

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROMATOİD ARTRİT VE OSTEOARTRİT İLE TAKİPLİ HASTALARDA
TEMPOROMANDİBULAR EKLEMİN ULTRASONOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Acehan Kayra AYDOĞAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ROMATOİD ARTRİT VE OSTEOARTRİT İLE TAKİPLİ HASTALARDA
TEMPOROMANDİBULAR EKLEMİN ULTRASONOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Acehan Kayra AYDOĞAN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. T. Murat TURGAY

ANKARA

2020

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Acehan Kayra AYDOĞAN	Sınav tarihi: 04 /03/ 2020
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Murat TURGAY	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Romatoid Artrit ve Osteoartrit İle Takipli Hastalarda Temporomandibular Eklem Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Murat TURGAY
 Jüri Başkanı
 Tez Danışmanı
 Romatoloji Bilim Dalı


Prof.Dr.Aşkın ATEŞ
 Jüri Üyesi
 Romatoloji Bilim Dalı


Prof.Dr.Şeminur HAZNEDAROĞLU
 Jüri Üyesi
 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde desteğini her zaman hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Tahsin Murat Turgay'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamıza önemli katkıları bulunan ve bu süreçte her daim desteğini hissettiğim Doç. Dr. Evren ÜSTÜNER'e teşekkürlerimi sunarım.

4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan, tez süresinde yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın tüm aşamalarında koşulsuz yanımda olan en büyük desteklerim, annem Keziban AYDOĞAN, babam Kenan AYDOĞAN ve kız kardeşim Kansu AYDOĞAN'a sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Romatoid Artrit.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Etyoloji.....	3
2.1.3.1 Genetik Faktörler	3
2.1.3.2 Hormonal Faktörler.....	4
2.1.3.3 Çevresel Faktörler.....	4
2.1.3.4 Enfeksiyonlar	5
2.1.4 Histopatoloji.....	5
2.1.5 Klinik Belirtiler ve Bulgular	5
2.1.5.1 Eklem Tutulumu	6
2.1.5.1.a El ve El Bileği	6
2.1.5.1.b Dirsek.....	7
2.1.5.1.c Omuz	7
2.1.5.1.d Ayak ve Ayak Bileği.....	8
2.1.5.1.e Diz	8
2.1.5.1.f Kalça	8
2.1.5.1.g Aksiyel İskelet.....	9
2.1.5.2 Eklem Dışı Tutulumlar	9
2.1.6 Laboratuvar	12
2.1.7 Görüntüleme.....	13
2.1.7.1 Radyografi	13
2.1.7.2 Manyetik Rezonans.....	14
2.1.7.3 Ultrasonografi.....	14
2.1.7.4 Bilgisayarlı Tomografi.....	14
2.1.8 Tanı	15

2.1.9 Tedavi.....	16
2.1.9.1 DMARD.....	18
2.1.9.1.a Konvansiyonel DMARD’lar	18
2.1.9.1.b Biyolojik DMARD’lar	20
2.2 Romatoid Artrit Ve Osteoartritte Temporomandibular Eklem Tutulumu	21
2.3 Temporomandibular Eklem Görüntülemeye Ultrasonografinin Yeri	22
3. MATERYAL VE METOD.....	23
3.1. İstatistiksel Yöntem	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	34
ÖZET	39
SUMMARY	41
KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

ACR:	Amerikan Collage of Rheumatology
Anti-CCP:	Anti Siklik Sitr�llenmiş Peptid Antikoru
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CDAI:	Clinical Disease Activity Index
Cm:	Santimetre
COX:	Siklooksijenaz
CRP:	C-Reaktif Protein
DAS-28:	Hastalık Aktivite Skoru 28(Disease Activity Score)
DIF:	Distal interfalangial
DMARD:	Hastalık Modifiye Edici Tedavi
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR:	European League Aganist Rheumatism
FM:	Fizik Muayene
GDF5:	Büyüme Farklılaşma Faktör 5
HAQ:	Sağlık Değerlendirme Anketi
HLA:	İnsan Lökosit Antijen
IFN-�:	İnterferon Gama
IgA:	İmmun globülin A
IgG:	İmmun globülin G
IgM:	İmmun globülin M
IL:	İnterlökin
İAH:	İntertisyel Akciğer Hastalığı
İF:	İnterfalangial
JC Virüs:	John Cunningham virüsü
Max:	Maximum
Med:	Median
MHC:	Majör histokompatibilite kompleksi
Min:	Minimum
MKF:	Metakarpofalangial
Mm:	Milimetre

MR:	Manyetik Rezonans
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF:	Metotarsofalangial
MTX:	Metotreksat
NSAİ:	Nonsteroidal antiinflatuar
OA:	Osteoartrit
Ort:	Ortalama
PIF:	Proksimal İnterfalangial
RA:	Romatoid Artrit
RF:	Romatoid Faktör
SDAI:	Simplified Disease Activity Index
SS:	Standart Sapma
Th17:	T helper 17
TME:	Temporomandibular Eklem
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
TRASD:	Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
USG:	Ultrasonografi
VAS:	Visüel Analog Ölçeği
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Romatoid Artrit 2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri.....	15
Tablo 2.2 DAS-28 Skorlama Sistemi	17
Tablo 2.3 SDAI Skorlama Sistemi	17
Tablo 2.4 CDAI Skorlama Sistemi.....	17
Tablo 4.1 Katılımcıların Dermografik ve Klinik Özellikleri.....	25
Tablo 4.2 Grupların Görsel Analog Ölçeği ve Sağlık Değerlendirme Anketi Açısından Karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.3 Çene Eklemine Yönelik Semptomların Gruplar Arası Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.4 Çene Eklemine Yönelik Fizik Muayene Bulgularının Gruplar Arası Karşılaştırılması	29
Tablo 4.5 USG’de Sağ TME dejenerasyon bulguları.....	30
Tablo 4.6 USG’de Sol TME dejenerasyon bulguları	31
Tablo 4.7 Gruplandırılmış Sağ TME Dejenerasyon Bulgularının Analizi.....	32

1. GİRİŞ

Romatoid artirit (RA) sinovyal membranları tutan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır[1]. Hastalıkta progresyon oldukça günlük rutin işlevler ve aktivitede ciddi kısıtlamalar olur. Erken tanı konulup tedavi uygulaması ile progresyon, irreverzibl eklem lezyonları, mortalite belirgin oranlarda azaltılmış fonksiyonel kapasite korunmuş olur[2]. Özellikle periferik küçük eklemleri simetrik olan etkileyen romatoid artiritte temporomandibular eklem tutulumu ilk kez 1874 'de Garrod tarafından olmak üzere birçok çalışmada tanımlanmıştır[3-5].

