'un birlikte kullanımı inflamasyonun ve klinik hastalık aktivitesinin derecesinin belirlenmesinde daha fazla bilgi sağlayabilmektedir (23,40,41). Ancak yapılan çalışmalarda

mevcut hastalık aktivite indeksleri ile US bulguları arasındaki korelasyonun derecesi hakkında farklı sonuçlar mevcuttur (31,36).

Ribbens ve ark.nın yaptıkları çalışmada hastalık aktivite indeksleri ile US bulguları arasında anlamlı korelasyon görülmezken (31), Zufferey ve ark.ı, DAS28-ESH ve total gri skala ve PD skorları arasında orta derecede anlamlı korelasyon (42), Dejaco ve ark.ı ise DAS28 ile US skorları arasında zayıf korelasyon saptamışlardır (14). Bunun yanısıra tüm klinik aktivite indeksleri de (DAS28, SDAI, CDAI gibi) US bulguları ile aynı derecede korelasyon göstermiyor gibi görünmektedir. Remisyonda olan 97 hastanın 42 eklemi gri skala ve PD US ile değerlendirilerek hastalık aktivite indekslerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada SDAI'nin gerçek remisyon durumunu, yani US'da power doppler aktivitesinin olmaması durumunu DAS28'den daha iyi yansıtabildiği bildirilmiştir (43).

Garrigues, Backhaus, Szkudlarek, Mandl ve ark.nın çalışmalarında klinik muayene ile karşılaştırıldığında hem gri skala hem de PD US'un sinovitin saptanmasında daha hassas olduğu gösterilmiştir (16,40,44,45). Ultrasonografik bulgularla klinik eklem muayenesi arasındaki zayıf korelasyonun ultrasonografinin yüksek sensitivitesi ile açıklanabileceği öne sürülmektedir (20). Ancak Dougados ve ark.ı, yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, klinik veya ultrasonografik olarak saptanan eklem tutulumunun ilerleyici eklem hasarı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Hem klinik muayene hem de ultrasonun eklem hasarının belirlenmesinde önemli olduğunu ancak ultrasonografinin klinik muayeneye göre ek bir avantajının olmadığını vurgulamışlardır (46).

Farklı çalışmalarda bildirilen US bulguları ile klinik eklem muayenesi bulguları arasındaki korelasyon da çeşitlilik göstermektedir. Perricone ve Naredo'nun çalışmalarında US ile sınırlı sayıda eklem değerlendirilmiştir. Klinik eklem muayenesi ve US bulguları arasında iyi derecede korelasyon saptanmakla beraber (47,48), Le Boedec ve ark.nın daha fazla sayıda eklemi değerlendirdiği çalışmada ise klinik eklem muayenesi ve US bulguları arasında zayıf korelasyon olduğu gözlenmiştir (36). Çalışmalar arasındaki sonuçlarda saptanan bu farklılığı oluşturan temel problem klinik ve US



bulguları arasındaki korelasyonun farklı eklemler arasında çeşitlilik gösteriyor olması olabilir ve bu durum kısıtlı sayıda eklem sayısı ile yapılan çalışmalarda klinik eklem muayenesi ile neden daha iyi korelasyon bulunduğunu açıklayabilir (36).

US ile değerlendirme klinik eklem muayenesinden daha fazla zaman alıcıdır. Değerlendirme süresi değerlendirilen eklem sayısına bağlı olarak 15-60 dakika arasında değişebilmektedir (49). Bu da US'un klinik pratikte her hastada rutin olarak kullanımını zorlaştırmaktadır. Bu zorlukların üstesinden gelmek, US değerlendirilmesini hızlandırmak ve tedavi izleminde güvenilirlik ve geçerliliği iyileştirmek için Naredo, Perricone ve Backhaus gibi araştırmacılar tarafından azaltılmış eklem sayılarını içeren ve 6 ile 12 arasında değişen eklem değerlendirildiği basitleştirilmiş US skorları oluşturulmuştur (47,48,50).

RA hastalarının görüntülenmesinde şu an için hangi eklemlerin seçilmesinin ve hastalık aktivitesini doğru belirleyebilmek için en az kaç eklem değerlendirilmesinin gerekli olduğu konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır (40,48,51,52). Hem az, hem de fazla sayıda eklem değerlendirmesinin benzer sensitiviteye sahip olduğu ileri sürülmüştür (53). Öte yandan Mandl ve ark.nın 2011 yılında yaptıkları ve US ile bakılması gereken eklem sayısı ve skora sistemlerini değerlendirdikleri sistematik literatür analizinde; RA'da sinovitin değerlendirilmesinde şu gün için genel olarak kabul gören global US skoru için dahil edilmesi gereken minimum eklem sayısını belirlemenin güç olduğu belirtilmiştir (38).

Azaltılmış eklem skorları ile yapılan çalışmalarda seçilen eklemler genel olarak klinik eklem muayenesi ile iyi derecede korelasyon gösteren eklemlerdir (47-49). Garrigues ve ark., bu yaklaşımla yapılan US ile değerlendirmenin de eklemler hakkında ek klinik bilgi sağlanamayabileceğinden, klinik eklem muayenesi ile US'nin uyumunun daha az olduğu eklem bölgelerinin değerlendirilmesinin daha yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (40).

US, RA'da hastalık durumunun doğru değerlendirilmesi için yeni bir araç olabilir ve remisyonun yeni tanımında kullanılabilir (51). Ancak US

temelli remisyon kriterlerinin geliştirilmesinde hangi eklemlerin değerlendirileceği ve hangi skollama sistemlerinin kullanılması gerektiği konusu henüz açık değildir.

Bu tez çalışmasında, daha önce belirttiğimiz 12 eklemdaki 24 sinoviyal alan değerlendirilerek her bir eklemin sinovial hipertrofi, efüzyon, eklem erozyonu ve PD sinyal derecesi semi-kantitatif olarak evrelendirilmiştir. RA'lı hastalarda hastalık aktivite indeksleri, hastalık belirteçleri ve klinik eklem muayenesi ile ultrason bulguları arasında korelasyon olup olmadığının değerlendirilmesi ve farklı eklemler arasındaki korelasyon derecesinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Romatoid Artrit

#### 2.1.1. Tanım

Romatoid artrit eklem, eklem-dışı ve sistemik semptomlarla ilişkili kronik, progresif, inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (54-56).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

RA'nın tüm dünyadaki prevalansı %0,5-1 olmakla birlikte insidans ve prevalansı populasyonlar arasında farklılık göstermektedir (57). Yapılan bir çalışmada Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'daki insidansın 100,000'de 20 ile 50 olgu olduğu gözlenmiştir (58). Asya'da 2,8-3,5/1000 oranında görülürken Afrika'nın bazı kırsal bölgelerinde neredeyse hastalığa hiç rastlanmamaktadır (59). En yüksek RA insidansı ise Pima (%5,3) ve Chippewa (%6,8) yerlilerinde saptanmıştır (57).

RA prevalansı ile ilgili Türkiye'de yapılan; Doğu Karadeniz bölgesini kapsayan ve 6103 kişinin değerlendirildiği bir çalışmada RA sıklığı %1 (60), Antalya'da 3173 kişi ile yapılan bir çalışmada ise %0,38 oranında saptanmıştır (61).

RA, kadınları erkeklere göre daha fazla etkilemektedir. Kadın hastaların erkeklere oranının 2/1-3/1 olduğu bildirilmiştir (62). RA'nın erişkinlerde ömür boyu görülme riski kadınlarda %3,6 ve erkeklerde %1,7 olarak saptanmıştır (63).

#### 2.1.3. Etiyoloji

RA'nın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik olarak yatkın olan bireylerde çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (57,64,65).

**a) Genetik Faktörler:** Genetik faktörler RA gelişme riskinin %50-60'ından sorumludur (58,66). RA'li hastaların birinci derece akrabalarındaki hastalık gelişimi relatif riskinin yaklaşık 2 veya daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (67). İkiz çalışmalarında monozigot ikizlerdeki konkordans oranı

%15-30 iken dizigot ikizlerde ise %5 olarak saptanmıştır (68).

RA ile en güçlü ilişkili gen, major histokompatibilite kompleksindeki HLA-DRB1 (human leukocyte antigen/insan lökosit antijeni) geni olup, DRB1\*04 ve \*01 dizilerindeki spesifik alleller “ortak epitop” sekanslarını kodlamaktadır (58). Ortak epitop; HLA-DR  $\beta$  zincirlerinin 3. çok değişken bölgesindeki 70-74. amino asitlerin bulunduğu bölgedir (69). HLA-DRB1 genetik yatkınlığın üçte birine katkıda bulunabilir (58,66). HLA-ortak epitop çift kopyasını taşıyan Kafkaslarda hastalık relatif riskinin 5-6 kat arttığı gözlenmiştir (70).

RA'ya yatkınlığa neden olduğu gösterilen diğer genler PTPN22, PADI4, TRAF1-C5, TNFAIP3, STAT4, IL2RA ve CTLA-4'dür (58,66,70). HLA-DRB1 paylaşılmış epitopu ve PTPN22 risk allelleri yalnızca anti citruline peptid antikorlar (ACPA) ve/veya romatoid faktör (RF) pozitif RA ile ilişkilidir (58).

**b) Cinsiyet ve Hormonal Faktörler:** Romatoid artrit kadınlarda daha sık olup erkeklerden 2-3 kat fazla görülmektedir (58). Cinsiyetin RA yatkınlığına etkisi üzerindeki mekanizma açık olmamakla beraber kadın baskınlığının olması seks hormonlarındaki farklılıkların etkili olduğunu düşündürmektedir (58).

RA'lı hastalarda gebelik sıklıkla remisyona neden olurken, doğum sonrasında alevlenme gözlenebilmektedir (58).

Erken menarş, düzensiz menstrasyon, hormon replasman tedavileri RA riskinde artışla ilişkili iken uzun süreli emzirmenin RA gelişme riskine karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir (70).

**c) Sigara:** Sigara çevresel risk faktörleri arasında RA ile en güçlü ilişkiyi göstermektedir (58,70). Sigara içiciliğinin RA yatkınlığını arttırdığı ve klinik seyri olumsuz yönde etkilediği yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (58). Sigara, RF ve ACPA üretimi ile ilişkili bulunmuştur (58,66). Sigara içmeyenlerle kıyaslandığında 40 paket yılından fazla sigara öyküsü RA gelişme riskinde 2 kat artışla ilişkilidir ve sigara kesildikten sonra da risk devam etmektedir (71).

Epidemiyolojik çalışmalarda çift kopya HLA-DR ortak epitop alleli taşıyan ve sigara kullanım öyküsü olan anti-cyclic citruline peptid (anti-CCP) pozitif kişilerde RA gelişme riskinin 21 kat arttığı bildirilmiştir (72).

**d) Enfeksiyonlar:** RA gelişiminde birçok mikroorganizma sorumlu tutulmakla beraber RA'yı başlatıcı faktör olarak mikroorganizmaların rolü halen tartışmalıdır. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde bu ajanların RA gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (58). Moleküler benzerlik enfeksiyöz ajanların patogenezdaki rolünde en kabul gören hipotez olmuştur (71). Parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü, Rubella, Hepatit B virüsü, *Mikoplazma* türleri, *Porphyromonas gingivalis*, *Escherichia Coli* etiyojide suçlanan ajanlardır (58).

Gingivitin ve ağızda *Porphyromonas gingivalis* varlığının RA için predispozan olduğunu düşündüren kanıtlar mevcuttur (64,73,74). Bu bakteri peptidil arjinin deiminaz (PADI) enzimini üretmektedir ve bu mukozal yüzeylerde sitriline peptidlerin kaynağını oluşturabilir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında periodontal hastalığı olanlarda artmış RA gelişme riski olduğu, ve RA'lı hastalarda ise periodontal hastalık prevalansının en az 2 kat artmış olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında periodontal hastalığın RA'lı hastalarda, RA olmayanlara göre klinik olarak daha şiddetli seyrettiği gözlenmiştir (73).

#### **2.1.4. Patogenez**

**a) Hücrel İnfiltrasyon:** T ve B hücreleri ile tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL), IL-2, IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, granulosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) gibi birçok pro-inflamatuar sitokin etkileşimi RA patofizyolojisinde anahtar rol oynamaktadır (54,71,75).

T hücreleri RA'da primer rol oynamakta olup CD4+ hücreler eklemden baskın olarak bulunmaktadır (76). RA'nın daha önceleri T-helper-1 (Th1) aracılı bir hastalık olduğu düşünülmekte idi. Ancak RA sinovyumunda ölçülebilen IFN- $\gamma$  ve IL-2 düzeylerinin göreceli olarak az olması bu görüşe ters düşmektedir. Yakın zamanda iki CD4+ alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar Th17 ve immun tolerans ve immun yanıtların modülasyonunda önemli rolü

olan T-regulator hücrelerdir (77). Th17 hücreleri IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-22 ve GM-CSF üretirler (68,78). Makrofaj ve dendritik hücre derive transforming büyüme faktörü-beta ve IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-21 ve IL-23'ün oluşturduğu ortam Th17 farklılaşmasını tetiklerken, regulator T hücre farklılaşmasını baskılar. Sonuçta T hücre homeostazı inflamasyona doğru kayar (68).

B hücreleri sinovyal dokuda T hücreleri ile yakın ilişki içindedir. Anti-CD20 monoklonal antikorlarının RA tedavisindeki etkinliği B hücrelerinin patogenezdaki rolünü ortaya koymuştur (71). B hücreleri oto antikor üretimi, CD4+ T hücrelere antijen sunumu ve sitokin üretiminde rol alırlar (76). RA hastalarında defektif B hücre toleransı olduğu belirlenmiştir. RA hastalarının serumları veya sinoviyal sıvılarında B lenfosit stimulator (BLyS) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. BlyS'in, B hücre klonlarının uygunsuz sağ kalımına neden olabileceği düşünülmektedir (79).

**b) Anjiogenez:** Sinovitin gelişmesinde anahtar faktördür. Vasküler Endotel Growth Faktörü (VEGF) muhtemelen en önemli pro-anjiogenik faktör olarak rol almaktadır ve romatoid sinoviyumdaki inflamasyon, hipoksi, hücreyel proliferasyon ve azalmış apoptoz gibi faktörlere yanıt olarak üretilebilir. VEGF; kan damar geçirgenliğinde artış ve kan damar proliferasyonuna ve endotel hücrelerinin göçüne neden olmaktadır (71).

**c) Otoantikorlar:** Otoimmün bir hastalık olan RA'da kendine ait olan antijenlere karşı gelişen otoantikorlar (katepsin, kalretikulin, tip 2 kollajen, CH65 gibi) tanımlanmış olmasına rağmen baskın olan artritogenik otoantijen henüz belirlenememiştir. Otoimmunitenin RA patogenezinde rol oynayabileceğini düşündüren ilk görüş hastaların kanında insan İmmunglobulin G'nin Fc parçasını hedef alan ve sıklıkla immunglobulin M tipi bir antikor olan RF'ün bulunmasıyla ortaya çıkmıştır. RF'ün eklemden komplemanı aktive eden immün komplekslerin oluşumuna, damar geçirgenliğinde artışa ve kemotaktik faktörlerin salınmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak RF'nin varlığı tek başına artrit gelişimini başlatmak için yeterli bir faktör değildir (80).

RA'da iyi tanımlanmış posttranslasyonel protein modifikasyonu olan sitrulinizasyon; PADI enzimi aracılığı ile argininin sitriline deiminasyonu

sonucu oluşur (69). Deimine peptidler filaggrin, keratin, fibrinojen, vimentin gibi birçok matriks proteinleri ve alfa-enolazda bulunan sitriline peptidlerdir (71). Sitrülinasyon süreci modifiye proteinlerin 3 boyutlu yapısında, suda çözünürlüklerinde değişikliklere ve yeni epitop üretimine neden olur ve sonuçta sitriline peptidlere olan immun tolerans bozulur. Genetik yatkınlığı olan kişilerde toleransın kaybolması ile sinoviyada sitriline proteinlere karşı otoantikolar üretilmeye başlar (73). Anti-sitriline protein antikoların RA için spesifik serolojik belirteçler (özellikle ortak epitop pozitif olan hastalarda) olduğu gösterilmiştir (69). ACPA varlığı ve serum düzeyleri hastalık şiddeti ile güçlü korelasyon gösterir (73).

Sigaranın da akciğer dokularında sitrulinasyon ve ACPA'ların oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *P. gingivalis*'in de PADI ürettiği ve sitriline peptid oluşumuna neden olduğu saptanmıştır (71).

**d) Romatoid Artritte Sinoviyal Patoloji:** Normal sinoviyal sıvının hücre içermeyen doğasına ters olarak RA sinoviyal sıvısı nötrofillerden zengin olup, makrofaj, T lenfositler, plazma ve dendritik hücreleri ile aktive olmuş fibroblastları içermektedir (81). RA'da sinoviyum ödem, hipervaskülarite, intima tabakasının hiperplazisi ve sinovial alt astar (subintima) tabakanın hücre içeriğindeki artışla karakterizedir (82).

Alt astar tabakada baskın olarak lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlardan oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmıştır. Kalınlaşmış intimal tabaka ise esas olarak makrofaj ve fibroblast benzeri sinoviositlerden oluşmaktadır (82). İntimal hücre tabakasının hiperplazisi RA'nın karakteristik bulgusudur. İntimal tabaka normalde 1-3 hücre tabakasından oluşmakta iken, RA'lı hastalarda bu tabaka 6-10 hücre kalınlığına ulaşabilir (83).