Osteoartrit ise (OA); genetik, mekanik ve biyokimyasal faktörlerin etkisi ile özellikle yük taşıyan eklemlerde progresif kıkırdak yıkımı, osteofit oluşumu, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerle karakterize dejeneratif bir hastalıktır[6]. Temporomandibular eklem en yaygın artrit tipi ise dejeneratif artrit. Temporomandibular eklem ağırlık taşıyan bir eklem değildir, ancak parafonksiyonel aktiviteler sırasındaki stres dejeneratif değişikliklerin olmasına katkıda bulunur. Genellikle, osteoartritin altında yatan belirli bir sebep vardır ki bu duruma ikincil osteoartrit veya sekonder osteoartrit denilmektedir. Sıklıkla travma, radyoterapi, geçirilmiş cerrahiler sonrası çene ekleminde dejeneratif değişikliklere bağlı olarak görülmektedir[7, 8].

Romatoid Artirit'li hastalarda Temporomandibular eklem (TME) tutulum oranı literatürde yapılan çalışmalarda oldukça geniş bir aralıkta saptanmıştır (%5-%86). Erken dönemde radyografik olarak değişiklikler görülmeyebilir. En sık rapor edilen semptomlar ise ağrı, şişlik, krepitasyon, hareket esnasında hassasiyet, ağız açmada kısıtlılıktır[4, 5]. Temporomandibular eklem tutulumunun şiddeti hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır.

Diğer kranial yapılar nedeniyle TME'in radyolojik incelenmesi oldukça zordur. Temporomandibular eklem tutulumunu değerlendirmek için birçok modalite kullanılabilir. Ultrasonografi (USG) ile TME değerlendirilmesi son dönemlerde kullanılan bir yöntemdir. Kondil başı, glenoid fossa, temporal kemik, eklem diski,

eklem kapsülü, artiküler ligament ve tendon yapışma yerleri değerlendirilebilir[9, 10]. TME'nin USG değerlendirmesinin RA'nın klinik değerlendirmesinde önemli bir rol oynayabileceği ve özellikle eklem efüzyonunun değerlendirilmesinde yararlı olduğu vurgulanmaktadır. Üstelik, MRG ile karşılaştırıldığında, USG'nin pahalı olmadığı, her zaman gerçekleştirilebileceği ve kolaylıkla tekrar edilebileceği, uzun bir zamana ihtiyaç duymadığı ve eklemlerin statik ve dinamik değerlendirilmesine olanak sağladığı gözlenmiştir[10].

Bu çalışmanın amacı sistemik inflamatuvar bir artrit olan Romatoid artrit ile takipli hastalarda Temporomandibular eklemnin Ultrasonografi ile radyolojik olarak incelenmesi ve bu bulguların osteoartrit ile takipli hastalarda ve sağlıklı popülasyonda saptanan çene eklem bulguları ile karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Romatoid Artrit

2.1.1 Tanım

Romatoid Artrit (RA) etyolojisi bilinmeyen, sık görülen, sistemik otoimmün, simetrik olarak eklemlerde artrit yol açan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Öncelikle eklemleri tutmakla birlikte pulmoner tutulum, romatoid nodüller, vaskülit gibi eklem dışı bulguları da içeren sistemik bir sendrom olarak düşünülmelidir [1]. Tedavi edilmez ise, ilerleyici sakatlık, sistemik komplikasyonlar, erken ölüm ile ilişkilidir [11].

2.1.2 Epidemiyoloji

Romatoid Artrit dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. RA kuzey yarımkürede kuzeyden güneye ve kentsel alandan kırsal alana belirgin bir azalma ile birlikte, %0,5-1 oranında görülür [12]. Yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranı 2/1 ve 3/1 oranında değişmektedir[13]. RA sıklığı yaşla beraber artış göstermektedir [14].

2.1.3 Etyoloji

RA'nın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hormonal, genetik ve çevresel faktörlerin, enfeksiyöz ajanların RA'ya yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir [15].

2.1.3.1 Genetik Faktörler

RA etyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığı birçok çalışma ile vurgulanmıştır. Pozitif aile öyküsünün RA sıklığını üç ile beş kez arttırdığı gösterilmiştir [12]. İkizlerde RA görülme sıklığında artış çalışmalarda gösterilmiş olup, bu durum patogenezdaki genetik faktörlerin yerini vurgulamaktadır [16]. RA'da genetik etkiden özellikle İnsan Lökosit Antijenleri(HLA) sorumlu tutulmaktadır, ana

genetik risk faktörü HLA DRB1 alelleridir ve bu, dünyadaki birçok popülasyonda tutarlı bir şekilde gösterilmiştir[12, 17]. Tümör nekroz faktörü(TNF) alelleri de RA ile ilişkilendirilmiştir[18, 19]. Bununla birlikte, bu genlerin genetik etkinin sadece %50'sini açıklayabileceği tahmin edilmektedir[20]. Bu nedenle, başka birçok MHC dışı gen araştırılmış ve RA (örneğin; PTPN 22, kortikotrofin salgılayan hormon, östrojen sentaz, İnterferon gama(IFN-y) ve diğer sitokinler) ile ilişkilendirilmiştir[21-24]. RA ile ilişkilendirilen diğer önemli genetik faktör; T hücre sinyalizasyonunda görevli PTPN22 geni olup, bu geni taşıyanlarda RA sıklığının arttığı gösterilmiştir [25].

2.1.3.2 Hormonal Faktörler

Doğurganlık çağındaki kadınlarda ve doğum yapmış kadınlarda gebelikten sonra hastalık sıklığının artmış olması patogeneizde hormonal faktörlerin rolü olduğunu düşündürmüştür. Östrojenin, B hücrelerinin apoptozunu azaltması ve T hücre tiplerinin dengesini de etkilemesi ile patogeneizde etkili olduğu düşünülmüştür [26]. Erkek cinsiyet hormonlarından özellikle testosteronun, RA'lı erkeklerde daha düşük olduğu gösterilmiştir [27]. Eksojen hormonların RA gelişimi üzerine etkileri geçmiş yıllarda araştırılmış olup yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanımının RA sıklığını azalttığı veya RA gelişimini erteleyebileceği vurgulanmıştır [27, 28].

2.1.3.3 Çevresel Faktörler

Diyet üzerine az sayıda çalışma olmakla birlikte, Omega-3 yağ asitlerinin rolünü araştırmak için yapılan çalışmalarda, yağ asitlerinin inflamasyon üzerindeki etkileri ile RA üzerine yararlı etkileri olabileceği vurgulanmıştır [29].

Yapılan çalışmalarda sigara maruziyetinin RA riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak çalışmalarda sigaranın RA'dan bağımsız olarak Romatoid Faktör (RF) gelişimi ile ilişkisi de belirtilmiştir [30].

2.1.3.4 Enfeksiyonlar

Enfektif ajanlara maruziyetin RA için tetkikleyici olabileceğini düşündüren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ebstein Barr virüsü ve Parvovirus gibi viral ajanlar ve Mycoplasma ve Proteus gibi bakteriyel ajanların üzerinde durulmuştur. Bu konuda farklı sonuçlar mevcut olup kesin bir kanıt sunulamamıştır [31].