Sinoviyal membranda en fazla bulunan hücreler makrofajlar ve T lenfositler olup plazma ve dendritik hücreler ile aktive fibroblastlar da bulunur. Geri dönüşümsüz doku hasarı sinoviyumun eklemi örttüğü yer ile kıkırdak ve kemik arasındaki makrofajlardan zengin olan bölgeden kaynaklanmakta olup pannus olarak adlandırılır. Pannus dokusundaki hücreler alttaki kıkırdak ve subkondral kemik tabakaya doğru göç ederek bu dokularda erozyona neden

olur. Kıkırdak hasarının daha çok matriks metallo-proteinazları, aktive makrofajlardan üretilen enzimler ve IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak salınan fibroblastlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (81).

**e) Kıkırdak ve Kemik Yıkımı:** Sinoviyal fibroblast (SF) ve osteoklastlar kıkırdak ve kemik yıkımında etkili olan iki temel hücredir. SF'lar kartilaja bitişiktir ve ekstrasellüler matriksi yıkar. Osteoklastlar ise daha çok kemik yıkımında rol oynarlar.

RA'de SF'lar karakteristik olarak sinovyumun subintimal tabakasında bulunmakta ve lokal olarak proliferen olan fibroblastlar sinoviyal hiperplaziye neden olmaktadır. SF'ler RA'lı hastalarda apoptozise dirençlidir. SF'ler fibronektin, Tip 4 kollajen ve kıkırdak oligomerik matriks proteinine bağlanarak kıkırdağa yapışır ve agresif invaziv davranış gösterirler. SF'lar IL-15, 16, 17 ve CXCL 12 ve 13 üretirler ve bu sitokinler T hücre aktivasyonundan sorumludur. Aynı zamanda B hücre göçüne de katkıda bulunurlar. SF'ler matrix metalloproteinazlarını (MMP-1, 3, 13, 14, 15) ve katepsinleri üretir ve bu enzimler ekstrasellüler matriksi yıkararak kıkırdak yıkımına neden olur. Ekstrasellüler matriksin yıkımı T ve B hücre poliklonal proliferasyonu için potansiyel yeni antijenleri oluşturmaktadır (84).

Kemik erozyonu hastalık sürecinde hızlıca gelişir. Artmış ve uzamış inflamasyonla ilişkilidir. Erozyonlar tanı sonrasındaki ilk bir yıl içinde hastaların %80'ini etkiler. Özellikle makrofaj koloni stimulan faktör ve Nükleer Faktör kappa B ligand reseptör aktivatörü (RANKL) gibi sinoviyal sitokinler osteoklast diferansiyasyonuna ve eklem kıkırdağına bitişik periosteal yüzeyin invazyonuna katkıda bulunmaktadır. TNF-alfa ve IL-1, 6 ve 7 de osteoklast aktivasyon ve farklılaşmasını artırır (68).

### **2.1.5. RA'nın Klinik Özellikleri**

RA'nın karakteristik klinik özellikleri:

- En az bir saat süren ve en az altı haftadır devam eden sabah tutukluğu,
- Üç veya daha fazla eklemde en az altı haftadır devam eden şişlik,
- En az altı haftadır el bileği, metakarpofalangeal (MKF) veya proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerde şişlik,



- Simetrik eklem şişliği,
- El grafilerinde erozyon ve kemiklerde dekalsifikasyonu içeren RA için tipik değişiklikler,
- Subkutan romatoid nodüller,
- Romatoid faktör (RF) veya anti-sitrüline peptid/protein antikorları,
- Yüksek akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) (2,85-87).

RA karakteristik olarak yavaş başlangıçlı, artan tarzda eklem ağrısı, tutukluk ve birden çok eklemi etkileyen şişlik şeklinde ve sıklıkla simetrik biçimde ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %30'unda ise RA ani başlangıçlı olabilir. Bu biçim sıklıkla daha ileri yaştaki hasta grubunda görülmektedir ve sistemik ve miyaljik semptomlar daha ön plandadır. El ve ayaklarda diffüz ödem görülebilir. Baz hastalarda ise RA, intermitant başlangıç ve kendini günler veya haftalar içinde sınırlayan akut epizodlar şeklinde başlayabilir ve bu hastaların 2/3'ü daha dirençli ve yıkıcı eklem hastalığına ilerleyebilir.

RA, tipik olarak el ve ayak küçük eklemlerini etkilemektedir, bunu el ve ayak bilekleri, dirsekler, omuz ve dizler takip etmekle birlikte hemen hemen tüm eklemler etkilenirler. Servikal omurga olguların %30-50'sinde izole olarak tutulabilmekle birlikte aksiyel eklem tutulumu daha azdır. Krikoaritenoid eklem tutulumu ses kısıklığı ve stridora neden olurken, temporomandibular eklem tutulumu ise ağız açıklığında azalmaya neden olabilmektedir (2).

#### **2.1.6. Eklem Dışı Tutulum**

RA seyri sırasında eklem dışı tutulum hastaların %17,8–40,9'ında gelişir ve artmış morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir (88).

RA'nın eklem dışı bulguları:

*Konstitüsyonel semptomlar:* -Ateş

-Asteni

-Kilo kaybı

*Deri:*

-Subkutan nodüller

-Kutanöz vaskülit

-Raynoud fenomeni

<i>Pulmoner sistem:</i>	-Pulmoner nodüller -İnterstisyel akciğer hastalığı -Pulmoner fibroz -Plörit -Bronşiolitis obliterans
<i>Kalp:</i>	-Perikardit -Myokardit veya endokardit -Aritmiler, iletim defektleri -Kalp kapak hastalıkları -Koroner arterit
<i>Sinir sistemi:</i>	-Mononöritis multipleks -Tuzak nöropatileri -Duysal periferik nöropati -Santral sinir sistemi vaskülit
<i>Göz:</i>	-Sklerit/episklerit -Retinal vaskülit -Keratokonjonktivitis sikka
<i>Hematolojik tutulum:</i>	-Felty sendromu
<i>Böbrek:</i>	-Glomerülonefrit -İnterstisyel nefrit -Sekonder amiloidoz
<i>Hepatik:</i>	-Artmış karaciğer enzimleri (88-91).

### **2.1.7. Laboratuvar**

ESH ve CRP'de yükseklik, trombositoz, ılımlı normokrom normositer veya mikrositer anemi, RF (hastaların %70-80'i) ve Anti-CCP pozitifliği (hastaların %80-90'ında) ve poliklonal gamopati gözlenebilir (92).

RA için yüksek afinite gösteren Anti-CCP antikolların hem tanı hem de tedavide yeri vardır ve daha kötü prognozlu hastalık için prediktor olduğu gösterilmiştir (66).

ACPA ve RF, RA'nın klinik başlangıcından 10 yıldan fazla bir zaman önce bile gelişebilir (71).

Sinoviyal sıvı saman renginde ve hafif bulanıktır. Lökosit sayısı 5,000-25,000 hücre/mm<sup>3</sup> olup en az %50'si polimorfonükleer lökositlerdir. Sinoviyal sıvı kültürü ve sıvının gram boyaması ise negatiftir (92).

### **2.1.8. Görüntüleme Yöntemleri**

Görüntüleme yöntemlerinde meydana gelen son yıllardaki teknolojik ilerlemelere kadar RA tanısının konulması ve prognozun değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografiler altın standart olarak kabul edilmekteydi (93,94). Ancak radyografilerin erken dönemde kemik hasarın saptanmasındaki yetersizliği ve sinoviya ve yumuşak dokuların ayrıntılı değerlendirilememesi nedeniyle özellikle erken RA'lı hastaların değerlendirilmesinde muskuloskeletal ultrason (MSUS) ve MR yöntemlerinin kullanımı klinik pratikte giderek yaygınlaşmaktadır (93,95).

MR ve ultrason (US) gibi diğer görüntüleme yöntemlerinin özellikle erken dönem eroziv hastalık ve yumuşak doku patolojisi için duyarlılığı yüksektir. US, yumuşak doku patolojilerinin değerlendirilmesi, erken eroziv hastalığın saptanması ve aspirasyon ve eklem içi ilaç uygulaması için kılavuz olarak kullanılmaktadır (96).

### **2.1.9. Tanı**

Erken RA'lı hastaların saptanmasında 1987 ACR tanı kriterlerinin düşük sensitivitesi nedeniyle 2010 yılında yeni RA kriterleri oluşturulmuştur (97). Bu kriterlerin kullanılması için ilk koşullar; en az bir eklemde sinovitin objektif varlığı ve sinoviti açıklayan daha iyi alternatif bir tanının olmamasıdır.

ACR / EULAR 2010 Kriterleri: (RA tanısı için 6/10 puan gereklidir)

1) Eklem tutulumu (0-5):

- 1 orta-büyük eklem (0) ,
- 2-10 orta-büyük eklem (1),
- 1-3 küçük eklem (2),
- 4-10 küçük eklem (3),
- 10'dan fazla eklem (en az biri küçük eklem) (5),

2) Seroloji (0-3):

- Negatif RF ve negatif anti-CCP (0),

- Düşük pozitif RF veya düşük pozitif anti-CCP (2),
  - Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif anti-CCP (3),
- 3) Akut faz reaktanları(0-1):
- Normal CRP ve normal ESH (0),
  - Anormal CRP veya anormal ESH (1),
- 4) Semptom süresi (0-1):
- 6 haftadan az (0),
  - 6 haftadan fazla (1),

#### **2.1.10. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi**

Kronik, ilerleyici ve sistemik bir hastalık olan romatoid artrit hastalık aktivitesini değerlendirmek amacı ile çeşitli hastalık aktivite indeksleri geliştirilmiştir. Hastalık aktivitesini standardize bir yaklaşım kullanarak izlemek için EULAR, ACR, World Health Organization/International League of Associations for Rheumatology (WHO/ILAR) tarafından birleşik indeksler tanımlanmıştır (98-100).

**Temel ölçümler:** RA'da değerlendirme esas olarak eklem inflamasyonuna dayanır. Hekim değerlendirmeleri şiş ve hassas eklem sayısı ile beraber global değerlendirmeleri (sağlık durumu ve hastalık aktivitesi gibi) içerir. Standart eklem değerlendirmesi el, üst ekstremiteler ve dizleri içine alan 28 eklem odaklanmıştır. Ayak eklemleri bunun dışında tutulmuştur. Laboratuvar ölçümleri ise ESR, CRP veya her ikisini birden içermektedir. Hasta temelli ölçümlerde ise hastaya sorularak ağrı derecesi, hastanın hastalığını global değerlendirmesi ve hastanın özürüllüğünü değerlendirilir.

**Birleşik Değerlendirmeler:** Bireysel değerlendirmelerin birleştirildiği bu değerlendirme ölçekleri klinik deney ve gözlemsel çalışmalarda sıklıkla kullanılır.

**ACR iyileşme kriterleri:** ACR iyileşme kriterleri; duyarlı ve şiş eklem sayısı ve hasta ve doktorun global değerlendirmesini, ESH, ağrı ve HAQ'ı içerir. Bu değerlendirilen 7 kriterin 5'inde %20 (ACR20), %50 (ACR50) ve %70 (ACR70) iyileşmeyi değerlendirir (101).

**Hastalık aktivite skoru (DAS28):** DAS28, hekimin eklemleri değerlendirmesi, hastanın hastalık aktivitesini genel değerlendirmesi ve

inflamasyonun laboratuvar belirteçlerini (CRP veya ESH) içeren ağırlıklandırılmış çok yönlü bir ölçümdür. Muayenede, hekim tarafından el küçük eklemleri, el bilekleri, dirsekler, omuzlar ve dizleri içeren 28 eklemdaki şiş ve duyarlı eklem sayısı belirlenir. Skor kompleks bir formülle elde edilir. DAS28 skoru ilk klinik vizitte hastalık aktivitesini derecelendirebilir ve takip eden vizitlerde de karşılaştırma için kullanılabilir (102). DAS28 teorik olarak 0-10 arasında bir değer alabilir. 5,1'in üzerindeki DAS28 skoru yüksek hastalık aktivitesini gösterirken, 3,2'nin altı düşük hastalık aktivitesine işaret eder (103).

**Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (Simplified Disease Activity Index-SDAI):** RA'nın hastalık aktivitesini değerlendiren klinik pratikte geçerliliği gösterilmiş bir diğer ölçümdür. SDAI, şiş ve hassas eklem sayıları (DAS 28'deki 28 eklem) ile hasta ve hekim global değerlendirmesi ve CRP'nin toplanması ile elde edilir. Değerlendirme yeterliliği DAS28'e benzerdir.

**Klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI- Clinical Disease Activity Index):** CDAI, SDAI'den de daha fazla basitleştirilmiş bir skordur. Şiş ve hassas eklem sayısı, hasta ve hekimin global değerlendirmesinin toplamı ile elde edilir. DAS 28 ve SDAI'den farklı olarak CDAI, ESR ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerini içermez. Bu da hekimin hastalık aktivitesini hızlıca belirlemesine yardımcı olur ve hastayla karşılaşma sırasında hekimin tedavi kararını verebilmesine olanak sağlar. SDAI'ye benzer biçimde klinik pratikte performansının iyi olduğu bildirilmiştir.

**Global Artrit Skoru (GAS):** 28 eklemdaki hassasiyet, modifiye sağlık değerlendirme anket skoru ve hastanın belirttiği ağrı ile elde edilir. SDAI ve DAS28 gibi diğer ölçümlerle korele olduğu gösterilmiştir.

**Sağlık Değerlendirme Anketi-Sakatlık İndeksi (HAQ-DI):** Hasta temelli ölçümdür. 8 kategorideki 20 maddeden oluşur: giyinme/genel bakım, hijyen, oturup/kalkma, yemek yeme, yürüyüş, uzanma, kavrama ve genel günlük aktiviteler. Hastalık aktivite belirteçlerinden olmamasına rağmen, hastanın fonksiyonel durumu hakkında hekime önemli bilgiler sağlayabilir (102).

Bunların dışında Patient Activity Scale [PAS] scores, Routine Assessment of Patient Index Data [RAPID] scores, Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index 5, Chronic Arthritis Systemic Index de kullanılabilir (104).

#### **2.1.11. Tedavi**

Hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaçlar RA'in farmakolojik tedavisinin bel kemiğini oluşturmaktadır ve tüm RA'lı hastalar tedaviye adaydır. Eklem hasarının radyolojik sonuçları (erozyonlar ve eklem aralığında daralma) üzerine olumlu etkiye sahip anti-romatizmal ilaçlar "hastalık modifiye edici" (DMARD) olarak nitelendirilebilir. Sentetik DMARD'lerden RA tedavisinde en sık kullanılanlar; metotreksat (MTX), sulfasalazin, leflunomid ve hidrosiklorokindir. Günümüzde risk/yarar oranının tercih edilebilir olmamasından dolayı azathiopürin, altın, minosiklin, siklosporin ve D-penisilamin gibi ajanlar ise nadiren kullanılmaktadır. DMARD'ların yararları; eklem tutulumunun bulgu ve semptomlarının kontrolü, fonksiyonel durumda ve yaşam kalitesinde düzelleme ve erozyonların radyolojik kanıtlarının gecikmesidir. Sentetik DMARD'ların erken ve uygun kullanımları ile hastaların önemli bir kısmında remisyon veya düşük hastalık aktivitesi elde edilebilir. Bu sebeple sentetik DMARD'lar romatoid aritinin farmakolojik tedavisinde ilk basamak olarak kabul edilmektedir ve eklem hasarını kontrol etmek, sakatlığı önlemek için tanı konulduktan sonra tüm hastalara olabildiğince erken başlanmalıdır (105).

Sentetik DMARD'larla tedavi hedefine ulaşamayan hastalarda ise biyolojik DMARD'lara geçilmesi önerilmektedir. Biyolojik DMARD'lerden TNF- $\alpha$  antagonistleri olan infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab ve certolizumab günümüzde RA tedavisinde tüm dünyada geniş ölçüde kullanılmaktadır (106).

RA tedavisinde kullanılan diğer anti-TNF dışı biyolojik ajanlar; B hücre-hedefli tedavi rituksimab, T hücre-hedefli tedavi abatacept ve IL-6'yi bloke ederek etki gösteren tosilizumabdır (107).

Konvansiyonel sentetik ve biyolojik DMARD'ların kullanılmasına yönelik EULAR tarafından 2013 yılında güncellenmiş tedavi önerileri

yayınlanmıştır. Bu öneriler temel olarak remisyon veya düşük hastalık aktivitesi elde etmeyi hedeflemektedir. Bu hedefe ulaşmada romatolog ve hasta arasında tedavi kararlarının ortak olarak alınması yaklaşımı benimsenmiştir. 2010 EULAR önerilerinden farklı olarak janus kinaz inhibitörü olan oral ajan tofasitinib ve anti-TNF biyo-eşdeğerleri de yeni önerilerde tedavi seçenekleri arasındadır (108,109).

RA'in sentetik ve biyolojik DMARD tedavisi için 2013 güncellenmiş EULAR önerileri:

1. Romatoid artrit tanısı konulur konulmaz DMARD'larla tedaviye başlanmalıdır.

2. Tedavi her hastada remisyon veya düşük hastalık aktivitesi elde etmeyi amaçlamalıdır.

3. Aktif hastalıkta izlem sık olmalıdır (her 1-3 ayda), eğer tedavinin başlanmasından sonraki 3. ayda düzelme izlenmişse veya 6 ayda tedavi hedefine ulaşılamamışsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.