2.1.4 Histopatoloji

Romatoid artritteki eklem hasarı, kıkırdak altındaki kemik ve eklem boşluğunu döşeyen sinoviyumun iç tabakasının proliferasyonu ile oluşan pannusun aşırı büyüyerek komşu kıkırdak ve kemiğe ilerleyerek yıkıma uğratması ile gelişmektedir. Fibroblast benzeri sinoviyositler ve makrofajlar pannusun temel hücresel elemanlarıdır. Makrofajlar sitokinleri (TNF α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23) reaktif oksijen ürünlerini, nitrojen ürünlerini, prostanooid sentezine ve matriks yıkım enzimlerini sentezleyerek, fagositoz ve antijen sunumuna aracılık ederek patogeneze önemli role sahiptir. Ayrıca CD4⁺ T lenfositler, B lenfositler ve plazma hücrelerinin de sinoviyumu infiltre ettiği görülür. B lenfositler otoantikor sentezi, immunkompleks oluşumu, sitokin ve kemokinlerin (IL-6, IL-10 ve LT β) sentezine yol açarak patogeneze katkıda bulunur. Sitokin dengesine bağlı olarak T regülatör hücrelerin supresör fonksiyonu azalırken yardımcı T (Th17) hücrelerin aktivasyonu artmıştır. Sinoviyositler tarafından üretilen matriks metallo-proteinazlar adı verilen yıkıcı enzimler doku hasarında önemlidir [32].

2.1.5 Klinik Belirtiler ve Bulgular

Romatoid artrit, birçok eklemden sinovit ile karakterize bir sistemik inflamatuvar hastalık olup klinik bulguları değişkendir. Bazı hastalarda monoartiküler akut hastalık olarak ortaya çıkmakla beraber, sıklıkla halsizlik, yorgunluk vb. prodromal semptomlarla birlikte yavaş ve sinsi başlar ve genellikle poliaritiküler tutulum mevcuttur [33].

RA’da belirgin olarak el ve ayaklardaki küçük eklemlerde hassasiyet ve şişlik gözlenir. Yaygın olarak tutulan eklemler ise, el bileği, proksimal interfalangeal(PIF), metakarpofalangeal(MKF) ve metatarsofalangeal(MTF) eklemlerdir; ancak hastalık seyrinde distal interfalangeal(DIF) eklemler ve spinal eklemler genellikle korunurlar [34].

RA’da eklem şişliği ve hassasiyete ek olarak 30 dakikadan uzun süren ve genellikle birkaç saat kadar uzayabilen sabah eklem sertliği eşlik etmektedir. Sabah eklem sertliği; “yataktan çıkarken veya uzun süre bir pozisyonda kaldıktan sonra eklemlerin hareket etmesinin yavaşlaması veya zorluğu olarak tanımlanabilir” ve hareketle birlikte eklem sertliğinin gerilediği gözlenmektedir [34].

Hastaların bir kısmı, poliartrit öncesinde kilo kaybı, depresyon, halsizlik gibi sistemik belirtiler verebilmektedir. Eklem dışı kas-iskelet sistem tutulumları (kemik, kas) ve cilt, göz, akciğer, kalp, böbrek, kan damarları, tükürük bezleri, merkezi ve periferik sinir sistemleri ve kemik iliği gibi ekstraartiküler tutulum, hayat boyu RA hastalarının %40’ında görülebilmektedir [35].

2.1.5.1 Eklem Tutulumu

2.1.5.1.a. El ve El Bileği

RA’nın tipik eklem tutulum bölgesidir. MKF, PIF ve el bileği çevresinde yumuşak doku şişliği ve eklemde simetrik efüzyon tipik olarak saptanmaktadır. DIF tutulumu çok nadirdir[36]. Eklemlerin fizik muayenede hassas olduğu ve hareket kısıtlılığı bulunduğu gözlenir. Hastalarda 30. dk ve üzerinde sabah tutukluğu sıklıkla bulunmaktadır. Hastalık ilerledikçe deformite gelişimi gözlenir. PIF eklem fleksiyonu ve DIF eklem hiperekstansiyonu ile düğme iliği deformitesi oluşurken; MKF eklem fleksiyon kontraktürü, PIF eklemlerde hiperekstansiyon ve DIF eklemlerde fleksiyon ile kuğu boynu deformitesi meydana gelir. MKF eklemlerde subluksasyon nedeni ile unlar deviasyon ve baş parmakta Z deformitesi oluşabilir.

Median sinirlere kompresyon nedeniyle oluşan karpal tünel sendromu hastaların %1-5'inde gözlenebilir. Bazen, palmar yüzeyin palpasyonu ile fleksr tendonlarının kalınlaşması tespit edilebilir; bu bulgu, tendon kılıflarının ("tenosinovit") sinovitine bağlıdır ve tetik parmak oluşumu ile sonuçlanabilir. Extensr yüzeylerde romatoid nodüller saptanabilir ve özellikle ekstansör pollicis longus'un (baş parmağın distal interfalangeal (DIF) ekstansörü) tendon kopmasına neden olabilir [37].

2.1.5.1.b. Dirsek

Hem erken hem geç hastalıkta ekstensiyon kaybı gözlenebilir, ek olarak dirsek sinoviti, ulnar sinir nöropatisine neden olarak dördüncü ve beşinci parmaklarda disesteziye neden olabilir. Olekranon bursit de yaygındır.

Dirsek, deri altı romatoid nodüllerin en sık grlen bölgesidir. Tanısal ve prognostik önemleri nedeniyle romatoid nodül varlığı ayrıntılı fizik muayene ile dikkatle incelenmelidir [38].

2.1.5.1.c. Omuz

Daha proksimal olan omuz, hastalığın ilerleyen bölümlerinde tutulmaktadır. Akromiyoklavikular, glenohumeral ve subakromial eklemlerde ve daha az olarak akromiyoklavular eklemlerde tutulum gözlenir. Özellikle hastalık süresi arttıkça eroziv glenohumeral eklem hastalığına dair radyolojik kanıtlar saptanmıştır [39].

Glenohumeral eklemdaki hastalıklar, kapsliti andıran ağrılı hareket kısıtlamasına neden olur ve "donmuş omuz" gelişmesine neden olabilir. Efzyonlar nispeten nadirdir, ancak ortaya çıktıklarında n glenohumeral eklemden tespit edilebilirler. Rotator cuff yaralanması sık görülür.

2.1.5.1.d Ayak ve Ayak Bileği

Metatarsofalangeal eklem tutulumu, eldeki küçük eklem tutulumlarına benzer şekilde erken hastalıkta yaygın görölmektedir. Eroziv hasar sonucu, ayak parmaklarında laterale kayma ve plantar subluksasyon görölebilir. Tarsal kemiğın ve ilişkili tendon kılıfının tutulumu da yaygın olarak gözlenir. Topuk ağrısı, posterior tibial sinir sıkışmasından kaynaklanan retrokalkaneal bursit veya tarsal tünel sendromu ile ilişkili olabilir. Ayrıca, Tarsal tünel sendromu ayak parmaklarının parestezisi ile de ilişkilidir ve ultrason ile teşhis edilip lokal enjeksiyon veya cerrahi ile tedavi edilebildiğinden önemlidir [40].

2.1.5.1.e. Diz

Diz RA da sıklıkla etkilenir. Efüzyon diz tutulumunun sık görölen bir özelliğidir ve patellar bası ile ortaya çıkarılabilir. Özellikle fleksiyon kısıtlılığı yaygın fizik muayene bulgusudur. Femoral kondillerin ve tibial platoların erozyonu genu varus veya genu valgusuna neden olabilir. Ek olarak RA'lı hastalarda popliteal fossa palpasyonu ile popliteal (Baker) kistleri saptanabilir. Kist rüptürü klinik olarak trombofilebit ile karışabilir [41].

2.1.5.1.f. Kalça

Erken hastalıkta kalça tutulumu nadirdir ancak kalça tutulumu ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Kalça hastalığı en sık kasıkta, uylukta veya belde ağrı şeklinde klinik bulgu verir.

2.1.5.1.g. Aksiyel İskelet

RA'da aksiyet iskelet tutulumu olarak, sıklığı değişken olmakla beraber en sık servikal tutulum gözlenir. Tipik olarak görülen değişiklikler; atlantoaksiyel eklemin pannus dokusu ile dekstrükte olması, atlantoaksiyel subluksasyon ve dens axisin erozyonudur. Boyunda ağrı ve sertlik en tipik belirtilerdir, ancak uzun süren hastalık instabiliteye neden olabilir. En tehlikeli tablo atlantoaksiyel subluksasyon gelişmesidir ve bu da servikal kord basısına neden olabilir. Servikal subluksasyon gelişimi için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, pozitif romatoid faktör, uzun süreli glukokortikoid kullanımı, uzun RA süresi, daha yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), yüksek hastalık aktivite skorları, hızlı ilerleyen eroziv periferik eklem hastalığı ve erken periferik eklem subluksasyonları olduğu saptanmıştır [42]. Servikal omurganın eklemlerini etkilenmesinin kritik önemi olabileceği akılda bulundurulmalıdır.

Ek olarak RA; daha nadir olarak temporomandibular eklem, sternoklavikular eklem ve krikoaritenoid eklem tutulumları gösterilmiştir.

2.1.5.2 Eklem Dışı Tutulumlar

RA'da ekstraartiküler tutulum, hastalığın ciddiyetinin bir göstergesidir ve artmış morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir [43, 44]. RA'da sistemik bulgularının yönetimi; altta yatan eklem hastalığının kontrolüne dayanır ve genellikle glukokortikoid ve immünosüpresif tedavileri içerir [45]. Hastalık seyrinde ekstraartiküler bulgular %40 oranında görülmektedir [46]. Ekstraartiküler hastalık için risk faktörleri; yaş, romatoid faktör (RF) veya antinükleer antikorların varlığı, insan lökosit antijeni (HLA) -DRB1 ile paylaşılan epitop varlığı, sigara ve erken sakatlığı içerir [35]. Şiddetli ekstraartiküler tutulumlu RA'lı hastalar, sıklıkla yüksek RF seviyelerine sahiptir ve sitriline edilmiş proteinlere karşı dolaşımdaki antikorlara sahip olmaları, RA'lı hastalara kıyasla daha fazladır [47]. Eklem dışı tutulum olan hastalarda artmış mortalite birçok çalışma ile gösterilmiştir [35]. Ekstraartiküler tutulumlar arasında; cilt altı nodüller, intertisyel akciğer tutulumu, pulmoner

nodüller, erken ateroskleroz, koroner arter hastalığı, perikardit, keratokonjunktivitis sikka, Felty sendromu, tuzak nöropatiler, romatoid vaskülit sayılabilir.

Romatoid artrit halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve ateş gibi sistemik semptomlar sıklıkla gözlenir [48]. Özellikle kilo kaybı; yaşlı hastalarda ve yüksek inflamatuvar belirteçleri olanlarda ve eroziv hastalığı olanlarda görülebilir [49].

Romatoid artritin (RA) kutanöz bulgularından en yaygın olanı romatoid nodüldür [50]. RA'nın klinik seyri sırasında %20-35 sıklığında gözlenir [51]. RF pozitifliği ile birlikte görülür. Nodüller olekranon gibi basınç noktalarında yaygındır, ancak vücudun herhangi bir yerinde saptanabilir. Ciltte ülser lezyonlar görülebilir. Bu lezyonlar venöz staz, arteriyel yetmezlik ve vaskülitten kaynaklanabilir [52]. Kronik ülserler genellikle immunsupresif tedavi gerektirir. Raynaud fenomeni RA hastalarında yaygın olarak gözlenir [53]. Tedavide kullanılan TNF inhibitörleri, psoriasis benzeri lezyonlar ortaya çıkarabilir ve bu lezyonlar ilaç kesimi sonrası gerilemektedir [54].

RA'da oküler tutulum yapılan bir çalışmada %27 oranında gözlenmiştir [55]. Keratokonjunktivitis sicca veya kuru gözler, sicca kompleksinin bir parçası olarak hastaların yüzde 10 ila 20'sinde görülebilir [56]. Nadir olarak hastalarda episklerit, üveit gözlenebilir. Episklerit genellikle RA aktivitesi ile korelasyon gösterir.

İnterstisyel akciğer hastalığı, romatoid hastalığın en sık görülen pulmoner tutulum şeklidir [57]. Seyri idiyopatik pulmoner fibrozis ile benzer olup, tedavisinde immunsupresif tedavi verilmektedir [58]. RA'da plevral hastalık yaygın olarak görülür ancak çoğunlukla klinik olarak sessizdir [59]. Plevral efüzyonlar otopsi serilerinde %40-70 arası saptanırken, semptomatik olarak hastaların %5-20'sinde saptanmıştır. Plevral efüzyonlar eksüdatif vasıfta olup glukoz konsantrasyonları genellikle 25 mg/dl'den düşüktür [60, 61]. RA tedavisi için kullanılan ajanların neden olduğu akciğer hastalığı, doğrudan pulmoner toksisite (örneğin, nadiren metotreksat, anti TNF ajanları ve altın tuzları) veya immünoşüpresyonlardan

kaynaklanan enfeksiyöz komplikasyonların bir sonucu olarak ortaya çıkabilir [62, 63].

RA'da koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon riski artmıştır [64]. Perikardit hastaların %10 unda saptanabilir. Perikardiyal efüzyon varlığı ise hastaların yaklaşık %30'unda gösterilmiştir [65]. RA'lı hastalarda ani ölüm ve miyokard enfarktüsü risklerinin arttığı görülmektedir. Her ne kadar geleneksel kardiyak risk faktörlerinin prevalansı RA'lı hastalarda genel popülasyona göre daha fazla bulunsa da epidemiyolojik veriler RA'nın koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. RA'lı hastalar arasında, sistemik tutulumu olanlarda koroner olay riski daha yüksektir [66].