4. Aktif RA'lı hastalarda MTX ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.

5. MTX'in kontrendike olduğu durumlarda (veya erken intolerans gelişirse) sulfasalazin veya leflunomid ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.

6. DMARD kullanmamış hastalarda, glukokortikoidlerin eklenmesine bakılmaksızın, sentetik DMARD'larla monoterapi veya kombine tedavi kullanılmalıdır.

7. Düşük doz glukokortikoidler 6 aya kadar başlangıç tedavi stratejisinin bir parçası olarak düşünülmeli (bir veya daha fazla sentetik DMARD'la kombinasyon halinde) ancak klinik olarak mümkün olabildiğinde hızla azaltılmalıdır.

8. İlk DMARD stratejisi ile tedavi hedefi elde edilemediyse kötü prognostik faktörlerin yokluğunda, başka sentetik DMARD'a geçiş düşünülmeli, kötü prognostik faktörlerin varlığında ise biyolojik DMARD eklenmesi düşünülmelidir.

9. MTX ve/veya diğ er sentetik DMARD'lara yetersiz yanıt veren hastalarda biyolojik DMARD'lar (TNF inhibitörleri, abatasept veya tosilizumab ve belirli koşullarda rituksimab) MTX ile beraber başlanmalıdır.

10. Eđ er ilk biyolojik DMARD başarısız olursa hastalar başka bir biyolojik DMARD ile tedavi edilmelidir.

11. Biyolojik ajanlar başarısız olduğ unda Tofasitinib (Janus kinaz inhibitörü) düşünülebilir.

12. Eđ er glukokortikoidler azaltılarak kesildiğ inde hasta persistan remisyonda ise ve özellikle sentetik DMARD'lar ile kombine kullanılıyorsa biyolojik DMARD'ların kesilmesi düşünülebilir.

13. Kalıcı uzun süreli remisyonda olan hastalarda, hasta ve hekimin ortak kararı ile sentetik DMARD'ların dozunda dikkatli azaltma düşünülebilir.

14. Tedavinin düzenlenmesinde hastalık aktivitesinden ayrı olarak yapısal hasarda ilerleme, komorbiditeler ve güvenlik sorunları da dikkate alınmalıdır (108).

## **2.2. Kas-İskelet Sistemi Ultrasonu**

1970'li yıllarda ultrasonografi romatoloji dışındaki çeşitli tıbbi uzmanlık alanları içinde iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan bir yöntem oldu (110). Artiküler ve periartiküler yapıların ultrasonla görüntülenmesi ilk olarak 1958 yılında Dussik tarafından bildirilmiş olmakla beraber, MSUS'un romatoloji alanındaki ilk tanısal klinik kullanımı 1972 yılında McDonald tarafından Baker kistinin tromboflebitten ayırımında yapılmıştır (111,112).

1980'lerin sonunda, romatoid artritli hastaların ellerindeki yumuşak doku değ işiklikleri ve kemik erozyonların saptanmasında ultrasonun rolünü destekleyen ilk çalışmalar yayınlandı. 1990'larda, yeni nesil yüksek frekanslı problara bağ lı olarak uzaysal çözünürlükteki dramatik gelişme, başka şekilde saptanamayan anatomik detayların keşfine yeni yollar açtı (110). Bu dönemde ultrasonun klinikte artan kullanımı ile birlikte operatör bağ ımlı bir görüntüleme yöntemi olduğ undan kas-iskelet sistemi ultrasonunda standart bir değ erlendirme yöntemine gereksinim doğdu. Bu sebeple 2001 yılında yeni oluşturulan "Muskuloskeletal US için EULAR çalışma grubu" romatolojik ultrasonda gerekli ekipman özellikleri, görüntüleme metodları ve görüntü



alma için standartlara yönelik ilk klavuzu yayınladılar (113,114). 2004 yılında ise “Romatoid Artrit Klinik Araştırmalar Sonuç Ölçümleri” (The Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-OMERACT) grubu himayesindeki bir grup tarafından da sık görülen patolojik lezyonlar için ultrason tanımlarını içeren ilk klavuz yayınlanmıştır (114,115).

Kas-iskelet ultrasonu, tanı, izlem ve girişimlerdeki kanıtlanan klinik endikasyonları sebebiyle günümüzde romatologlar tarafından artan oranda rutin olarak kullanılmaya başlanan bir görüntüleme modalitesi haline gelmiştir (28). Son yıllarda, MSUS'un tanısal kapasitesindeki teknolojik iyileşmeler, bu görüntüleme modalitesinin kronik inflamatuvar artritli hastalarda değerlendirme ve izlemindeki önemini de arttırmıştır (116). Kas-iskelet sistemi ultrasonu ile efüzyon, bursa, kemik, tendon, ligaman, deri, kıkırdak, kas, damarsal yapılar, sinir ve tükürük bezi değerlendirilebilmektedir (28).

US, tanısal ve izlem dışında klinik pratikte sıkça uygulanan intra artüküler enjeksiyonlar ve sinoviyal biopsi gibi daha kompleks girişimsel işlemlerde de klavuz olarak kullanılmaktadır. US eşliğinde yapılan intra artiküler enjeksiyonların daha doğru ve güvenli olduğu, daha iyi klinik sonuçlar ve daha düşük hasar riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (117).

Ultrasonun avantajları:

- Non-invaziv bir yöntem,
- Nispeten düşük maliyet,
- Taşınabilir ve hemen ulaşılabilir olması,
- Gerçek zamanlı ve dinamik görüntüleme olması,
- İyonizan radyasyon içermemesi,
- Sinoviti, erozyonları, tendonları ve vasküler akımı değerlendirebilir olması,
- Erozyonların saptanmasında radyografiden üstün sensitivitesi,
- Gri skala ve power dopplerin birlikte kullanımı sinoviti ve erozyonların progresyonunu öngörmeyi sağlaması,
- İntraartiküler enjeksiyon/aspirasyonlarda klavuz olarak kullanılabilir olması,
- Hastalar tarafından iyi tolere edilmesidir (118).

Amerikan Romatoloji Derneğinin romatoloji klinik pratiğinde muskuloskeletal ultrasonografinin akılcı kullanımına ilişkin raporuna göre:

1. Eklem ağrısı, şişliği veya mekanik semptomları olan ve klinik muayeneye göre belirli bir tanısı olmayan hastalarda MSUS'un aşağıdaki eklemlerde tanıyı aydınlatmak için kullanılması akılcı görünmektedir. Bunlar; glenohumeral, akromioklavikuler, strenoklavikuler, dirsek, el bileği, metakarpofalangeal, interfalangeal, kalça, diz, ayak bileği, tarsal ve metatarsofalangeal eklemlerdir. Ancak temporomandibular ve kostokondral ekleme yönelik MSUS klinik değerlendirmeye ek bilgi sağlamamaktadır – Kanıt düzeyi B,

2. Şu anda veya geçmişte mono veya oligo artraljisi olan ve klinik muayeneye göre belirli bir tanısı olmayan hastalarda; asemptomatik eklemler veya bölgelerin subklinik inflamatuvar artrit veya entezit kanıtının değerlendirilmesinde MSUS'un kullanılması akılcı görünmektedir. Bunlar; glenohumeral, akromioklavikuler, strenoklavikuler, dirsek, el bileği, metakarpofalangeal, interfalangeal, kalça, diz, ayak bileği, tarsal, metatarsofalangeal eklemler- Kanıt düzeyi B,

3. Inflamatuvar artrit tanısı almış ve yeni veya devam eden semptomu olup klinik muayenede belirli tanısı olmayan hastalarda inflamatuvar hastalık aktivitesinin, yapısal hasarın veya başka sebeplerin belirlenmesinde, glenohumeral, akromioklavikuler, dirsek, el bileği, metakarpofalangeal, interfalangeal, kalça, diz, ayak bileği, tarsal, metatarsofalangeal eklemler ve entezal bölgeler gibi bölgelerin MSUS ile değerlendirilmesi akılcıdır - Kanıt düzeyi B,

4. Kalça bölgesinde ağrısı veya mekanik semptomları olan, klinik muayenede belirli tanısı olmayan hastaların efüzyon, intraartiküler ve periartiküler lezyonlarının ve çevre yumuşak doku yapılarının MSUS ile değerlendirilmesi akılcıdır –Kanıt düzeyi B,

5. Klinik muayenede belirli tanısı olmayan periartiküler ağrılı hastada, tendon ve yumuşak doku patolojilerinin ve omuz, dirsek, el, kalça, diz, ayak bileği ve ayak komşuluğundaki şişliğin doğası ve lokalizasyonun değerlendirilmesinde MSUS'un kullanılması akılcıdır- Kanıt düzeyi B,

6. İnflamatuar gibi görünen entezal, sakroiliak ve spinal ağrısı olan hastalarda entezopati kanıtının değerlendirilmesinde MSUS'un kullanılması akılcıdır - Kanıt düzeyi B,

7. Klinik muayenede belirli tanısı olmayan omuz ağrılı veya mekanik semptomları olan hastada altta yatan yapısal bozuklukların değerlendirilmesinde MSUS'un kullanımı akılcı olmakla birlikte adeziv kapsülit veya cerrahi müdahaleye hazırlık için uygun değildir -Kanıt düzeyi B,

8. Klinik muayenede belirli tanısı olmayan, bölgesel mekanik semptomları olan hastada omuz, dirsek, el, el bileği, kalça, diz, ayak bileği eklemlerinin ve ayakta enflamasyonun, tendon ve yumuşak doku patolojilerinin değerlendirilmesinde- Kanıt düzeyi B,

9. Sjögren hastalığı araştırılan hastada parotis ve submandibular bezlerdeki tipik değişikliklerin değerlendirilmesinde –Kanıt düzeyi B,

10. Eklem bölgesinde semptomları olan ve yağ doku veya lokal yumuşak dokunun düzensizlikleri nedeniyle değerlendirmede çelişki yaşanan hastalarda glenohumeral, akromioklavikuler, dirsek, el bileği, el, metakarpofalangeal, interfalangeal, kalça, diz, ayak bileği, ayak ve metatarsofalangeal eklemlerin klinik değerlendirmesinin kolaylaştırılmasında - Kanıt düzeyi C,

11. Bölgesel nöropatik ağrısı olan ve klinik muayenede belirli tanısı olmayan hastalarda karpal tünelde median sinir, kubital tünelde ulnar sinir ve tarsal tünelde posterior tibial sinirin tuzaklanmasının tanısında - Kanıt düzeyi B,

12. Sinoviyal, tenosinoviyal, bursal, peritendinöz ve perientezeal alanları içeren artikuler ve periartikuler aspirasyon ve enjeksiyon için kılavuz olarak- Kanıt düzeyi A,

13. Sinoviyal biopsi prosedürleri sırasında klavuz olarak MSUS kullanımı akılcıdır- Kanıt düzeyi C,

14. İnflamatuar poliartritli hastalarda hastalık aktivitesinin ve yapısal ilerlemenin izleminde glenohumeral, akromioklavikuler, dirsek, el bileği, el, metakarpofalangeal, interfalangeal, kalça, diz, ayak bileği, ayak ve metatarsofalangeal eklemlerin MSUS ile değerlendirilmesi akılcı olabilir-Kanıt

düzeyi B (119).

\*Kanıt düzeyi A: randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri; Kanıt düzeyi B: iyi dizayn edilmiş ancak randomize olmayan kontrollü çalışma; Kanıt düzeyi C: iyi dizayn edilmiş, deneysel olmayan çalışma; Kanıt düzeyi D: Otörlerin deneyimlerine dayalı görüşleri (120).

### **2.3. Romatoid Artritte Ultrason**

US, RA'lı hastalarda tedaviye yanıtın izleminde, eroziv ilerleme ve alevlenmeler gibi hastalık sonuçlarını tahmin etmede kullanılabilir (121). US, hem erken inflamatuvar yumuşak doku lezyonlarını (sinovit, tenosinovit ve bursit), hem de erken eroziv kemik lezyonlarını (erozyonlar) saptayabilir (10). US'un kemik erozyonların saptanmasında radyografiden daha sensitif olduğu (93,122) ve sinovitin saptanmasında da US'un klinik muayanedan açıkça daha sensitif olduğu gösterilmiştir (41,123). Sinovit ve kemik erozyonları hakkında US ile edinilen ek bilgi sayesinde RA için tanısal kriterlerin daha erken karşılanması mümkün hale gelmiştir (124).

US, romatoid artritin klinik yönetiminde eklemlere yönelik görüntüleme yöntemlerinin kullanımında EULAR önerilerinde de yerini almıştır:

1. Eğer tanısal belirsizlik mevcutsa, klinik kriterlere ek olarak konvansiyonel radyografi, US veya MR, RA tanısını kesinleştirmeye yardımcı olmak üzere kullanılabilir (en az bir eklemden kesin klinik sinovit varlığında ve mevcut kliniğin başka bir hastalıkla açıklanamadığı durumda kullanılabilir- Kanıt düzeyi III

2. US veya MR ile saptanan inflamasyon varlığı, sınıflandırılmamış inflamatuvar artritin klinik RA'ya progresyonunun tahmin edilmesinde kullanılabilir- Kanıt düzeyi III

3. Eklem inflamasyonunun saptanmasında US ve MR, klinik muayeneye göre daha üstündür; bu teknikler inflamasyonun daha doğru değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulur- Kanıt düzeyi III

4. Hasarın değerlendirilmesinde el ve ayak grafileri başlangıç görüntüleme teknikleri olarak kullanılır. Ancak US ve/veya MR, konvansiyonel radyografiler hasarı göstermediğinde göz önünde

bulundurulur ve erken dönemde (özellikle erken RA'da) hasarın saptanmasında kullanılabilir- Kanıt düzeyi IV

5. MR'da görülen kemik iliği ödemi, erken RA'da ilerleyen dönemdeki radyografik ilerlemenin güçlü bağımsız prediktörüdür ve prognostik gösterge olarak kullanılması düşünülmelidir. MR ve US, ileriki eklem hasarının öngörülmesinde kullanılabilir-Kanıt düzeyi III

6. Tedaviye yanıtta görüntüleme ile saptanan inflamasyon, hastalık aktivitesinin klinik özelliklerinden daha fazla öngörü sağlayabilir- Kanıt düzeyi III-IV

7. İnflamasyonun saptanmasında MR ve US'un, klinik muayeneden daha üstün olduğu göz önüne alındığında, hastalık aktivitesinin izlenmesinde daha faydalı olabilir- Kanıt düzeyi III

8. Eklem hasarının periyodik değerlendirilmesi için genellikle el ve ayak grafileri ile izlem düşünülmelidir. MR (ve muhtemelen ultrason) eklem hasarı değişimleri için daha duyarlıdır ve hastalığın ilerlemesinin izleminde kullanılabilir- Kanıt düzeyi III

9. Servikal omurganın fleksiyon ve nötral pozisyonunda elde edilen lateral grafileri servikal tutulumun klinik şüphesi olan hastalarda fonksiyonel insitabilitenin monitorizasyonunda kullanılmalıdır. Grafi pozitif ise veya spesifik nörolojik semptom ve bulgular varlığında MR yapılabilir- Kanıt düzeyi III

10. MR ve ultrason klinik remisyon mevcut olsa bile, sonraki eklem hasarını öngördüren inflamasyonu saptayabilir ve kalıcı inflamasyonu değerlendirmek için kullanılabilir- Kanıt düzeyi III (125)

\*Kanıt düzeyi 1: randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri; Kanıt düzeyi 2: iyi dizayn edilmiş randomize çalışma; Kanıt düzeyi 3: iyi dizayn edilmiş, randomize olmayan çalışma; Kanıt düzeyi 4: randomize olmayan, iyi dizayn edilmiş ancak korelasyon veya karşılaştırmalı bilgiler içermeyen çalışmalar; Kanıt düzeyi D: otörlerin klinik deneyimlerine ve vaka sunumlarına dayalı görüşleri (120)

RA'lı hastalarda tanı ve izlemde 3 farklı kas-iskelet ultrasonu tekniği kullanılmaktadır. Bunlar; gri skala, color doppler ve power doppler

ultrasondur. RA'lı hastaların değerlendirmesinde kontrastlı ultrasonografi ise bugün için yalnızca klinik araştırmalarda kullanılmaktadır (1).

**Gri skala US:** Eklemlerin ve çevre dokuların (tendonlar gibi) morfolojik yapıları karakterize edilebilir. İyi yumuşak doku kontrastı sağladığından sıvı ve solid yapılar ekojenitelerine göre ayırt edilir: solid yapılar US dalgalarını çok yansıtan hiperekoik görünümde iken sıvılar US dalgalarını yansıtmayan anekoik şekildedir görülür (1,10,121).

**Doppler US:** Doppler US ile hareketli cisimlerin (kan damarları içindeki hücreler gibi) ses dalgalarının frekanslarındaki değişime bağlı olarak kan akımı görüntülenebilir. PD değerlendirmesi damar içindeki eritrositlerin neden olduğu doppler şifti ile kan akımının saptanmasına imkan verir ve RA'lı hastaların inflame eklem ve tendon alanları için tipik olan çok yavaş kan akım hızını saptayarak aktif ve inaktif sinovitin ayırımına yardımcı olur (121). PD varlığı aynı zamanda klinik alevlenme ile de koreledir (114). Doppler sinyal varlığı ile ilişkili inflamasyonun, gelecekteki kemik hasarı için artmış risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

Gri skala US, doppler tekniği ile birlikte kullanıldığında, intra ve periartiküler inflamatuvar aktivitenin ve eklem efüzyonu, sinoviyal hipertrofi, tenosinovit, sinoviyal ve tenosinoviyal vaskülarite, tendon ve ligaman lezyonları, kemik erozyonları ve artiküler kırıkta hasarı gibi inflamatuvar artrit yapısı hasarlarının direkt olarak değerlendirilebilmesine olanak tanır (116).

2005 yılında OMERACT; MSUS ile saptanan ve efüzyon, sinoviyal hipertrofi/proliferasyon, tenosinovit ve erozyonu içeren tipik RA patolojik eklem bulgularını şöyle tanımlamıştır (115):

Sinoviyal hipertrofi; yer değiştirmeyen ve zayıf olarak komprese olabilen, PD sinyali ile birlikte veya PD sinyali olmadan izlenebilen anormal hipoekoik intra-artiküler dokudur.

Efüzyon; yer değiştirebilen ve komprese edilebilen, power doppler sinyali bulunmayan anormal hipo veya anekoik intraartiküler materyaldir.

Erozyon; birbirine dik iki düzlemde görülen intra-artiküler kemik yüzeylerindeki devamsızlıktır.

Tenosinovit; tendon kılıfı içinde efüzyon ile veya efüzyon olmadan, birbirine dik iki düzlemde görülen ve muhtemelen doppler sinyali içeren hipo veya anekoik kalınlaşmış dokudur.

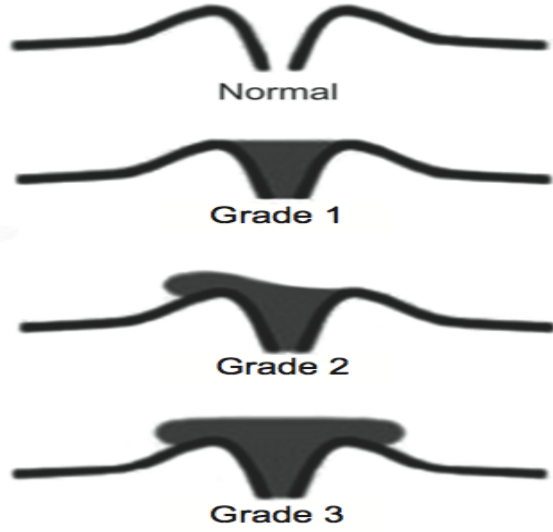
RA'da US bulguları için çok sayıda skora sistemi tanımlanmıştır. Sinoviyal/tenosinoviyal ve eroziv sürecin derecesini değerlendirmek için US bulguları kantitatif (milimetrik) (93,126), semi-kantitatif (0-3) (11,127) olarak derecelendirilebilir. Veya iki değerli (1/0- var/yok) (128,129) skora sistemleri ile kullanılabilir (10). Hangi skora sisteminin kullanılacağı hakkında ortak bir konsensus sağlanamamış olmakla birlikte bugün için çalışmalarda en çok kabul gören yöntem Szkuclarek'in semi-kantitatif derecelendirme metodu olmuştur (11,130). Buna göre 0-3 arasında değişen 4 dereceli skala kullanılmaktadır (11).

***Ekleme efüzyonu:***

- 0: Efüzyon yok,
- 1: Minimal miktarda eklem efüzyonu,
- 2: Orta miktarda eklem efüzyonu (eklem kapsülünde gerilmeye neden olmayan),
- 3: Yoğun miktarda eklem efüzyonu (eklem kapsülünde gerilmeye yol açan),

***Sinoviyal hipertrofi:***

- 0: Sinoviyal kalınlaşma yok,
- 1: Minimal sinoviyal kalınlaşma-periartiküler kemikler arasındaki açığı dolduran, ancak kemik yüzeylerin en tepe noktasını birleştiren çizgiyi aşmayan,
- 2: Kemik yüzeylerin en tepe noktasını birleştiren çizgiyi aşan ancak diyafizlere ulaşmayan sinoviyal kalınlaşma,
- 3: Kemik yüzeylerin en tepe noktasını birleştiren çizgiyi aşan ve en az bir diyafize uzanan sinoviyal kalınlaşma (Şekil-1).



**Şekil-1:** Sinovial hipertrofi evrelemesi (3)

***Kemik erozyonlar:***

0: Düzenli kemik yüzeyi

1: Birbirine dik 2 plandan bir tanesinde görülen kemik yüzeylerindeki düzensizlik

2: Birbirine dik 2 planda birden görülen kemik yüzeylerindeki düzensizlik

3: Yoğun kemik yıkımına neden olan kemik defekt

***Power Doppler:***

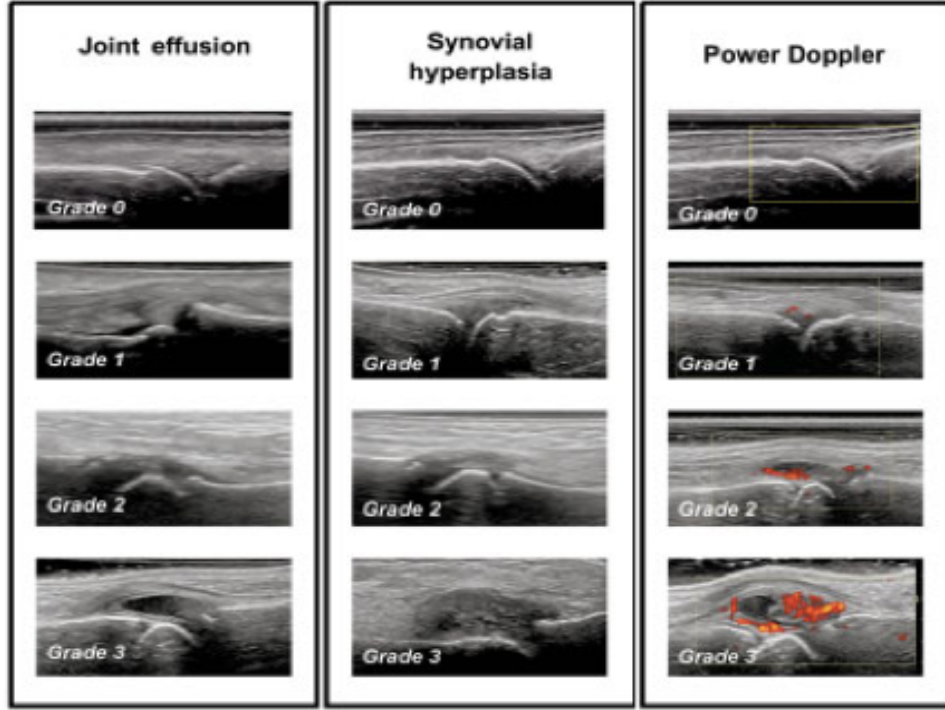
0: Sinoviyal akım yok

1: Tekli (birleşmeyen) damar sinyalleri

2: Sinoviyal alanın %50'sinden azında birbirleriyle birleşen sinyaller

3: Sinoviyal alanın %50'inden fazla alanda PD sinyal varlığı (Şekil 2)





**Şekil-2:** Eklem efüzyonu, sinoviyal hipertrofi ve power doppler bulgularının semi-kantitatif evrelemesi (131)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Protokolü

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Romatoloji polikliniğine Aralık 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında başvuran ve 1987 Amerikan Romatizma Birliği ve 2010 ACR kriterlerine göre romatoid artrit tanısı konulmuş ve en az 3 aydır ilaç tedavisi almakta olan 62 hasta alındı. Çalışma için Uludağ Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alındı (Onay tarihi ve Karar no: 19/12/2013: 2013-19/12). Tüm hastalara çalışmaya alınmadan önce çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında sözlü bilgi verildikten sonra katılmayı kabul edenlere “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” okutularak yazılı onamları alındı. Araştırma süresince “Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi” ve “İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu” kurallarına uygundu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri :

1. 18 yaşından büyük olmak,
2. 1987 ARA ve 2010 ACR kriterlerine göre Romatoid Artrit sınıflandırma kriterlerini sağlamış olmak,
3. En az 3 aydır romatoid artrit için ilaç tedavisi alıyor olmak,
4. US ile değerlendirilen eklem ile ilgili major cerrahi geçirmemiş olmak,

Çalışmadan dışlama kriterleri :

1. Romatoid artrit dışında ek romatizmal hastalığa sahip olmak
2. Son 3 ay içinde görüntülenecek eklemlerden herhangi birine eklem içi steroid enjeksiyonu uygulanmış olması

**3.2. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme** Hastaların klinik değerlendirmeleri ultrason bulgularına kör olan bir hekim tarafından yapıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi gibi demografik verileri ile ekstra-artikuler tutulum ve oto antikör (RF, anti-CCP) varlığı, sabah tutukluğu süresi, romatoid artrit tedavisi için almakta oldukları ilaçlar ve değerlendirmeden önceki son hafta içinde bakılan sedimentasyon ve CRP değerleri kaydedildi.

Klinik muayenede hastaların 28 eklemindeki (her iki omuz, dirsek, elbileği, MKP ve proksimal interfalangeal eklemleri, diz) şişlik ve hassasiyet varlığı kaydedildi. Hastaların hastalık aktivitesi global değerlendirme skoru, VAS ile (0-100mm) belirlendi. Hastalık aktivitesi; klinik hastalık aktivite indeksi, sadeleştirilmiş hastalık aktivite indeksi ile 28 eklem hastalık aktivite skoru (DAS28) ile değerlendirildi. Hastalara ayrıca HAQ uygulandı.

DAS28; şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, hastanın hastalık aktivitesi global değerlendirmesi ve ESH veya CRP değerleri ile online hesaplama programı (<http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html-DAS28>) kullanılarak (DAS28-CRP, DAS28-ESH olarak ayrı ayrı) hesaplandı.

SDAI, şiş ve hassas eklem sayıları (DAS 28'deki 28 eklem) ile hasta ve hekim global değerlendirmesi ve CRP'nin aritmetik toplamı ile elde edildi. CDAI ise şiş ve hassas eklem sayısı, hasta ve hekimin global değerlendirmesinin toplamı ile elde edildi.

### **3.3. Ultrasonografik Değerlendirme**

Ultrasonografik değerlendirme hastaların klinik ve laboratuvar bulgularına kör olan tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Hastaların klinik muayene ve değerlendirmelerinin ardından aynı gün içinde 12 eklem (her iki dirsek, el bileği, 2. ve 3. metakarpofalangeal eklemler, diz ve ayak bilekleri) gri-skala ve power doppler ultrason değerlendirmesi, 6-18 MHz multi frekans lineer probu MyLab60 (Esaote, Genova, İtalya) ultrason cihazı ile gerçekleştirildi. 744 eklemin multiplanar gri skala (B-Mode) ve PD imajları elde edildi.

Power doppler pulse repetition frekansı 750 Hz olarak ayarlandı. Doppler renk gain ayarı kemik korteks altındaki artefaktlar kayboluncaya kadar azaltıldı.

US değerlendirmesinde Naredo ve ark.ı tarafından tanımlanan basitleştirilmiş 12-eklem skorlama yöntemi temel alındı ve 12 eklemden oluşan 24 sinoviyal alan; dirseğin ön ve arka resesleri, el bileği dorsal karpal resesi, 2. ve 3. MKP dorsal ve palmar tarafı, dizin suprapatellar ve lateral parapatellar resesi, ayak bileğinin anterior tibiotalar resesi ile medial ve lateral tendon kılıfları değerlendirildi (48).

Her bir eklem için sinovial hipertrofi, efüzyon, eklem erozyonu ve power Doppler sinyal varlığı OMERACT tanımlarına göre değerlendirildi. Sinoviyal efüzyon; yer değiştirebilen veya komprese edilebilen, PD sinyali izlenmeyen anormal hipo veya anekoik intraartikuler materyal olarak tanımlandı. Sinoviyal hipertrofi ise; yer değiştirmeyen ve zayıf olarak komprese olabilen, PD sinyali ile birlikte veya PD sinyali olmadan izlenebilen anormal hipoekoik intra-artiküler doku şeklinde tanımlandı (115).

Sinoviyal hipertrofi ve efüzyon Szkudlarek'in semi-kantitatif derecelendirme metoduna göre 0-3 arasında derecelendirildi (0: yok, 1: hafif-kemik yüzeyleri aşmayan minimal efüzyon/sinoviyal hipertrofi, 2: orta-kemik yüzeyleri aşan ancak diafizlere ulaşmayan efüzyon/sinoviyal hipertrofi, 3: belirgin-kemik yüzeylere ilerleyen ve en az bir diafize uzanan efüzyon/sinoviyal hipertrofi). İntraartikuler PD sinyali de 0-3 arasında derecelendirildi (0: sinoviyal akım yok; 1: hafif, 3 ve daha az izole sinyal; 2: orta, 3'ten fazla izole sinyal veya sinoviyal alanın yarısından azında birleşen sinyaller; 3: belirgin, sinoviyal alanın yarısından fazlasında PD sinyal varlığı) (11).

Her bir eklem için herhangi bir sinoviyal alanında efüzyon, sinoviyal hipertrofi veya PD için saptanan en yüksek skor (0 ile 3 arasında değişen), o eklem için sinoviyal efüzyon/proliferasyon ve power doppler skoru olarak kabul edildi. 12 eklem için 0-36 arasında bulunan US-sinoviyal efüzyon skoru (US-SE), US-sinoviyal proliferasyon skoru (US-SP) ve US-power doppler skoru (US-PD) elde edildi. 12 eklemdeki efüzyon, sinoviyal proliferasyon ve PD US skorlarının toplamını içeren (0 ile 108 arasında değişen) total US skoru (US-Total) hesaplandı. Her hasta için sinoviyal efüzyonlu eklem sayısı (SE-ES), sinoviyal proliferasyonlu eklem sayısı (SP-ES) ve PD sinyali bulunan eklem sayısı (PD-ES) belirlendi. 1.derece ve üzerinde gri skala ve/veya PD US sinyali patolojik sinovit varlığı olarak kabul edildi.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 22.0 (Chicago, IL, USA) software programı ile gerçekleştirildi. Yaş, hastalık süresi, DAS28, SDAI, CDAI gibi kantitatif değişkenler tanımlayıcı istatistik (ortalama, standart sapma, maksimum-minimum değerler) olarak verildi. Değişkenlerin normal

dağılımının değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Hastalık aktivite skorları ve US parametreleri arasındaki bağıntı analizinde dağılımın normal olduğu parametreler için Pearson ve normal olmayan dağılım ve ordinal değişkenler içeren parametreler için ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Bağıntı katsayısı (r); 0-0,25: ilişki yok veya çok zayıf; 0,25-0,50: zayıf-orta derecede ilişki; 0,50-0,75: iyi derecede ilişki; 0,75-1,00: çok iyi derecede ilişki olarak değerlendirildi.

Klinik muayene ve US bulguları arasındaki uyumu test etmek için ise Cohen'in kappa ( $\kappa$ ) istatistiği kullanıldı. Ayak bilekleri dışındaki 10 eklemde US parametreleri (gri skala-efüzyon ve/veya sinoviyal hipertrofi varlığı, grade 1 ve üzerinde power doppler sinyali-PD-US $\geq$ 1 ve grade 2 ve üzerinde power doppler sinyali-PD-US $\geq$ 2) değerlendirildi. Ve bu 10 eklemde klinik muayene bulgularının (şiş, hassas, hem şiş hem hassas olarak) uyumu değerlendirildi. Kappa katsayısı şu şekilde değerlendirildi:  $\kappa < 0$  uyum yok; 0-0,20 çok zayıf uyum; 0,21-0,40 zayıf uyum; 0,41-0,60 orta derece uyum; 0,61-0,80 güçlü uyum ve 0,81-1,00 çok güçlü uyum. Analizlerde p değerinin 0,05'ten küçük olması ( $p < 0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların %91,9'u (n=57) kadın, %8,1'i (n=5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 51,82 ( $\pm 11,71$ ) idi. Hastaların demografik özellikleri aşağıda sunulmaktadır (Tablo-1). Ortalama hastalık süresi 117,94 ( $\pm 99,96$ ) aydı. Ortalama sabah tutukluğu süresi 49,68 ( $\pm 109,09$ ) dakikaydı. Ekstra-artikuler tutulum (sekonder Sjögren, pulmoner nodül, interstisyel akciğer hastalığı, plevral efüzyon vb.) hastaların %9,7'sinde (n=6) mevcuttu. Ortalama şiş eklem sayısı 2,15 ( $\pm 2,73$ ), hassas eklem sayısı ise 5,65 ( $\pm 6,69$ ) idi.

Hastaların % 29'unda RF negatif, % 25,8'inde düşük titrede pozitif ve %45,2'sinde ise yüksek titrede (normal değer üst limitinin 3 katından fazla) pozitif. Anti-CCP hastaların %38,7'sinde negatif, %12,9'unda düşük titrede ve %48,4'ünde yüksek titrede (normal değer üst limitinin 3 katından fazla) pozitif. Hastaların %74,2'sinde en az bir oto-antikör (RF veya anti-CCP) pozitif. Ortalama sedimentasyon değeri 22,13 ( $\pm 13,65$ ) mm/saat, ortalama CRP değeri ise 0,95 ( $\pm 1,00$ ) mg/dl idi.