Romatoid artrit böbrek tutulumu nadirdir ve mesangioproliferatif tipte bir fokal glomerülonefrit(hızlı böbrek fonksiyon kaybı olmaksızın), membranöz nefropati, romatoid vaskülit şeklinde tutulum olabilir [67]. RA tedavisinde kullanılan NSAİ (Non-steroidal anti nflamatuvar), Siklosporin dahil olmak üzere bazı ilaçların renal toksisitesi daha yaygın g r lmektedir. Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda nadiren glomerülonefrit vakaları bildirilmiştir [68]. Uzun süreli RA seyrinde sekonder AA tipi amiloidoz gelişmektedir [69].

Anemi, aktif romatoid artrit (RA) hastalarında yaygın olarak bulunur. RA'lı hastaların çoğunda eritrosit sedimentasyon hızı ve genel hastalık aktivitesi ile ilişkili hafif normositik hipokromik anemi saptanır. Felty sendromlu hastalarda seropozitif RA ve n tropeni vardır. Lenfoproliferatif hastalıklar RA'lı hastalarda artmış sıklıkta görülür. Lenfoma riski uzun süreli, aktif hastalık varlığı ile artmaktadır [70].

RA'lı hastalarda artmış inflamasyon ve artmış kortikosteroid kullanımı nedeniyle osteoporoz görülme sıklığı artmaktadır [71].

2.1.6 Laboratuvar

Romatoid artritli (RA) hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmede yardımcı olan klinik olarak yararlı biyolojik belirteçler akut faz reaktanlarını, özellikle eritrosit sedimentasyon oranını (ESR) ve C-reaktif proteinini (CRP) içerir. ESR, RA'da hastalık aktivitesi ve şiddetiyle ilişkilidir ve tedavi yanıtını izlemede faydalıdır. ESR, romatoid artritli hastalarda radyolojik hasarın göstergesi sayılabilir [72]. CRP, sedimentasyon gibi RA da hastalık aktivitesini göstermektedir. CRP' de sedimentasyon hızına benzer şekilde radyolojik hastarın göstergesidir [73].

RA'nın tanısı için klinik olarak yararlı olan biyolojik belirteçler; Romatoid Faktör (RF) ve sitriline peptidlere karşı Anti-CPP antikolarıdır. RF, immünoglobulin G'nin (IgG) Fc bölümüne karşı gelişen otoantikordur. RA hastalarının genellikle %70-80'inde bulunur. Genellikle IgM, seyrek olarak IgA, IgG yapısındadır. IgM tipi RA için daha spesifiktir. RF'nin romatoid artrit tanısında spesifitesi %60-80 olmakla beraber sensitivitesi %70-80 oranında olup daha yüksektir [74]. RF, romatoid artrit dışı birçok hastalıkta yükselebilir. Ancak RA tanı kriterleri içinde Anti-CCP ile birlikte bulunmaktadır.[1] Üstelik, yüksek titre RF, interstisyel akciğer hastalığı ve vaskülit gibi ekstraartiküler bulgular ile daha güçlü bir korelasyon göstererek, şiddetli bir hastalık seyrinin daha iyi bir göstergesi olarak görünmektedir [75].

Anti-CCP, romatoid artritli hastaların tanısall değerlendirilmesinde yararlıdır. RA'da Anti-CCP test duyarlılığı %50-75 arasında değişirken, Anti-CCP spesifitesi nispeten daha yüksektir ve genellikle %90'ların üzerindedir. Özellikle erken poliartritin tanısında yararlıdır [76].

Ekstraartiküler hematolojik bulgular olarak inflamasyona bağlı kronik hastalık anemisi sıklıkla saptanır. RA tedavisinde kullanılan NSAİ ajanlara bağlı olarak gastrointestinal sistem kanamaları sonucu demir eksikliği anemisi görülebilir. İmmüsupresif ajanlara bağlı sitopeniler de laboratuvar bulgusu olarak saptanabilir. Metotreksat kullanımına bağlı megaloblastik anemi görülebilir. RA'ya reaktif trombositoz eşlik edebilir.

RA'da sinovial sıvı incelendiğinde; inflamatuvar karakterde eklem sıvısı gözlenir. Lökosit sayısı mm³'te 5000-50000 arasında ve nötrofil hakimiyetindedir. Genellikle glukoz seviyesi, serum glukozundan düşük veya aynı seviyededir.

2.1.7 Görüntüleme

2.1.7.1 Radyografi

Radyografi, kolay uygulanabilir, düşük maliyetli bir görüntüleme yöntemi olup RA tanısında ilk seçenek görüntülemedir. Temel dezavantajı; erken evre hastalıkta spesifik radyografik bulguların olmamasıdır [77]. Erozyonların varlığı RA'da tipik olmakla birlikte, spesifik değildir. Grafide osteofit oluşumu ve subkondral sklerozun olmaması da osteoartrit yerine RA'nın bir göstergesidir. RA; baskın olarak klinik bir tanı olduğundan, görüntülemenin ana rolü hastalığın takibidir. Geç aşamada eklem füzyonu ve deformite gelişimi ile diğer eroziv artritlerden ayırtedilebilir.

RA'nın en erken belirtisi periartiküler yumuşak doku şişliğidir. Juxta-artiküler osteopeni, diğer bir erken işarettir [78]. Erken dönemde, eklem aralıklarının efüzyona sekonder genişlediği görülür. Bununla birlikte ilerleyen evrelerde, kırkırdak yıkımıyla beraber, eklem aralıklarının daraldığı gözlenir. Erozyonlar tipik olarak eklemlerinkenarlarında hem medial hem lateral tarafta bulunur. Marjinal erozyonlar, hipertrofik sinoviumun ve granülasyon dokusunun doğrudan mekanik etkisinin sonucu olarak ortaya çıkar. Grafide subluksasyonlar, kuğu boynu, düğme iliği deformiteleri saptanabilir.

RA'nın ilerleyen evrelerinde eklem füzyonu ve ankilozu yaygındır. Bu durum elin işlevselliğini belirgin olarak azaltır ve günlük yaşam aktivitelerini etkiler. Son aşamada, geniş erozyonlar kemik rezorbsiyonu ile sonuçlanabilir.

2.1.7.2. Manyetik Rezonans

Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme, RA ile ilişkili yumuşak doku değişiklikleri, kırıldak defektleri ve kemik erozyonu hakkında ayrıntılı bilgi sağlar [79, 80]. Özellikle, kemik erozyonlarının başlangıcından önce sinovyal hipertrofi ve pannus oluşumunu saptama yeteneği, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların ortaya çıkmasıyla daha değerli hale gelmiştir. RA'nın ilerlemesini geciktiren ilaçlar hastalığın erken evrelerinde en etkilidir [81].

MR'ın RA'daki erken değişikliklere daha duyarlı olduğu ve RA tanısında diğer görüntüleme yöntemlerinden daha değerli olduğu gösterilmiştir [82]. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanımının göreceli olarak yüksek maliyetli olması ve klostrifobik hastalarda tolere edilememesi en önemli dezavantajlarıdır.

2.1.7.3. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) son dönemde RA hastalarının tanısında sıklıkla kullanılan düşük maliyetli ve radyolog bağımlı bir görüntüleme yöntemidir. Gerçek zamanlı uygulanabilir ve karşılıklı eklem değerlendirilmesine olanak sağlar. Deneyimli radyologlar tarafından yumuşak dokular ve eklemlerde efüzyon varlığı değerlendirilebilir. Ek olarak kas ve tendon subluksasyonları ve tenosinovit hakkında bilgi sağlar. RA'daki küçük eklemlerin değerlendirilmesinde yüksek frekanslı proba sahip yüksek çözünürlüklü sonografi kullanılır. Eklem efüzyonu hipoekoik iken hipertrofik sinovium daha ekojeniktir. Romatoid nodüller keskin kenarlı sıvı dolu yuvarlak boşluklar olarak görülür. Kemik erozyonu, hiperekoik kortekste düzensizlikler olarak görülebilir [83]. Ek olarak, USG özellikle erken hastalığın değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografiden daha duyarlıdır [84].

2.1.7.4. Bilgisayarlı Tomografi

Genel olarak kemik yapıların görüntülenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografinin (BT), romatoid artritte kemik erozyonlarının tespitinde

MR'dan daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [85, 86]. Bununla birlikte, romatoid artritli hastalarda sinovit ve tenosinovit tespiti için BT çalışmaları yeterli değildir. En önemli dezavantajı, iyonize radyasyon içermesidir.

2.1.8 Tanı

RA'nın klinik tanısı, büyük oranda kronik enflamatuvar artrit belirti ve semptomlarına dayanır ve laboratuvar ve radyografik sonuçlarla desteklenir. Hastalarda tanının esasını anamnez ve fizik muayene oluşturur. 2010 yılında, American College of Rheumatology (ACR) ile European League Against Rheumatism (EULAR) arasında iş birliği ile, erken tanı ve hastalık modifiye edici tedavi (DMARD) ajanlardan faydalanacak hastaları belirlemek amacıyla RA için 1987 ACR sınıflandırma kriterleri revize edilmiştir. Yeni revize edilmiş kriterler ile ≥ 6 puan varlığı RA tanısını netleştirir [1].

Tablo-2.1: Romatoid Artrit 2010 ACR/EULAR Sınıflama Kriterleri

Romatoid artrit 2010 ACR/EULAR sınıflama kriterleri		Puan
Eklem Tutulum	1 büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz, ayak bileği)	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (MKF, PIF, 1.IF, MTF, el bileği)	2
	4-10 küçük eklem	3
	>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
Seroloji	Negatif CRP ve negatif ESR	0
	Düşük-pozitif RF veya düşük pozitif anti-CCP (normal düzeyin < 3 kat)	2
	Yüksek-pozitif RF veya yüksek pozitif anti-CCP (normal düzeyin >3 kat)	3
Akut Faz Reaktanları	Normal CRP ve Normal ESR	0
	Anormal CRP veya Anormal ESR	1
Semptom Süresi	<6 hafta	0
	>6 hafta	1

Yeni sınıflandırma kriterleri, eski kriterlerden birkaç şekilde farklılık gösterir. Yeni kriterler, RA tanısı için RF'den daha fazla özgünlük taşıyan serum anti-CCP antikolar varlığını içerir. Ayrıca RA'nın erken dönemlerinde nadiren görülen romatoid nodüller veya radyografik eklem hasarı içermemektedir. Çalışmalarla yeni kriterlerin duyarlılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [87]. Yeni 2010 ACR-EULAR kriterlerinin, “tanı kriterleri” yerine “sınıflandırma kriteri” olduğu, eklem hasarı ve kalıcı sinovit ile giden kronik hastalığı yakalamayı hedeflediği vurgulanmıştır.

2.1.9 Tedavi

Romatoid artrit tedavisinin hedefleri; semptomatik rahatlama sağlama, eklem tahribatının engellenmesi, fonksiyon kaybının engellenmesi, RA ilişkili morbidite ve mortalite azaltılması ve ilaç ilişkili toksisitenin minimize edilmesidir. İnflamasyonu baskılama tedavide ana basamaktır. İnflamasyon hızla azaltılmasıyla eklem hasarının ilerlemesi önlenir. Bu nedenle, romatoid artrit tedavisi, hastalık aktivitesinin düzenli olarak değerlendirilmesini, bu aktiviteye göre ilaçların modifikasyonunu içeren stratejik bir yaklaşım gerektirir (Hedefe yönelik tedavi) [88].

Hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla en sık ESR ve CRP kullanılmaktadır. Akut faz reaktanları aktif artrit ile korelasyon göstermektedir ve radyolojik tutulum ile korelasyonu vurgulanmıştır [73]. Akut faz reaktanları dışında hastalık aktivitesini gösteren skarlama sistemleri mevcuttur. Hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28) skarlama sistemi, hastaların eklem bulguları, akut faz yanıtlarını ve ağrı skarlamasının birlikteliği ile oluşmaktadır. Vurgulanan en önemli dezavantajı düşük dereceli sinoviti gözden kaırmasıdır [89]. DAS-28 skarlama sisteminde skor sonucuna göre tedavi değişikliği planlanabilir. DAS-28 skarlama sistemi Tablo-2.1.2' de gösterilmiştir.

Tablo-2.2: DAS-28 Skorlama Sistemi

DAS-28 skoru	Aktivite
$DAS-28 \leq 2.6$	Remisyon
$2.6 < DAS-28 \leq 3.2$	Düşük Hastalık Aktivitesi
$3.2 < DAS-28 \leq 5.1$	Orta Hastalık Aktivitesi
$DAS-28 > 5.1$	Yüksek Hastalık Aktivitesi

DAS-28 dışında çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerinden en sık kullanılan SDAI (Simplified Disease Activity Index) ve CDAI (Clinical Disease Activity Index)'dir. SDAI skorlaması eklem durumu, hasta ve doktor global değerlendirme skoru, CRP yi içerir. Tablo-2.1.3'te skorlama sistemi gösterilmiştir.

Tablo-2.3: SDAI Skorlama Sistemi

SDAI skoru	Aktivite
$SDAI \leq 3.3$	Remisyon
$3.3 < SDAI \leq 11$	Düşük Hastalık Aktivitesi
$11 < SDAI \leq 26$	Orta Hastalık Aktivitesi
$SDAI > 26$	Yüksek Hastalık Aktivitesi

CDAI skorlaması, SDAI den farklı olarak laboratuvar değerlendirmesi içermemektedir. Tablo-2.1.4 de CDAI skorlama sistemi gösterilmiştir.

Tablo-2.4: CDAI Skorlama Sistemi

CDAI skoru	Aktivite
$CDAI \leq 2.8$	Remisyon
$2.8 < CDAI \leq 10$	Düşük Hastalık Aktivitesi
$10 < CDAI \leq 22$	Orta Hastalık Aktivitesi
$CDAI > 22$	Yüksek Hastalık Aktivitesi

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar; non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAI), glukokortikoidler, konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) ve biyolojik hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) olarak sınırlandırılabilir. RA erken tedavi edildiğinde, %50'nin üzerindeki hastalarda remisyon gözlenebilir. Tedavinin ana basamağı hastalık modifiye edici ajanların (DMARD) kullanımudur [90].