Ortalama DAS28-CRP skoru 3,71 ( $\pm 1,24$ ) ve DAS28-ESH skoru ise 4,04 ( $\pm 1,41$ ) olarak hesaplandı. SDAI ortalama değeri 17,29 ( $\pm 11,53$ ), CDAI 16,11 ( $\pm 11,30$ ) idi. SDAI skorlarına göre hastaların %9,7'si (n=6) remisyonda ve %27,4'ü (n=17) düşük hastalık aktivitesine, %45,2'si (n=28) orta hastalık aktivitesine ve %17,7'si (n=11) yüksek hastalık aktivitesine sahipti. CDAI skorlarına göre ise hastaların %9,7'si (n=6) remisyonda, %27,4'ü (n=17) düşük hastalık aktivitesine, %37,1'si (n=23) orta hastalık aktivitesine ve %25,8'i (n=16) yüksek hastalık aktivitesine sahipti. DAS28-CRP'ye göre %14,5'i (n=9) remisyonda, %24,2'si (n=15) düşük hastalık aktivitesine, %48,4'ü (n=30) orta hastalık aktivitesine ve %12,9'u (n=8) yüksek hastalık aktivitesine sahipken, DAS28-ESH'ye göre ise %17,7'si (n=11) remisyonda, %9,7'si (n=6) düşük hastalık aktivitesi, %50'si (n=31) orta hastalık aktivitesi ve %22,6'sı (n=14) yüksek hastalık aktivitesine sahipti.

Ortalama doktor global hastalık değerlendirme (DGHD) skoru 4,20 ( $\pm 2,12$ ), ortalama hasta global hastalık değerlendirme (HGHD) skoru ise 4,48 ( $\pm 2,48$ ), ortalama HAQ skoru ise 0,63 ( $\pm 0,52$ ) idi.

**Tablo-1:** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD	(Min-Maks)
Yaş (yıl)	51,82 $\pm$ 11,71	(24-77)
Hastalık süresi (ay)	117,94 $\pm$ 99,96	(5-408)
ESH (mm/saat)	22,13 $\pm$ 13,65	(2-59)
CRP (mg/dl)	0,95 $\pm$ 1,00	(0,3-5,2)
Şiş eklem sayısı (28 eklem)	2,15 $\pm$ 2,73	(0-14)
Hassas eklem sayısı (28 eklem)	5,65 $\pm$ 6,69	(0-27)
HAQ	0,63 $\pm$ 0,52	(0-20)
Sabah tutukluğu (dakika)	49, 68 $\pm$ 109,09	(0-480)
Hastanın global hastalık değerlendirmesi	4,48 $\pm$ 2,48	(0-9)
Doktorun global hastalık değerlendirmesi	4,2 $\pm$ 2,12	(0-8)
DAS28-ESH	4,04 $\pm$ 1,41	(0,97-7,25)
DAS28-CRP	3,71 $\pm$ 1,24	(1,46-6,59)
SDAI	17,29 $\pm$ 11,53	(0,3-47,3)
CDAI	16,11 $\pm$ 11,30	(0-47)
Ortalama US süresi	24,8 $\pm$ 4,8	

ESH, eritrosit sedimentasyon hızı;  
CRP, C-Reaktif protein;  
HAQ, Sağlık değerlendirme anketi (Health assesment questionnaire);  
DAS28, 28 eklem hastalık aktivite skoru (disease activity score),  
SDAI, basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (simplified disease activity index);  
CDAI, klinik hastalık aktivite indeksi (clinical disease activity index)

60 hasta en az bir hastalık modifiye edici ajan (sentetik/biyolojik DMARD) kullanmakta idi. 1 hasta yalnız steroid olmayan anti-inflamatuar, 1 hasta ise yalnız prednizolon kullanıyordu. Yalnız sentetik DMARD (monoterapi veya kombine olarak) kullanan hasta sayısı 43 (n=14 tekli DMARD, n=19 2'li DMARD, n=10 3'lü DMARD), biyolojik ajanlarla beraber sentetik DMARD kullanan hasta sayısı 15 idi. 2 hasta ise monoterapi olarak biyolojik ajan kullanmakta olup toplam biyolojik ajan kullanan hasta sayısı 17 idi. Hastaların 20 tanesi steroid olmayan anti-inflamatuar, 36 tanesi ise steroid kullanmaktaydı. Ortalama steroid dozu 3,3 ( $\pm$ 3,7) mg/gündü.

Doktorun global hastalık değerlendirmesi ile şiş ( $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ) ve duyarlı ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ) eklem sayısı arasında iyi derecede korelasyon mevcuttu. Doktorun global hastalık değerlendirmesi ile efüzyonlu eklem sayısı ve efüzyon US skoru dışındaki tüm US parametreleri ile arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo-2).

Hastanın global hasta hastalık değerlendirmesi ile şiş eklem sayısı arasında zayıf korelasyon ( $r=0,34$ ,  $p<0,01$ ) saptanırken, hassas eklem sayısı arasında ise iyi derecede korelasyon mevcuttu ( $r=0,50$ ,  $p<0,01$ ). Hastanın global hastalık değerlendirmesi ile hiçbir US parametresi arasında ise korelasyon saptanmadı (Tablo-2).

HAQ ile hassas eklem sayısı arasında iyi derecede korelasyon mevcutken ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ) şiş eklem sayısı arasında ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ) zayıf korelasyon mevcuttu. HAQ ile US parametreleri arasında ise ilişki gözlenmedi (Tablo-2).

ESH ile hassas ve şiş eklem arasında zayıf korelasyon mevcutken CRP ile aralarında korelasyon saptanmadı. CRP ile PD US bulguları arasında ve erozyonlu eklem sayıları arasında anlamlı ilişki saptanmazken diğer US parametreleri ile arasında zayıf ilişki mevcuttu. ESH ile tüm US parametreleri arasında ise anlamlı korelasyon mevcuttu (Tablo-2). En az 2 ve üzerindeki PD US skorlarının ESH ve CRP ile korelasyonunun, en az 1 ve üzerindeki PD US skorlarına göre daha anlamlı olduğu gözlemlendi.



**Tablo-2:** Klinik, laboratuvar ve ultrasonografik değişkenlerin korelasyonu

	<b>ESH</b>	<b>CRP</b>	<b>HGHD</b>	<b>DGHD</b>	<b>HAQ</b>
<b>ŞES</b>	0,27 <sup>†</sup>	0,11	0,34 <sup>*</sup>	0,59 <sup>*</sup>	0,28 <sup>†</sup>
<b>HES</b>	0,26 <sup>†</sup>	0,16	0,50 <sup>*</sup>	0,68 <sup>*</sup>	0,56 <sup>*</sup>
<b>US-SE</b>	0,44 <sup>*</sup>	0,46 <sup>*</sup>	0,18	0,22	0,11
<b>US-SP</b>	0,38 <sup>*</sup>	0,38 <sup>*</sup>	0,23	0,34 <sup>*</sup>	0,13
<b>PDUS</b>	0,30 <sup>†</sup>	0,20	0,16	0,29 <sup>†</sup>	0,20
<b>PD-ES</b>	0,26 <sup>†</sup>	0,15	0,17	0,29 <sup>†</sup>	0,24
<b>SP-ES</b>	0,27 <sup>†</sup>	0,36 <sup>*</sup>	0,21	0,31 <sup>†</sup>	0,17
<b>SE-ES</b>	0,39 <sup>*</sup>	0,44 <sup>*</sup>	0,19	0,21	0,13
<b>Sinovit</b>	0,29 <sup>†</sup>	0,27 <sup>*</sup>	0,18	0,28 <sup>†</sup>	0,19
<b>US-Total</b>	0,38 <sup>*</sup>	0,35 <sup>*</sup>	0,17	0,30 <sup>†</sup>	0,16
<b>Erozyon-ES</b>	0,26 <sup>†</sup>	0,04	0,24	0,44 <sup>*</sup>	0,16
<b>PD≥2</b>	0,31 <sup>†</sup>	0,32 <sup>†</sup>	0,18	0,31 <sup>†</sup>	0,18

\*p<0.01; † p<0.05

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

CRP: C-reaktif protein

HGHD: Hastanın hastalığı global değerlendirmesi

DGHD: Hekimin hastalığı global değerlendirmesi

HAQ: Sağlık değerlendirme anketi

ŞES: Şiş eklem sayısı

HES: Hassas eklem sayısı

US-SE: Sinoviyal efüzyon US skoru

US-SP: Sinoviyal proliferasyon US skoru

PDUS: Power doppler ultrason skoru

PD-ES: Power dopplerli eklem sayısı

SP-ES: Sinoviyal proliferasyonlu eklem sayısı

SE-ES: Sinoviyal efüzyonlu eklem sayısı

US-Total: Total US skoru

PD≥2: En az 2.derece PD sinyal varlığı

Şiş eklem sayısı ile efüzyonlu eklem sayısı ve efüzyon US skoru arasında anlamlı ilişki gözlenmezken, diğer parametrelerle arasında orta derecede ilişki izlendi. Erozyonlu eklem sayısı ile şiş eklem sayısı arasında ise iyi derecede ( $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ) korelasyon mevcuttu.

Hassas eklem sayısı ile erozyonlu eklem sayısı arasında zayıf ilişki saptanmış olup bunun dışındaki US parametreleri arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

Şiş eklem ve hassas eklem sayıları arasında korelasyon yoktu ( $p>0,05$ ). Hastalık süresi ile yalnız erozyonlu eklem sayısı arasında orta derece korelasyon ( $r=0,45$ ,  $p<0,01$ ) mevcutken, diğer US parametrelerinin hiçbiri ile hastalık süresi arasında korelasyon yoktu. Sabah tutukluğu süresi ile US parametreleri arasında da anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Şiş ve hassas eklem sayıları, hastalık ve sabah tutukluğu süresi ile ultrasonografik değişkenlerin korelasyonu Tablo-3'te gösterilmiştir.

**Tablo-3:** Şiş ve hassas eklem sayıları, hastalık ve sabah tutukluğu süresi ile ultrasonografik değişkenlerin korelasyonu

	<b>ŞES</b>	<b>HES</b>	<b>Hastalık Süresi</b>	<b>ST süresi</b>
<b>US-SE</b>	0,21	0,01	-0,02	0,11
<b>US-SP</b>	0,39*	0,06	0,11	0,15
<b>PDUS</b>	0,32 <sup>†</sup>	0,04	0,11	0,13
<b>PD-ES</b>	0,30 <sup>†</sup>	0,05	0,10	0,13
<b>SP-ES</b>	0,37*	0,04	0,03	0,12
<b>SE-ES</b>	0,19	0,06	-0,04	0,13
<b>Sinovit</b>	0,34*	0,01	0,08	0,96
<b>US-Total</b>	0,34*	0,05	0,06	0,13
<b>Erozyon-ES</b>	0,59*	0,32 <sup>†</sup>	0,45*	0,05
<b>PD≥2</b>	0,29 <sup>†</sup>	0,05	0,14	0,21

\*p<0.01; † p<0.05

ŞES: Şiş eklem sayısı

HES: Hassas eklem sayısı

ST: Sabah tutukluğu

US-SE: Sinoviyal efüzyon US skoru

US-SP: Sinoviyal proliferasyon US skoru

PDUS: Power doppler ultrason skoru

PD-ES: Power dopplerli eklem sayısı

SP-ES: Sinoviyal proliferasyonlu eklem sayısı

SE-ES: Sinoviyal efüzyonlu eklem sayısı

US-Total: Total US skoru

PD≥2: En az 2.derece PD sinyal varlığı

CDAI ile erozyonlu eklem sayısı dışındaki ultrason parametreleri ile aralarında korelasyon saptanmamıştır. Erozyonlu eklem sayısı ile DAS28-ESH (r= 0,41, p<0,01), DAS28-CRP (r= 0,42, p<0,01), CDAI (r= 0,49,

p0<0,01) ve SDAI (r= 0,46, p<0,01) arasında orta derecede anlamlı korelasyon saptandı. Sinoviyal proliferasyonlu eklem sayısı, sinoviyal proliferasyon US skoru, sinoviyal eklem sayısı, total US skoru ve PD'li eklem sayısı ile DAS28-CRP, DAS28-ESH ve SDAI skorları arasında ise zayıf korelasyon mevcuttu. Sinoviyal efüzyon US skoru ve sinoviyal efüzyonlu eklem sayısı ile klinik aktivite skorları arasında ise korelasyon saptanmadı (Tablo-4).

**Tablo-4:** Hastalık aktivite skorları ve ultrasonografik değişkenlerin korelasyonu

	DAS28-CRP	DAS28-ESR	SDAI	CDAI
<b>US-SE</b>	0,21	0,25 <sup>†</sup>	0,20	0,14
<b>US-SP</b>	0,28 <sup>†</sup>	0,29 <sup>†</sup>	0,28 <sup>†</sup>	0,24
<b>PDUS</b>	0,23	0,23	0,25 <sup>†</sup>	0,18
<b>PD-ES</b>	0,24	0,24	0,27 <sup>†</sup>	0,20
<b>SP-ES</b>	0,28 <sup>†</sup>	0,25 <sup>†</sup>	0,26 <sup>†</sup>	0,21
<b>SE-ES</b>	0,22	0,24	0,20	0,16
<b>Sinovit</b>	0,31 <sup>†</sup>	0,30 <sup>†</sup>	0,25 <sup>†</sup>	0,19
<b>US-Total</b>	0,26 <sup>†</sup>	0,27 <sup>†</sup>	0,26 <sup>†</sup>	0,20
<b>Erozyon-ES</b>	0,42 <sup>*</sup>	0,41 <sup>*</sup>	0,46 <sup>*</sup>	0,49 <sup>*</sup>
<b>PD≥2</b>	0,24	0,23	0,26 <sup>†</sup>	0,18

\*p<0.01; † p<0.05

DAS28: 28 eklem hastalık aktivite skoru

SDAI: sadeleştirilmiş hastalık aktivite indeksi

CDAI: klinik hastalık aktivite indeksi

US-SE: Sinoviyal efüzyon US skoru

US-SP: Sinoviyal proliferasyon US skoru

PDUS: Power doppler ultrason skoru

PD-ES: Power dopplerli eklem sayısı

SP-ES: Sinoviyal proliferasyonlu eklem sayısı

SE-ES: Sinoviyal efüzyonlu eklem sayısı

US-Total: Total US skoru

PD≥2: En az 2.derece PD sinyal varlığı

Klinik eklem muayenesi ile US bulgularının korelasyonu genel olarak zayıf bulundu (Tablo-5). Yalnız şiş eklemler ile B-mode (%77,9,  $\kappa=0,29$ ) ve PD-US (PD $\geq$ 2 değerlendirildiğinde) (%84,8,  $\kappa=0,31$ ) arasında zayıf derecede olmakla beraber anlamlı korelasyon mevcut iken hassas eklem ile US bulguları arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo-5).

Eklemlerin klinik muayenesi ile US uyumu eklem bazında ayrı ayrı değerlendirildiğinde (Tablo-6); dirsekte klinik muayene ile B-mode ve PD-US ile korelasyon saptanmadı. El bileğinde B-mode ve PD $\geq$ 2 ile hassas ve şiş eklemler arasında anlamlı korelasyon (zayıf derece) mevcutken, PD-US $\geq$ 1 ile aralarında anlamlı korelasyon yoktu. 2. MKP'de şiş ve hem hassas hem şiş eklem ile B-mode ( $\kappa =0,37$ ,  $\kappa =0,28$ , sırasıyla) zayıf ve PD-US $\geq$ 1 ( $\kappa =0,41$ ,  $\kappa =0,48$ ) ile orta derecede korelasyon ve PD $\geq$ 2 için ( $\kappa =0,56$ ;  $\kappa =0,84$ ) ile iyi/çok iyi derecede anlamlı korelasyon mevcuttu. 2. MKP'de eklem hassasiyeti ile ise yalnız PD US arasında zayıf korelasyon mevcuttu. 3. MKP'de ise şiş eklem ile B-mode ve PD-US arasında anlamlı korelasyon mevcutken hassas eklem ile US bulguları arasında yalnız PD-US $\geq$ 1 için korelasyon mevcuttu. Dizlerde ise B-mode ile yalnız eklem şişliği ile zayıf korelasyon saptanırken, PD-US ile şiş ve hassas ve şiş eklemler arasında orta derecede anlamlı korelasyon mevcuttu. Hassas eklem ile ise yalnız PD-US $\geq$ 1 arasında korelasyon saptandı. Klinik bulgular ile US arasında en fazla uyum 2. MKP ve dizlerde saptanmış olup el bileği ve 3. MKP korelasyonu ise zayıf olarak bulundu. Dirsekte ise klinik ile US arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo-6).