2.1.9.1 DMARD

DMARD'lar sinovyumdaki hastalık sürecini durdurabilen veya modifiye edebilen bir grup ilaçtır. Bu ilaçlar ayrıca hastalığın radyografik ilerlemesini durdurabilir veya yavaşlatabilir [91].

2.1.9.1.a Konvansiyonel DMARD'lar

Bu ilaç grubuna, metotreksat, sülfasalazin, antimalaryal ilaçlar (hidroksiklorokin ve diğerleri), leflunomid, azatiyoprin ve tofacitinib dahildir. Konvansiyonel tedavilerin maksimum etkileri 2 ila 6 ay sonra gözlenmektedir. DMARD'lar etki gösterene kadar hastalığı kontrol etmek için glukokortikoid tedavisi gibi diğer önlemler gerekebilir.

Metotreksat (MTX); Folik asit antagonisti olup, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. Genellikle ilk tercih DMARD'dır. 5-30 mg/hf dozunda kullanılabilir. Hücrelerden adenzin salınımına neden olarak ek bir antiinflatuar etki de göstermektedir. Oral, sc, im formları bulunmakta olup, haftada 1 gün uygulanır. Toksik etkileri hızlı bölünün hücrelerde daha etkindir. En önemli yan etkisi kemik iliği supresyonudur. Bunun dışında karaciğer enzimlerinde artışa, gastrointestinal irritasyona yol açabilir [92]. Hepatotoksik olması nedeniyle ilaç kullanımı sırasında karaciğer enzim takibi ve kemik iliği supresyonu nedeniyle tam kan takibi yapılması gerekmektedir. Teratojendir, ilaç kesildikten 2 ay sonra hamile kalınabilir. İlaça bağlı intertisyel pnömoni gelişebilir, intertisyel akciğer hastalığının (İAH) oryata çıkmasına veya var olan İAH'nın progresyonuna neden olabilir.bu

durum tedavi başladıktan sonraki ilk 6 ay içinde belirgindir. Tedavide MTX kesilerek steroid başlanır [93]. Folik asitin, MTX yan etkilerini azaltması nedeniyle tedavi sırasında replasman yapılması önerilir [94]. MTX monoterapisi ile yeterli etkinlik sağlanamaz ise diğer DMARD tedavilerle kombine edilmesi önerilir [95].

Leflunomid; Dihidrooratat enzimini inhibe eder, primidin sentezini bozar ve aktive T lenfositleri inhibe eder [96]. 10-20 mg/gün dozunda kullanılabilir. Gis irritasyonu, kemik iliği supresyonu ve karaciğer enzim yüksekliğine yol açabilir. En sık yan etkisi diyare olup doz azaltılmasına yanıt verir. Teratojendir, ilaç kesildikten sonra en erken 2 yıl sonra hamile kalınabilir. Toksisite gelişimi veya gebelik istemi halinde, kolestiramin kullanımı ile ilacın vücuttan uzaklaştırılması hızlandırılabilir. MTX de olduğu gibi, ilaç kullanımı sırasında karaciğer enzim ve tam kan takibi önerilmektedir. Leflunomid ile yapılan çalışmalarda monoterapi olarak kullanımında MTX'a benzer şekilde hastalığın progresyonunu ve semptomlarını azalttığı gösterilmiştir [97].

Antimalaryal ilaçlar; klorakin ve hidroksiklorakin antimalaryal ilaç olup RA tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. 200-400 mg/gün dozunda kullanılabilir. Düşük toksisite potansiyeli bulunmaktadır ve laboratuvar monitorizasyonu gerektirmez. 5 yıllık tedavi sonrasında retinal toksisite riski nedeniyle yıllık oftalmoloji kontrolü önerilir. Gebelikte kullanılabilir olmaları avantajlarıdır. Ancak bu tür ilaçların RA' da radyolojik ilerlemeyi geciktirdiği gösterilememiştir [98]. Tek başına etkinliği düşük olup diğer DMARD tedavileri ile kombine kullanılırlar [99].

Sulfasalazin; yapısında sülfadipiridin ve 5-aminosalisilik asit bulunmaktadır. Etki mekanizması net olmamakla beraber, reaktif oksijen metabolitleri üzerinden oksidatif hasarı etkileyerek, etkili olduğu düşünülmüştür. 1-3 g/gün dozunda verilebilir. Gis irritasyonu, kemik iliği supresyonu, karaciğer enzim yüksekliği ve alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Tedavi sırasında laboratuvar monitorizasyonu önerilir. Sulfasalazin, sıklıkla antimalaryal ilaçlar ve MTX ile kombine olarak tedavide kullanılır [99].

Tofacitinib; JAK kinaz inhibitörü olan bu ilaç RA da son dönemde onay almıştır [100]. Günde 2 kez 5 mg olarak verilir. Tedavi sırasında tam kan ve karaciğer enzim test monitorizasyonu önerilir. Enfeksiyon, tüberküloz ve maligniteler yan etkide göz önünde bulundurulmalıdır. Tofacitinib'in; ilk DMARD tedavisi olarak etkin olduğu gösterilmiştir [101].

Azatiopirin; adenin ve guanin sentezini bozarak T ve B hücre fonksiyonlarını baskılar bu etkileri nedeniyle RA da kullanılabilir. Özellikle kullanım yeri RA' ya bağlı vaskülit gibi ağır tablolardır [102].

2.1.9.1.b Biyolojik DMARD'lar

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, RA patofizyolosinde özellikle TNF-a, IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin rolü aydınlatılmıştır. Bu anlayış, TNF-a'ya (etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab ve sertolizumab), IL-1 (anakinra) ve IL-6'ya (tocilizumab ve sarilumab) yönelik biyolojik ajanların geliştirilmesi ve klinik kullanımına yol açmıştır. Ek olarak, B hücrelerine etkili (anti-CD20) ve T hücresi aktivasyonu için ikinci sinyali bloke eden (abatacept) monoklonal antikorlar, romatoid artrit için etkili tedavilerdir [103-109].

Biyolojik DMARD'lar MTX ile kombine edildiğinde, metotreksata rağmen aktif hastalığı olan hastalarda hastalık aktivitesini azalttığı ve radyografik ilerlemeyi yavaşlattığı gösterilmiştir [110]. Tocilizumab- metotreksat kombinasyonu ile erken tedavinin, erken eroziv romatoid artritte, kabul edilebilir güvenlik ve tolere edilebilirlikle; tek başına metotreksattan daha fazla sürdürülebilir klinik, fonksiyonel ve radyografik fayda sağladığı gösterilmiştir [111]. Tocilizumab kullanan hastalarda IL-6 blokajı nedeniyle, tedavi etkinliği değerlendirmede akut faz cevabı değerlendirilmesinin sağlıklı olmayacağı unutulmamalıdır.