**Tablo-5:** Klinik muayenenin ultrasonografik bulgular ile uyumu

		Şiş		Hassas		Şiş ve hassas	
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
<b>Gri skala≥1</b>	<b>Yok</b>	437	20	348	109	445	12
	<b>Var</b>	117	46	113	50	141	22
	<b>%</b>	%77,9		%64,2		%75,3	
	<b>κ</b>	0,295		0,069		0,146	
<b>PD≥1</b>	<b>Yok</b>	401	21	337	85	413	9
	<b>Var</b>	153	45	124	74	173	25
	<b>%</b>	%71,9		%66,3		%70,6	
	<b>κ</b>	0,216		0,182		0,135	
<b>PD≥2</b>	<b>Yok</b>	495	35	411	119	515	15
	<b>Var</b>	59	31	50	40	71	19
	<b>%</b>	%84,8		%72,7		%86,1	
	<b>κ</b>	0,313		0,167		0,246	

κ: Kappa katsayısı  
%: Uyum yüzdesi  
Gri skala: En az grade 1 inoviyal efüzyon ve/veya sinoviyal proliferasyon varlığı  
PD≥1: En az grade 1 ve üzeri power doppler sinyal varlığı  
PD≥2: Grade 2 ve üzeri power doppler sinyal varlığı

**Tablo-6:** Eklemlerin ayrı ayrı gri skala ve power doppler varlığı ile korelasyonu (k değerleri)

		Gri skala	PD $\geq$ 1	PD $\geq$ 2
Dirsek	Hassas	0,068	0,100	0,125
	Şiş	0,154	0,036	-0,016
	Hassas ve şiş	-	-	-
El Bileği	Hassas	0,270	0,051	0,223
	Şiş	0,270	0,049	0,208
	Hassas ve şiş	0,154	0,035	0,148
2.MKP	Hassas	0,106	0,241	0,247
	Şiş	0,375	0,415	0,568
	Hassas ve şiş	0,282	0,481	0,849
3.MKP	Hassas	0,028	0,219	0,012
	Şiş	0,227	0,243	0,349
	Hassas ve şiş	0,017	0,079	0,152
Diz	Hassas	0,038	0,270	0,129
	Şiş	0,232	0,524	0,427
	Hassas ve şiş	0,101	0,337	0,307
<p>MKP, Metakarpofalangeal eklem,  PD<math>\geq</math>1: En az grade 1 ve üzeri power doppler sinyal varlığı  PD<math>\geq</math>2: Grade 2 ve üzeri power doppler sinyal varlığı</p>				

## 5. TARTIŞMA

RA'da hastalık aktivitesinin doğru değerlendirilmesi hastaların takibi ve tedavisinin şekillendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesi geleneksel olarak, klinik eklem muayenesinin ve hastalık belirteçlerinin yanısıra, hastanın hastalık aktivitesi global değerlendirmesi gibi subjektif bir değerlendirmenin de dahil olduğu SDAI, CDAI, DAS 28 gibi birleşik klinik aktivite indeksleri ile değerlendirilmektedir. Tedavi kararları da yine bu indekslere dayanılarak verilmektedir (6,132,133). Ancak bu değerlendirme indekslerinin patolojinin olduğu primer bölgedeki inflamasyonu direkt olarak ölçmemesi (13) ve kısmen subjektif doğası nedeniyle hastalığın gerçek aktivitesi hakkında yanıltıcı etkiye sebep olabilmektedir (134).

RA'lı hastalarda kas-iskelet sistemi US'u sinovitin saptanmasındaki güvenilirlik ve duyarlılığı nedeniyle günümüz romatoloji pratiğinde hem tanıda hem de takipte sıklıkla kullanılmaktadır (40,44,45). US kullanılarak hastalık aktivitesinin doğru saptanması ve bu sayede RA'nın daha iyi ve sıkı kontrolünün sağlanması hedeflenmektedir (135).

Biz de bu çalışmada RA'lı hastalarda hastalık aktivite indeksleri, hastalık belirteçleri ve klinik eklem muayenesi ile US bulguları arasındaki korelasyonu değerlendirmeyi ve farklı eklemlerin korelasyon derecesini belirlemeyi amaçladık.

US, eklem inflamasyonunun sensitif ölçümünü sağlayarak erken tanı ve tedavi için fırsat penceresinin yakalanmasına ve daha iyi prognoza katkıda bulunabilir (13,15). US değerlendirmesinin, bir yıl içinde MTX tedavisi gerektiren hastaların belirlenmesinde 2010 ACR/EULAR RA kriterlerinin doğruluğunu arttırabileceği öne sürülmüştür (136).

Szkudlarek ve ark. yaptıkları çalışmalarda, US'un RA'lı hastalarda küçük eklemlerin değerlendirilmesinde eklem erozyon ve sinovitin saptanması açısından MR ile karşılaştırılabilir duyarlılığa sahip olabileceğini belirtmişlerdir (137,138). Szkudlarek'in dinamik gadolinyumlu MR'ı, sinovit



varlığının saptanmasında referans metod olarak aldığı çalışmada, PD-US'un duyarlılığının %88,8, özgüllüğünün %97,9 olduğu ve PD-US'un RA'da eklemlerdeki sinovitin değerlendirilmesinde güvenilir bir metod olabileceği bildirilmiştir (44).

Artmış PD sinyallerinin varlığı aktif inflamasyonla ilişkili olarak artmış vaskülarizasyonu işaret eder ve gerçek sinoviti daha iyi temsil edebilir. PD US'un inflamasyonun derecesini belirlemede klinik eklem muayenesine göre daha fazla bilgi sağladığı bildirilmektedir (41). PD aktivitesi özellikle yerleşmiş RA'da aktif sinoviti kronik sinovitten ayırmada yararlı olabilmektedir. Walther ve ark., sinoviyal membran kalınlığı ile PD sinyali arasında güçlü korelasyon saptamışlar ve PD-US'un sinoviyal dokunun vaskülaritesinin kalitatif derecelendirilmesinde güvenilir bir metod olabileceğini bildirmişlerdir (139).

Gri skala görüntüleme ise daha çok sinoviyal hipertrofiyi saptamaktadır ve her zaman aktif inflamasyon varlığı ile ilişkili olmayabilir. Sinoviyal hipertrofi erken RA'da da görülebilmekle birlikte, yerleşmiş RA'da sinoviyal membranın geri dönüşümsüz kalınlaşmasını ve fibrozisini yansıtmaktadır. Bu sebeple sinovit varlığının saptanmasında US'un özgüllüğünü arttırmak için hem gri-skala hem de PD'in eş zamanlı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (13). Gri skala ve PD-US kullanılarak yapılan US'un sinovitin saptanmasında klinik eklem muayenesinden daha duyarlı olduğu ve RA'lı hastalarda inflamasyonu hastalık aktivite indekslerinden daha iyi yansıtabildiği ve aralarında zayıf korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (23,138).

Subklinik sinovit, fizik muayene ile belirlenemeyen ancak US veya MR ile ortaya konulabilen eklem inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (22). Klinik muayenede patoloji saptanamayan normal görünümlü eklemlerde bile sinoviyal hipertrofi ve artmış vaskülarite bulunabilir (4). Klinik indekslere göre remisyona kriterlerini karşıladığı halde çoğu RA hastasında görüntüleme yöntemleri ile subklinik sinovit varlığı saptanabilmektedir (13,18,21,40). Subklinik sinovitin, hastalık aktivitesi klinik olarak kontrol altında görünen hastalarda devam eden eroziv hasardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (4,140). Gözden kaçırılan devamlı subklinik inflamasyon,

bazı RA hastalarında düşük hastalık aktivitesine rağmen eklemlerdeki ilerleyici erozyon ve hasar oluşunu açıklayabilir (13).

Geng ve ark.nın, klinik olarak remisyona elde edilememiş RA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada, PD total skorunun şiş eklem, hassas eklem, sedimentasyon, CRP ve kompleks hastalık aktivite indeksleri ile korele olduğunu gözlemlemişlerdir. Subklinik sinoviti olan ve klinik olarak remisyondaki hastalarda ise korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir (23). Bu çalışmanın sonuçlarıyla benzer olarak yapılan Ramirez ve ark.nın çalışmasında da DAS28-ESH'ye göre remisyonda olan 55 RA hastasından 25'inde (%45,4) PD ultrasonla aktif sinovit saptanmıştır. Sinoviti olan hastalarda serum anjiogenik belirteçlerin (angiopoietin-2, VEGF-D, stromal hücre derive faktör-1, matriks metalloproteinaz-2 ve fibroblast büyüme faktör) serum seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak pro-inflamatuvar sitokinlerde fark saptanmadığı gözlenmiştir. Bu veriler ışığında klinik ve subklinik sinovitlerde farklı mekanizmaların etkilendiğini ve artmış anjiogenik yanıtların subklinik sinovitin nedeni olabileceğini öne sürmüşlerdir (14).

Brown, Kawashiri, Geng, Gandjbakhch ve Foltz'un çalışmaları, özellikle PD ile ortaya konan subklinik sinovit varlığının yalnızca gelecekte olan kemik erozyonlarının ve gelecekteki radyografik ilerlemenin değil aynı zamanda izlem sürecinde gözlenen klinik alevlenmelerin de öngörülmesinde yararlı olabileceğini göstermektedir (13,18,21-24). Brown ve ark.nın yaptığı çalışmada, bazı hastalarda klinik muayenesi normal olmasına rağmen MKP eklemlerinde yüksek PD-US aktivitesi saptanmıştır. Bu hastalarda 12 aylık takip süresi sonunda, başlangıçtaki PD-US aktivitesi ne kadar yüksekse, eklemlerdeki yapısal hasarın da o kadar fazla ilerlediğini gözlemişlerdir. Artmış PD sinyali olan eklemlerdeki kötüleşmenin Odd's (tahmini olasılık) oranının 12 kat yüksek olduğu gözlenmiştir (18).

US'un aktif sinovitin değerlendirilmesinin yanısıra kemik erozyonların da saptanmasındaki duyarlılığı gösterilmiştir (44). Radyografiye göre non-eroziv olarak belirlenen hastaların neredeyse yarısında US ile erozyon olduğu saptanabilmektedir. Özellikle hafif kemik değişikliklerinin

gösterilmesinde MR'dan daha duyarlı olduğu ve US'un kemik erozyonların saptanmasında radyografi ve MR'a göre avantajının 2 yıldan daha kısa süreli, erken hastalığı olanlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir (44,142,143). Konvansiyonel radyografiler aktif artrit ortaya konulmasında düşük sensitiviteye sahiptir ve kemiklerde meydana gelen yapısal değişiklikler genellikle hastalığın ileri dönemlerinde gözlenebilmektedir. Radyografiler ile erken dönemde hastalık aktivitesi ve yapısal hasarın varlığı hakkında yeterli bilgi sağlanamamaktadır (144).

US, büyük oranda operatöre bağımlı bir görüntüleme yöntemi olduğundan güvenilirlik ve tekrarlanabilirliği sorgulanmakta ve kullanımı bazı eleştirilere hedef olmaktadır (36). Marhadour ve ark.ı, gri skala ve PD US'un intra ve interobserver tekrarlanabilirliği iyi olmakla beraber sonuçların operatörün ultrason tecrübesiyle doğru orantılı olduğunu belirtmişlerdir (145). Bu sebeple US çalışmalarında ortak bir dil kullanımını sağlamak ve güvenilirliği arttırmak üzere OMERACT grubu, farklı eklemlerde sinoviyal hipertofi, efüzyon, erozyon ve PD aktivitesi gibi US anormalliklerinin tanımını geliştirmiştir (115). Bu tanımlara göre; sinoviyal efüzyon; yer değiştirebilen veya komprese edilebilen, PD sinyali izlenmeyen anormal hipo veya anekoik (US dalgasını yansıtmayan) intraartikuler materyal olarak, sinoviyal hipertrofi; yer değiştirmeyen ve zayıf olarak komprese olabilen, PD sinyali ile birlikte veya PD sinyali olmadan izlenebilen anormal hipoekoik intra-artiküler doku şeklinde ifade edilmektedir (115).

Kas-iskelet US'u, RA'li hastaların tanısında olduğu kadar takibinde de kullanılabilecek faydalı bir izlem metodu olabilir. Ancak RA'da inflamasyonun US ile ayrıntılı değerlendirilmesi oldukça zaman alıcıdır. Değerlendirilmesi gereken en az eklem sayısı hakkında bugün henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ayrıca hangi eklem ve sinoviyal alanların görüntülenmesi gerektiği ve kullanılması gereken skorlama sistemleri konusunda da görüş birliği sağlanamamıştır (38,48,51). Ulaşılabilen tüm eklemlerin değerlendirilmesi klinik pratikte çok uzun zaman alabileceğinden uygulanması zordur. Örneğin Hammer ve ark., 78 eklem ayrıntılı ultrason değerlendirmesinde, hastalık aktivitesinin klinik ve labaratuvar değişkenleri

ile ilişkili olduğunu ve biyolojik ajanlarla tedavideki değişikliklere yüksek derecede duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu çalışmada 78 eklem değerlendirilmesinde harcanan ortalama süre yaklaşık 70 dakika olup günlük pratikte kullanım için hem hasta hem de hekim açısından bakıldığında oldukça uzun bir zamandır (53). Daha hızlı ve uygulanabilir bir değerlendirmeyi sağlayabilmek için azaltılmış eklem US yöntemleri değerlendirilmiştir. Azaltılmış eklem skorlarının inflamasyonun ve hastalık aktivitesinin doğru olarak değerlendirilmesinde geçerli ve güvenilir yöntemler olabileceği gösterilmiştir (47,48,50,146).

Naredo ve ark., RA hastalarında eklem inflamasyonun değerlendirilmesinde sadeleştirilmiş 12-eklem US değerlendirmesinin 44-eklem US değerlendirmesi ile karşılaştırıldığında geçerli, güvenilir, değişikliğe duyarlı ve uygulanabilir bir metod olduğunu belirtmişlerdir (48). Sadeleştirilmiş 12 eklem PD-US değerlendirmesinin sinoviti olan hastaların %100'ünü ve PD sinyali olanların %91'ini belirleyebildiği gösterilmiştir. Çalışmalarında US değerlendirmesi için harcanan zamanı minimum 22 dakika olarak belirlemişlerdir. Sadeleştirilmiş 12-eklem yönteminin US değerlendirme süresini oldukça azaltmış olmasına rağmen yazarlar, US'un romatoloğun stetoskopu olarak kullanması için bu sürenin de uzun olabileceğini vurgulamışlardır (48). Biz de çalışmamızda uygulanabilirlik ve hastalar için tolerabilite açısından Naredo ve ark. tarafından tanımlanan, geçerli ve güvenilirliği test edilmiş 12 eklem sadeleştirilmiş US metodunu kullandık. Çalışmamızda her bir hastanın değerlendirilmesi için görüntüleme ve kayıt ile birlikte genel olarak 20 ile 30 dakika (ortalama:  $24,8 \pm 4,8$  dakika) arasında değişen zamanlarda tamamlandı ve değerlendirme süresi hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Ceponis ve ark.nın çalışmasında US ile klinik muayene arasındaki uyum değerlendirilmiş, PD sinyali ile eklem şişliği arasında orta derecede korelasyon saptanırken (82%,  $\kappa=0,44$ ), eklem hassasiyeti ile ise zayıf (%75,  $\kappa=0,24$ ) korelasyon olduğu belirtilmiştir (33). Bizim çalışmamızda ise klinik eklem muayenesi ile US bulgularının korelasyonu zayıf olarak bulundu (Tablo-5). Yanlız şiş eklemler ile gri skala (%77,9,  $\kappa=0,29$ ) ve PD-US

(PD $\geq$ grade 2 değerlendirildiğinde) (%84,8,  $\kappa=0,31$ ) arasında zayıf derecede korelasyon mevcuttu. Hassas eklem ile US bulguları arasında ise korelasyon saptanmamıştır (gri skala: %64,2,  $\kappa=0,069$ ; PD $\geq 2$ : %72,7,  $\kappa=0,167$ ) (Tablo-5). Hassas eklem varlığı ile US bulguları arasındaki uyumsuzluğun en önemli nedenlerinden biri klinik değerlendirmede hassas eklem olmamasına rağmen US'da PD sinyali saptanmış olması olabilir. Bu durum muayenede saptanamayan ancak eklemde devam eden inflamasyonun göstergesi olan subklinik sinovit varlığına işaret edebilir. Bir diğer nedeni de tam tersine hassas olarak belirtilen eklemlerde ise US'da bulgu saptanmamış olması olabilir. Bu durumun olası sebepleri; hassas eklem değerlendirmesinin subjektif olması ve tenosinovit gibi periartikuler yapılardan kaynaklı patolojilerin varlığında, RA aktivitesinden bağımsız olarak yüksek hassas eklem sayısı saptanması olabilir.

Bizim çalışmamızda, eklemlerin klinik muayenesi ile US uyumu eklem bazında ayrı ayrı değerlendirildiğinde; dirsekte klinik muayene ile B-mode ve PD-US arasında korelasyon saptanmadı ( $\kappa =0,154$ ,  $\kappa =-0,016$ ) (Tablo-6). El bileğinde B-mode ve PD $\geq 2$  ile hassas ve şiş eklemler arasında anlamlı korelasyon (zayıf derece) mevcuttu ( $\kappa =0,270$ ,  $\kappa =0,208$ ). İkinci MKP'de şiş ve hem hassas hem şiş eklem ile B-mode ( $\kappa =0,37$ ,  $\kappa =0,28$ , sırasıyla) ile zayıf derecede zayıf korelasyon mevcuttu. İkinci MKP'de PD-US $\geq 1$  ( $\kappa =0,41$ ,  $\kappa =0,48$ , sırasıyla) ile orta derecede ve PD $\geq 2$  için ( $\kappa =0,56$ ;  $\kappa =0,84$ ) ile iyi-çok iyi derecede anlamlı korelasyon mevcuttu (Tablo-6). Üçüncü MKP'de ise şiş eklem ile B-mode ve PD-US arasında zayıf korelasyon ( $\kappa =0,227$ ,  $\kappa =0,349$ ) mevcutken hassas eklem ile US bulguları arasında korelasyon izlenmedi ( $\kappa =0,028$ ,  $\kappa =0,012$ ) (Tablo-6). Szkudlarek ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise 2-5. MKP eklemleri PD US ile değerlendirilmiştir. Eklem şişliği ve hassasiyetinin klinik değerlendirmesi ile zayıf korelasyon saptanmış olup farklı MKP eklemleri arasında fark olup olmadığı ise belirtilmemiştir (138). Bizim çalışmamızda 2. MKP'deki US bulguları ile klinik eklem muayenesi arasındaki korelasyon 3. MKP'deki korelasyona göre daha güçlü bulundu (Tablo-6). Bizim çalışmamızda dizlerde, gri skala ile klinik bulgular arasında korelasyon saptanmamıştır. PD-US ile şiş ve hassas ve şiş

eklemler arasında ise anlamlı korelasyon mevcuttu ( $\kappa = 0,427$ ,  $\kappa = 0,307$ ) (Tablo-6). Hassas eklem bulguları ile ise yalnız PD-US $\geq 1$  arasında korelasyon saptandı ( $\kappa = 0,270$ ) (Tablo-6). Sonuç olarak bizim çalışmamızda klinik bulgular ile US arasında en fazla korelasyon 2. MKP ve dizlerde saptanmış olup el bileği ve 3. MKP'deki US ile korelasyon ise zayıf olarak bulundu. Dirsekte ise klinik ile US arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo-6). Bunun nedeni dirseğin klinik muayene ile efüzyon ve şişlik açısından değerlendirmenin diğer küçük eklemlere göre daha güç olması olabilir.

Çalışmamızda klinik hastalık aktivite skorları (CDAI hariç) ile US parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmakla beraber genel olarak korelasyon zayıftı (Tablo-4). CDAI ile US parametreleri arasında ise korelasyon saptanmadı. Hastalık aktivite skorlarında şiş ve hassas eklem sayıları skoru meydana getiren önemli parametrelerden olup, fazla sayıda şiş ve hassas eklem varlığında hastalık aktivitesi yüksek bulunmaktadır. Ancak özellikle uzun süreli ve yerleşmiş hastalığı bulunan hastalarda hastalık aktivitesinden ziyade uzun süreli inflamatuvar süreçlere bağlı olarak çok sayıda şiş ve hassas eklem bulunabilir. Eklemlerdeki şişlik ve duyarlılık; sinoviyal hipertrofi ve pannus dokusundan, eşlik eden dejeneratif patolojilerden veya periartikuler yapılardan da kaynaklanabileceğinden her zaman hastalık aktivitesini yansıtmayabilmektedir (147,148).

RA'lı hastalarda kullanılan hastalık aktivite skorlarından biri olan DAS28 skoru, klinik pratikte yaygın olarak biyolojik tedavilerin başlanması ve sürdürülmesi için kullanılmaktadır. Diğer ülkelere benzer şekilde Türkiye'de de sosyal sigorta kurumunca zorunluluk olarak kabul edilmektedir. DAS-28 skoru, 28 eklemdeki hassas eklem ve şiş eklem sayısı, hastanın global hastalık değerlendirmesi ve ESH veya CRP değerlerinin belirli katsayılarla çarpımı ile elde edilen kompleks bir formülle hesaplanmaktadır (149). DAS28 skoruna bakıldığında hassas eklem sayısının çarpıldığı katsayı, şiş eklem sayısının 2 katıdır. Hastalık aktivitesinin değerlendirmesinde klinik olarak hassas olan eklemlerin sayısına, şiş eklemlerin sayısından daha fazla ağırlık verilmektedir (4). Hassas eklem sayısının DAS28 total skoruna etkisinin şiş

eklemlerden daha fazla olması ve hassas eklemler ile US bulgularının korelasyonunun bulunmaması hastalık aktivite skorları ile US bulguları arasında gözlenen uyumsuzluğu açıklayabilir. Yine çalışmamızda DAS28 ve diğer klinik aktivite skorlarının parametrelerinden biri olan hastanın hastalığını global değerlendirme skoru ile de hiç bir US parametresi arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo-4). Romatizmal hastalıklara sıklıkla eşlik eden fibromyalji ve dejeneratif patolojiler yaygın ağrıya neden olabilmektedir. Ağrılar hastalar tarafından sıklıkla RA ile ilişkilendirilmekte ve aktivite skorlarının olduğundan daha yüksek hesaplanmasına neden olabilmektedir (150,151).

Kawashiri ve ark. tarafından yapılan, DAS28-CRP, DAS28-ESH, CDAI, SDAI, ve 2010 ACR/EULAR'a göre remisyon elde edilmiş olan 111 RA'lı hastanın ultarson ile değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların yalnızca 54'ünde (%48,6) PD ile remisyon olduğu saptanmıştır. Remisyonda olmayan, aktif RA'lı hastalarda PD total skorunun şiş ve hassas eklem sayısı, ESH, CRP ve kompleks aktivite indeksleri ile orta derecede korele olduğu ancak remisyonda olan ve subklinik sinoviti olduğu saptanan hastalarda ise bu parametrelerin hiçbirinde korelasyon saptanmadığı gözlenmiştir (23). Bizim çalışmamızda remisyonda olan hastaların sayısal olarak yeterli olmaması nedeniyle aktif ve remisyondaki hastaların US bulguları ile hastalık aktivite indeksleri ve diğer klinik parametrelerin korelasyonu hakkında ayrı ayrı değerlendirilme yapılamamıştır (DAS28-ESH'ya göre 11, CRP'ye göre 9, SDAI ve CDAI'ye göre ise 6 hasta remisyundaydı).

Dale ve ark.ı, RA'lı hastalarda DAS28 ve kas-iskelet US'a dayanarak hastalık aktivitelerini aylık olarak takip etmişler ve ilaç modifikasyon gereksinimini değerlendirmişlerdir. DAS28'e göre düşük hastalık aktivitesi olduğu belirlenen hastaların %25'inde, ve remisyonda olarak belirlenen hastaların %24'ünde US ile değerlendirmede aktif hastalık olduğu belirlenmiş ve bu hastalara ek DMARD tedavisi verilmiştir. DAS28'e göre orta hastalık aktivitesi saptanan hastaların ise %67'sinde US'da aktif hastalık saptanmamış ve gereksiz tedavi artışı önlenmiştir. Sonuç olarak hastalık aktivitesinin US ile takibinin yapıldığı hastalarda uzun süreli izlemde daha az

tedavi değişikliği gereksinimi olduğu ve hastalık aktivitesinin daha stabil seyrettiği gözlenmiştir (51).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz tüm klinik aktivite skorları ile erozyonlu eklem sayısı arasında orta derecede korelasyon bulunması yüksek hastalık aktivitesine sahip olan hastalarda eklem hasarının daha fazla olmasına ve yapısal hasarın progresif seyrine bağlanabilir.

Bu çalışmaya hastalık aktivite indekslerine göre farklı RA hastalık şiddetindeki hastaların dahil edilmesi çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Çalışmamızda, bazı hastalarda klinik olarak çok sayıda şiş ve hassas eklemi olmasına rağmen artmış vaskülarite ve aktif sinovit göstergesi olan PD aktivitesi saptayamadık. Hastalık aktivitesi klinik skorlara göre devam eden ancak US ile sinovitin saptanmadığı bu gibi hastalarda, remisyon veya düşük hastalık aktivitesine ulaşabilmek için tedavi arttırılmakta veya üst basamak tedavilere geçilmektedir. Ancak hastalık aktivitesi doğru değerlendirilmediğinde bu durum gereksiz tedaviye sebep olmaktadır. Klinik olarak normal şeklinde değerlendirilen ve semptom bildirilmeyen eklemlerde saptadığımız PD-US bulgularının varlığı da radyografik hasar ve klinik alevlenmelere neden olabileği bildirilen subklinik sinovit varlığını düşündürmektedir. Hastalık aktivite indeksleri ve klinik eklem muayenesinin US bulguları ile arasında zayıf korelasyon gözlenmesi klinik muayenenin tek başına her zaman hastalık aktivitesinin ve eklemlerin değerlendirmesinde yeterli olmayabileceği, US kullanımının değerlendirmeyi belirgin olarak iyileştirebileceği görüşünü desteklemektedir.

US, hastalık durumunu daha doğru değerlendirmek ve alevlenmeleri önleyebilmek için yeni bir araç olabilir ve remisyonun yeni tanımında kullanılabilir. Olanaklı ise US ile değerlendirmenin de rutin klinik pratik uygulamaların içinde yer alması öngörülmektedir (152).

Bu bulgular ışığında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinin daha iyi hale getirilebilmesi ve tedaviden daha iyi sonuç alınabilmesi için mevcut RA hastalık aktivite indeksleri ve remisyon kriterlerine US'un da dahil edilmesi yararlı olabilir. Bu amaçla değerlendirilmesi gereken en az eklem sayısının ve hangi eklemlerin görüntüleneceğinin belirlenmesi ve görüntüleme



yöntemlerinde standardizasyon sağlanması için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. Klinisyenlerin US konusunda deneyimlerinin artırılması gelecekte bu hedeflerin elde edilmesi açısından yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

- 1) Ohrndorf S, Backhaus M. Musculoskeletal ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 433–7.
- 2) Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine* 2010; 38 (4): 167–71.
- 3) Arend CF. Ultrasonography in rheumatoid arthritis: what rheumatologists should know. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53 (1): 88–100.
- 4) Rees JD, Pilcher J, Heron C, Kiely PDW. A comparison of clinical vs ultrasound determined synovitis in rheumatoid arthritis utilizing gray-scale, power Doppler and the intravenous microbubble contrast agent 'Sono-Vue'?. *Rheumatology* 2007; 46: 454–9.
- 5) Nemoto T, Ogasawara M, Matsuki Y, et al. Can routine clinical measures predict ultrasound-determined synovitis and remission in rheumatoid arthritis patients?. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: 54–60.
- 6) Gilek-Seibert K, Prescott K, Kazi S. Outcome assessments in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol* 2013; 15: 370-5.
- 7) Brown AK. Using ultrasonography to facilitate best practice in diagnosis and management of RA. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 698–706.
- 8) Mandl P, Balint P, Brault Y, et al. Clinical and ultrasound-based composite disease activity indices in rheumatoid arthritis: Results from a randomized, multicentre study. *Arthritis Care Res* 2012; 65: 879–87.
- 9) Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American college of rheumatology/European league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 573–86.
- 10) Ohrndorf S, Backhaus M. Advances in sonographic scoring of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (2): 69–75.
- 11) Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (4): 955–62.
- 12) Haavardsholm EA, Lie E, Lillegraven S. Should modern imaging be part of remission criteria in rheumatoid arthritis?. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 2012; 26: 767–85.
- 13) Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3761–73.
- 14) Dejaco C, Duftner C, Wipfler-Freißmuth E, Weiss H, Graninger WB, Schirmer M. Ultrasound-Defined Remission and Active Disease in Rheumatoid Arthritis: Association with Clinical and Serologic Parameters. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 761–7.
- 15) Abdelghani KB, Miladi S, Souabni L, et al. Role of ultrasound in assessing remission in rheumatoid arthritis. *Diagn Interv Imaging* 2015; 96(1): 3-10.

- 16) Mandl P, Kurucz P, Niedermayer D, Balint PV, Smolen JS. Contributions of ultrasound beyond clinical data in assessing inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis: current insights and future prospects. *Rheumatology* 2014; 53(12): 2136-42.
- 17) Xiao H, Liu M, Tan L, et al. Value of ultrasonography for diagnosis of synovitis associated with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum* 2014; 17(7):767-75.
- 18) Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (10): 2958–67.
- 19) Naredo E, Monteagudo I. Doppler techniques. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Supp 80): 12–9.
- 20) Gärtner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: Associations with clinical joint assessment during a state of remission. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2005–14.
- 21) Gandjbakhch F, Conaghan PG, Ejbjerg B, et al. Synovitis and osteitis are very frequent in rheumatoid arthritis clinical remission: results from an MRI study of 294 patients in clinical remission or low disease activity state. *J Rheumatol* 2011; 38: 2039–44.
- 22) Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, et al. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: Power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatol* 2014; 53: 562–9.
- 23) Geng Y, Han J, Deng X, Zhang Z. Presence of power Doppler synovitis in rheumatoid arthritis patients with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drug-induced clinical remission: experience from a Chinese cohort. *Clinical Rheumatology* 2014; 33(8):1061-6.
- 24) Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 67–76.
- 25) Zufferey P, Möller B, Brulhart L, et al. Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: Results of an observational cohort study. *Joint Bone Spine* 2014; 81(5):426-32.
- 26) Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 611–6.
- 27) Iagnocco A, Ceccarelli F, Perricone C, et al. The use of musculoskeletal ultrasound in a Rheumatology Outpatient Clinic. *Med Ultrason* 2014; 16: 332–5.
- 28) Kane D, Grassi W, Sturrock R, Balint PV. Musculoskeletal ultrasound--a state of the art review in rheumatology. Part 2: Clinical indications for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology* 2004; 43: 829–38.

- 29) Zheng G, Wang L, Jia X, et al. Application of high frequency color Doppler ultrasound in the monitoring of rheumatoid arthritis treatment. *Exp Ther Med* 2014; 8 (6): 1807–12.
- 30) Naredo E, Hinojosa M, Valor L, et al. Does ultrasound-scored synovitis depend on the pharmacokinetics of subcutaneous anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis?. *Rheumatology* 2014; 53(11): 2088-94.
- 31) Chakr RMDS, Mendonça JA, Brenol CV, Xavier RM, Brenol CT. Assessing rheumatoid arthritis disease activity with ultrasound. *Clinical Rheumatology* 2013; 32: 1249–54.
- 32) Saleem B, Brown AK, Keen H, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 792–8.
- 33) Ceponis A, Onishi M, Bluestein HG, Kalunian K, Townsend J, Kavanaugh A. Utility of the ultrasound examination of the hand and wrist joints in the management of established rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 236–44.
- 34) Joplin SK, van der Zwan R, Bagga H, Joshua F, Wong PK. Pilot study assessing the novel use of musculoskeletal ultrasound in patients with rheumatoid arthritis to improve patient attitudes and adherence to medication. *Int J Rheum Dis* 2014 (Epub ahead of print).
- 35) Micu MC, Serra S, Fodor D, Crespo M, Naredo E. Inter-observer reliability of ultrasound detection of tendon abnormalities at the wrist and ankle in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011; 50 (6): 1120–4.
- 36) Le Boedec M, Jousse-Joulin S, Ferlet JF, et al. Factors influencing concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40 (3): 244–52.
- 37) Keen HI, Wakefield R, Conaghan PG. Optimising ultrasonography in rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(5): 13-6.
- 38) Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, Conaghan PG, D’agostino MA. A Systematic Literature Review Analysis of Ultrasound Joint Count and Scoring Systems to Assess Synovitis in Rheumatoid Arthritis According to the OMERACT Filter. *The Journal of Rheumatology* 2011; 38: 2055–62.
- 39) Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2014; 53: 586–91.
- 40) Garrigues F, Jousse-Joulin S, Bouttier R, Nonent M, Bressollette L, Saraux A. Concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 597–603.
- 41) Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (3): 375–81.
- 42) Zufferey P, Brulhart L, Tamborrini G, et al. Ultrasound evaluation of synovitis in RA: Correlation with clinical disease activity and sensitivity to change in an observational cohort study. *Joint Bone Spine* 2014; 81(3):222-7.

- 43) Balsa A, Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martín-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology* 2010; 49: 683–90.
- 44) Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2014; 50: 2103–12.
- 45) Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. 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.
- 46) Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: a comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(5): 665–71.
- 47) Perricone C, Ceccarelli F, Modesti M, et al. The 6-joint ultrasonographic assessment: A valid, sensitive-to-change and feasible method for evaluating joint inflammation in RA. *Rheumatology* 2012; 51: 866–73.
- 48) Naredo E, Rodríguez M, Campos C, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2008; 59: 515–22.
- 49) Garrigues F, Jousse-Joulin S, Bouttier R, Nonent M, Bressollette L, Saraux A. Concordance between clinical and ultrasound findings in rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine* 2013; 80: 597–603.
- 50) Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. *Arthritis Care Res* 2009; 61: 1194–201.
- 51) Dale J, Purves D, McConnachie A, McInnes I, Porter D. Tightening up? Impact of musculoskeletal ultrasound disease activity assessment on early rheumatoid arthritis patients treated using a treat to target strategy. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 19–26.
- 52) Naredo E, Gamero F, Bonilla G, Uson J, Carmona L, Laffon A. Ultrasonographic assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: comparison of extended versus reduced joint evaluation. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 23 (6): 881–4.
- 53) Hammer HB, Sveinsson M, Kongtorp AK, Kvien TK. A 78-joints ultrasonographic assessment is associated with clinical assessments and is highly responsive to improvement in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis starting adalimumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1349–51.
- 54) Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51 (5): 3–11.
- 55) Korczowska I. Rheumatoid arthritis susceptibility genes: An overview. *World J Orthop* 2014; 5 (4): 544–9.

- 56) Perricone C, Ceccarelli F, Valesini G. An overview on the genetic of rheumatoid arthritis: a never-ending story. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 599–608.
- 57) Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care* 2012; 18: 295–302.
- 58) Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 2010; 35 (1): 10-4.
- 59) Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 182–8.
- 60) Capkin E, Cakirbay H, Karkucak M, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the eastern Black Sea region of Turkey. *Int J Rheum Dis* 2010; 13: 380-4.
- 61) Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 212–4.
- 62) Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 130–6.
- 63) Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 633–9.
- 64) Ogrendik M. Does periodontopathic bacterial infection contribute to the etiopathogenesis of the autoimmune disease rheumatoid arthritis? *Discov Med* 2012; 13 (72): 349–55.
- 65) McCulloch J, Lydyard PM, Rook GA. Rheumatoid arthritis: how well do the theories fit the evidence? *Clin Exp Immunol* 1993; 92 (1): 1–6.
- 66) Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: Underlying evidence of ethnic differences. *J Autoimmun* 2009; 32 (3–4): 158–62.
- 67) Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9 (3): 141–53.
- 68) McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365 (23): 2205–19.
- 69) Holoshitz J. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 293–8.
- 70) Costenbader KH, Chang SC, Vivo ID, Plenge R, Karlson EW. Genetic polymorphisms in PTPN22, PADI-4, and CTLA-4 and risk for rheumatoid arthritis in two longitudinal cohort studies: evidence of gene-environment interactions with heavy cigarette smoking. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 1-12.
- 71) Boissier MC, Semerano L, Challal S, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G. Rheumatoid arthritis: From autoimmunity to synovitis and joint destruction. *Journal of Autoimmunity* 2012; 39 (3): 222–8.
- 72) Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (1): 38–46.

- 73) Koziel J, Mydel P, Potempa J. The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review. *Curr Rheum Rep* 2014; 16: 1-7.
- 74) Berthelot JM, Goff BL. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine* 2010; 77 (6): 537–41.
- 75) McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 429–42.
- 76) Gravallesse EM, Monach PA. The rheumatoid joints: synovitis and tissue destruction. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (Eds). *Rheumatology*. 5th edition. Mosby, Elsevier; 2011: 911–34.
- 77) Toh ML, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19 (3): 284–8.
- 78) Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007; 6(3): 169–75.
- 79) Bugatti S, Condullo V, Caporali R, Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 482–7.
- 80) Burmester G, Pratt A, van Laar J. Rheumatoid Arthritis. *Eular On-Line Course on Rheumatic Diseases-module 3*. 2012; 1–52.
- 81) Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 397–440.
- 82) Kraan MC, Reece RJ, Smeets TJM, Veale DJ, Emery P, Tak PP. Comparison of synovial tissues from the knee joints and the small joints of rheumatoid arthritis patients: Implications for pathogenesis and evaluation of treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (8): 2034–8.
- 83) Athanasou NA, Quinn J. Immunocytochemical analysis of human synovial lining cells: phenotypic relation to other marrow derived cells. *Ann Rheum Dis*.1991; 50 (5): 311–5.
- 84) Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunology Letters* 2006; 106(1): 8–13.
- 85) Venables PJW. Clinical features of rheumatoid arthritis. [Online]. Available:[http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-rheumatoid-arthritis?source=search\\_result&search=rheumatoid+arthritis&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-rheumatoid-arthritis?source=search_result&search=rheumatoid+arthritis&selectedTitle=2%7E150) [Accessed: 11-Aug-2014].
- 86) Grassi W, Angelis RD, Lamanna G, CervinC. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 27: 18–24.
- 87) Visser H, Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (2): 357–65.
- 88) Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev* 2011; 11(2): 123–31.
- 89) Grassi W, Angelis RD, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998; 27 (1): 18–24.
- 90) Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21(5): 907–27.
- 91) Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999; 38 (7): 668–74.

- 92) Sweeney S, Harris E, Firestein G. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J (Eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th edition. Elsevier; 2013,1109–36.
- 93) Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (12): 2762–70.
- 94) Sudot-Szopińska I, Cwikła JB. Current imaging techniques in rheumatology: MRI, scintigraphy and PET. *Pol J Radiol* 2013; 78(3): 48–56.
- 95) Pay S. Erken romatoid artrit tanısında ultrasonografi ve magnetik rezonans görüntülemenin rolü. *RAED Dergisi* 2009;1: 9–16.
- 96) Learch T. Imaging of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS (Eds). *Rheumatology*. 5th edition. Mosby, Elsevier; 2011: 859–67.
- 97) Van der Linden MPM, Knevel R, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011; 63 (1): 37–42.
- 98) Günaydın R, Karatepe A, Kaya T. The Performance of the Clinical Disease Activity Index in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Rheumatol* 2006; 21 (1): 45–8.
- 99) Franssen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 23 (5): 93–9.
- 100) Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative 'patient only' indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (5): 109-13.
- 101) Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376 (9746): 1094–108.
- 102) Farheen K, Agarwal SK. Assessment of disease activity and treatment outcomes in rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm* 2011; 17 (9): 9–13.
- 103) Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayrat X, Roux C, Dougados M. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol* 2006; 33 (7): 1243–6.
- 104) Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res* 2012; 64 (5): 640–7.
- 105) McInnes IB, Vieira-Sousa E, Fonseca J, Treatment of Rheumatoid Arthritis. EULAR On-line course on Rheumatic Disease, module 4. 2012; 1–40.
- 106) Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review). *Biomed Reports* 2013; 1(2): 177–84.
- 107) Paula FS, Alves JD. Non-tumor necrosis factor-based biologic therapies for rheumatoid arthritis: present, future, and insights into pathogenesis. *Biologics* 2014; 8: 1–12.
- 108) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological



- disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(3):492-509.
- 109) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964–75.
  - 110) Grassi W, Filippucci E. A brief history of ultrasound in rheumatology: where we were. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (1): 3–6.
  - 111) Özçakar L, Tok F, Muynck M, Vanderstraeten G. Musculoskeletal ultrasonography in physical and rehabilitation medicine. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2012; 44: 310–8.
  - 112) Kane D, Balint PV, Sturrock R, Grassi W. Musculoskeletal ultrasound - A state of the art review in rheumatology. Part 1: Current controversies and issues in the development of musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Rheumatology* 2004; 43: 823–8.
  - 113) Backhaus M, Burmester GR, Gerber T, et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (7): 641–9.
  - 114) Kang T, Emery P, Wakefield RJ. A brief history of ultrasound in rheumatology: where we are now. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (1): 7–11.
  - 115) Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485–7.
  - 116) Alcalde M, D'Agostino MA, Bruyn GAW, et al. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases. *Rheumatology* 2012; 51 (7): 1246–60.
  - 117) Epis O, Bruschi E. Interventional ultrasound: a critical overview on ultrasound-guided injections and biopsies. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (1): 78–84.
  - 118) Salaffi F, Gutierrez M, Carotti M. Ultrasound versus conventional radiography in the assessment of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (1): 85–90.
  - 119) McAlindon T, Kissin E, Nazarian L, et al. American College of Rheumatology report on reasonable use of musculoskeletal ultrasonography in rheumatology clinical practice. *Arthritis Care Res* 2012; 64 (11): 1625–40.
  - 120) Keaney M, Lorimer AR. Auditing the implementation of SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) clinical guidelines. *Int J Health Care* 1999; 12 (6–7): 314–7.
  - 121) Sakellariou G, Montecucco C. Ultrasonography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (1): 20–5.
  - 122) Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2011; 50 (6): 1137–47.

- 123) Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30 (5): 966–71.
- 124) Filer A, Pablo P, Allen G, et al. Utility of ultrasound joint counts in the prediction of rheumatoid arthritis in patients with very early synovitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (3): 500–7.
- 125) Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (6): 804–14.
- 126) Qvistgaard E, Røgind H, Torp-Pedersen S, Terslev L, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. Quantitative ultrasonography in rheumatoid arthritis: evaluation of inflammation by Doppler technique. *Ann Rheum Dis* 2001; 60 (7): 690–3.
- 127) Hartung W, Kellner H, Strunk J, et al. Development and evaluation of a novel ultrasound score for large joints in rheumatoid arthritis: one year of experience in daily clinical practice. *Arthritis Care Res* 2012; 64 (5): 675–82.
- 128) Scheel AK, Schmidt WA, Hermann KG, et al. Interobserver reliability of rheumatologists performing musculoskeletal ultrasonography: results from a EULAR ‘Train the trainers’ course. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (7): 1043–9.
- 129) Wakefield RJ, O’Connor PJ, Conaghan PG, et al. Finger tendon disease in untreated early rheumatoid arthritis: a comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2007; 57(7): 1158–64.
- 130) Terslev L, Ellegaard K, Christensen R, et al. Head-to-head comparison of quantitative and semi-quantitative ultrasound scoring systems for rheumatoid arthritis: reliability, agreement and construct validity. *Rheumatology* 2012; 51(11): 2034–8.
- 131) Magni-Manzoni S, Epis O, Ravelli A, et al. Comparison of clinical versus ultrasound-determined synovitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (11): 1497–504.
- 132) Martins FM, Silva JAP, Santos MJ, et al. DAS28, CDAI and SDAI cut-offs do not translate the same information: results from the Rheumatic Diseases Portuguese Register Reuma.pt. *Rheumatology* 2015; 54(2): 286-91.
- 133) Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine* 2012; 79(2): 149–55.
- 134) Aletaha D, Nell VPK, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7 (4): 796–806.
- 135) Wakefield RJ, D’Agostino MA, Naredo E, et al. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Postgrad Med J* 2012; 88 (1042): 482–6.

- 136) Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, et al. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2013; 65:890-8.
- 137) Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 1-11.
- 138) Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Klausen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 44(9): 2018-23.
- 139) Walther M, Harms H, Krenn V, Radke S, Faehndrich TP, Gohlke F. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (2): 331–8.
- 140) Yoshimi R, Hama M, Takase K, et al. Ultrasonography is a potent tool for the prediction of progressive joint destruction during clinical remission of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 456–65.
- 141) Ramírez J, Ruíz-Esquide V, Pomés I, et al. Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(1): 1-10.
- 142) Tămaş MM, Filippucci E, Becciolini A, et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis: ultrasound findings in the early stage of the disease. *Rheumatology* 2014; 53 (6): 1100–7.
- 143) Lopez-Ben R, Bernreuter WK, Moreland LW, Alarcon GS. Ultrasound detection of bone erosions in rheumatoid arthritis: a comparison to routine radiographs of the hands and feet. *Skeletal Radiol* 2004; 33 (2): 80–4.
- 144) Janow GL, Panghaal V, Trinh A, Badger D, Levin TL, Ilowite NT. Detection of Active Disease in Juvenile Idiopathic Arthritis: Sensitivity and Specificity of the Physical Examination vs Ultrasound. *Journal of Rheum* 2011; 38: 2671–4.
- 145) Marhadour T, Jousse-Joulin S, Chalès G, et al. Reproducibility of joint swelling assessments in long-lasting rheumatoid arthritis: influence on Disease Activity Score-28 values (SEA-Repro study part I). *J Rheumatol* 2010; 37: 932–7.
- 146) Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011; 50 (5): 962–5.
- 147) Kiris A, Ozgocmen S, Kocakoc E, Ardicoglu O. Power Doppler assessment of overall disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Ultrasound* 2006; 34(1): 5–11.

- 148) Scott IC, Scott DL. Joint counts in inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (5): 7–12.
- 149) Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1410–3.
- 150) Abbasi L, Haidri FR. Fibromyalgia complicating disease management in rheumatoid arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24 (6): 424–7.
- 151) Ranzolin A, Brenol JCT, Bredemeier M, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61 (6): 794–800.
- 152) H. Rezaei, S. Torp-Pedersen, E. Af Klint, et al. Diagnostic utility of musculoskeletal ultrasound in patients with suspected arthritis: a probabilistic approach. *Arthritis Res Ther* 2014; 16 (5): 1-8

**EK-1: Hasta Bilgi Formu**

**Tarih:**

**Adı-Soyadı:**

**Protokol no:**

**Yaş:**

**Cinsiyet:**

**Hastalık tanı tarihi:**

**Kullandığı ilaçlar:**

**Diğer hastalıklar:**

**Eklem dışı tutulum varlığı:**

**Sabah tutukluğu süresi:**

**Otoantikör varlığı:**

## EK-2: Sağlık Değerlendirme Anketi

Ad-Soyad:

Protokol:

### SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

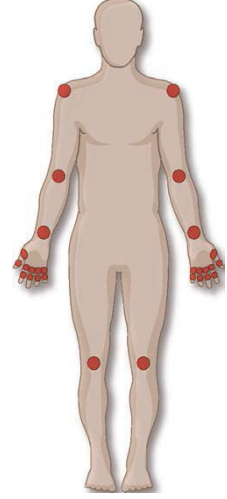
	Hiç	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
	Zorlanmadan			
	0	1	2	3
<b>GİYİNME/ GENEL BAKIM</b>				
1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek				
2-Saç yıkamak				
<b>OTURUP/ KALKMA</b>				
3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma				
4-Yatağa yatıp kalkmak				
<b>YEMEK YEME</b>				
5-Bıçakla et kesmek				
6-Dolu bir bardağı ağza götürmek				
7-Açılmamış korton bir süt kutusunu açmak				
<b>YÜRÜYÜŞ</b>				
8-Düz yolda yürümek				
9-Beş basamak çıkıp, inmek				
<b>HİJYEN</b>				
10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?				
11-Banyo yapabiliyor mu?				
12-Tuvalete gidebiliyor mu?				
<b>UZANMA</b>				
13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?				
14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?				
<b>KAVRAMA</b>				
15-Araba kapılarını açabiliyor mu?				
16-Daha önce açılmamış bir kavanoz Kapağını açabiliyor mu?				
17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?				
<b>DİĞER AKTİVİTELER</b>				
18-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabiliyor mu?				
19-Arabaya binip, inebiliyor mu?				
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?				
TOTAL=	TOTAL/20=			

### EK-3 : Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)

Ad-Soyad:

Protokol:

Eklem	SAĞ		SOL	
	Hassas	Şiş	Hassas	Şiş
Omuz				
Dirsek				
EB				
1.MKP				
2. MKP				
3. MKP				
4. MKP				
5. MKP				
1.PIP				
2.PIP				
3.PIP				
4.PIP				
5.PIP				
Diz				
Total	Hassas:		Şiş:	



Hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirmesi



Hekimin hastalık aktivitesini global değerlendirmesi



Değişken	Aralık	Değer
Hassas eklem	(0-28)	
Şiş eklem	(0-28)	
Hasta global skoru	(0-10)	
Hekimin global skoru	(0-10)	
CRP (mg/dl)	(0-10)	
Total SDAI skoru	(0-86)	

SDAI SKOR DEĞERLENDİRME	
0,0-3,3	Remisyon
3,4-11,0	Düşük aktivite
11,1-26	Orta aktivite
26,1-86,0	Yüksek aktivite





## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, azim, deneyim, meslek sevgisi ile bana örnek olan, bilimsel desteğini esirgemeyen ve bundan sonra da esirgemeyeceğine inandığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Merih Yurtkuran'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde değerli katkıları olan Prof. Dr. Lale Altan İnceoğlu, Prof. Dr. Alev Alp ve saygı ve rahmetle andığım Prof. Dr. Ümit Bingöl'e,

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak eğitimime katkı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran, Prof. Dr. Mahmut Yavuz, Prof. Dr. Alparslan Ersoy, Doç. Dr. Ediz Dalkılıç ve Doç. Dr. Yavuz Pehlivan'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında yanımda olan, dostluk ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Ayşe Nur Tufan, Uzm. Dr. Belkıs Nihan Coşkun, Uzm. Dr. Mustafa Ferhat Öksüz, Uzm. Dr. Selime Ermurat ve Uzm. Dr. Ata Bora Ayna'ya ve tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ,

Uzun öğrenim yaşamımda her zaman yanımda olan sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nurdan Oruçoğlu

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Nurdan

**Soyadı:** Oruçoğlu

**Doğum Yeri ve Tarihi:** İzmir 01. 08.1981

**Eğitimi:**

2011-2015 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi

2010-2011 Hatay Dörtyol Devlet Hastanesi, FTR Uzmanı

2006-2010 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

1999-2005 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

1998-1999 İzmir Sıdika Rodop Lisesi

1993-1998 İzmir Karşıyaka Anadolu Lisesi

**Yabancı Dili:** İngilizce

**Bilimsel Etkinlikler**

**Uluslar arası yayınlar**

- 1) Belkıs Nihan Coşkun, Mustafa Ferhat Öksüz, Selime Ermurat, Ayşe Nur Tufan, Nurdan Oruçoğlu, Akif Doğan, Ediz Dalkılıç, Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis. Eur J Rheumatol 2014; 1: 101-5.
- 2) Mustafa Ferhat Oksuz, Belkis Nihan Coskun, Ayse Nur Tufan, Nurdan Orucoglu, Ediz Dalkilic, Hülya Öztürk Nazlıoğlu, Yavuz Pehlivan, Hairy cell leukemia presenting initially with symptoms of Behçet's disease, International Journal of Rheumatic Diseases 2014; 17 (6): 689–92.
- 3) Mehmet Beyazova, Murat Zinnuroglu, Hakan Emmez, Kadir Kaya, H Zerrin Ozkose, M Kemal Baykaner, Zeynep Erden, Nurdan Orucoglu, Gokhan Tuna Ozturk, Zeynep Erdogan. Intraoperative neurophysiological monitoring during surgery for tethered cord syndrome. Turk Neurosurg

2010; 20(4): 480-4

### **Ulusal Yayınlar**

- 1) ) Murat Zinnuroğlu, Bijen Nazlıel, Gölçin Kaymak Karataş, Nurdan Oruçoğlu, Belgin Koçer. Cerebrovascular accident following the unprescribed use of sildenafil: Is it underestimated? Turk J Phys Med Rehab 2010; 56: 204-6
- 2) Beyazova M, Şenköylü A, Zinnuroğlu M, Güngör İ, Oruçoğlu N, Erden Z, Tezel T, Erdoğan Z, Öztürk GT, Suluova F, Altun NŞ. Omurga cerrahisinde intraoperatif nörofizyolojik monitörizasyon: Gazi Tıp deneyimi. J Turkish Spinal Surg. 2010; 21(1):49-58