Biyolojik tedavi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar hakkında dikkatli olunmalıdır. Özellikle TNF-a inhibitörleri ve IL-1 antagonist kullanımında tüberküloz açısından hastalar takip edilmeli ve ilaç öncesi latent tüberküloz açısından

araştırılmalı ve riskli hastalarda izoniazid profilaksisi verilmelidir. [112] Ayrıca; TNF-a inhibitörleri ile artmış demiyelizan hastalık, ilaca bağlı lupus ve konjestif kalp yetmezliği riski arttığı saptanmıştır [113]. Anti-CD20 tedavilerinden ritüximab ile hepatit b reaktivasyonu riski ve progresif multifokal lökoensefalopati (JC virüs) arttığı gösterilmiştir [114, 115]. Yüksek maliyetleri nedeniyle ülkemizde DMARD direnci olan hastalarda kullanılmaktadır.

2.2. Romatoid Artrit Ve Osteoartritte Temporomandibular Eklem Tutulumu

Temporomandibular eklem (TME) birçok romatlojik hastalıkta etkilenmektedir. Özellikle romatoid artrit ve psöriatik artritte diğer romatolojik hastalara kıyasla daha sık TME tutulumu saptanmıştır [3]. Romatoid Artrit’li hastalarda TME tutulumu ilk kez 1874 ‘de Garrod tarafından tanımlanmıştır.

RA’lı hastalarda çene ağrısı sorgulandığında hastaların %19 unda semptom varlığı gözlenmiştir [4]. Yapılan başka bir çalışmada RA ile takipli hastaların yaklaşık %20 sinde TME hassasiyeti bulunmuştur [5]. Romatoid Artrit’li hastalarda literatürde TME tutulumu üzerine yapılan çalışmalarda oldukça geniş bir aralıkta tutulum gösterilmiştir. Bu farklılık; kullanılan farklı muayene yöntemleri, hasta seçimi ya da eklem tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılan tanı kriterlerinin ve seçilen görüntüleme yöntemlerinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Erken dönemde radyografik olarak değişiklikler görülmeyebilir. En sık rapor edilen semptomlar diüurnal ve nokturnal ağrı, şişlik, krepitasyon, hareket esnasında hassasiyet, kısıtlılık ve çene kitlenmesidir. RA da TME sıklıkla etkilenmekle beraber, semptomlar az sayıda hastada gözlemlenmektedir. Romatolojik hastalıklarda; hastaların en az %33’ünde semptom olduğu, %75’inde ise radyolojik olarak en az bir bulgunun olduğu gösterilmiştir [9].

Temporomandibular eklem tutulumunun şiddeti hastalığın şiddeti ile doğru orantılıdır.

Temporomandibular eklemin en yaygın artrit tipi dejeneratif artrittrir. Temporomandibular eklem ağırlık taşıyan bir eklem değildir, ancak parafonksiyonel aktiviteler sırasındaki stres bazı hastalarda dejeneratif değişikliklerin olmasına katkıda bulunur. Genellikle, osteoartritin altında yatan belirli bir sebep vardır ki bu duruma ikincil osteoartrit veya sekonder osteoartrit denilmektedir. Sıklıkla travma, radyoterapi, geçirilmiş cerrahiler sonrası çene ekleminde dejeneratif değişikliklere bağlı olarak görülmektedir [116].

2.3. Temporomandibular Eklem Görüntülemesinde Ultrasonografinin Yeri

Temporomandibular eklem tutulumunu değerlendirmek için birçok modalite kullanılabilir. TME'nin anatomik karmaşıklığı nedeniyle uygun görüntüleme tekniğini seçmek esastır. TME patolojisi için grafilerin kullanılması yeterli değildir. Genel radyografik bulgular kondil başında erezyon ve düzleşme, hareket esnasında kısıtlılık, artiküler eminenste düzleşmedir [117]. Osseöz değişiklikler BT ile daha iyi saptanmaktadır. MRG, TME'in yumuşak doku bileşenlerini görüntülemede en etkili tekniktir. MRG'da eklem diskinin yeri ve morfolojisi görüntülenir. Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, TME görüntülemesinde yararlı olabilecek invaziv olmayan, dinamik, ucuz bir görüntüleme tekniğidir.

Ultrasonografi (USG) ile TME değerlendirilmesi son dönemlerde kullanılan bir yöntemdir. Kondil başı, glenoid fossa, temporal kemik, eklem diski, eklem kapsülü, artiküler ligament ve tendon yapışma yerleri değerlendirilebilir [10]. TME'nin USG değerlendirmesinin RA'nın klinik değerlendirmesinde önemli bir rol oynayabileceği ve özellikle eklem efüzyonunun değerlendirilmesinde yararlı olduğu vurgulanmaktadır. Üstelik, MRG ile karşılaştırıldığında, US görüntülemenin pahalı olmadığı, her zaman gerçekleştirilebileceği ve kolaylıkla tekrar edilebileceği, uzun bir zamana ihtiyaç duymadığı ve eklemlerin statik ve dinamik değerlendirilmesine olanak sağladığı gözlenmiştir [118].

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı poliklinikleri ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre romatoid artrit tanısı alan 20 gönüllü, çene bölgesi dışında osteoartrit tanısı alan 20 gönüllü ve çene eklemine ilgilendiren hastalığı bulunmayan 20 gönüllü olacak şekilde toplam 60 gönüllü alınmıştır. Çalışmamız bir vaka-kontrol serisi olup etik kurul onayını takiben çalışma katılımcılarına onam formu imzalatılmıştır. Hastalara temporomandibular eklem USG uygulanmış ve usg verileri kaydedilmiştir.

Bireyler çene eklemine yönelik şikayetlerinden bağımsız olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin sosyodemografik özellikleri, medeni hali, boy ve kiloları, sigara öyküsü, ek hastalıkları kaydedilmiştir. Ek olarak RA grubundaki gönüllülerden hastalık tanı yılı, kullandığı ilaçları, ESR ve CRP değerleri, RF ve Anti-CCP antikor varlığı not edilmiştir.

Tüm gönüllülerde TME'de klik sesi varlığı, çene eklem ağrısı ve çene hareketlerinde yorgunluk varlığı sorgulanmıştır. Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) uygulanmış, Görsel analog skala sonuçları kaydedilmiştir.

Temporomandibular eklemde ya da masseter kasında palpasyon ile ağrı, eklem hareketi esnasında klik sesi ya da krepitasyon varlığı, ağız açma hareketinde kısıtlılık ve ağız açma hareketi esnasında TME ya da masseter kasında ağrı varlığı dikkate alınmıştır. Ek olarak RA ile takipli hastaların hassas ve şiş eklem sayıları kaydedilerek laboratuvar ve hasta global skorlamaları ile birlikte DAS-28 ESR düzeyleri hesaplanmıştır.

Çalışmada dışlama kriteri olarak; 18 yaşın altında olmak, aktif malignite varlığı, çene eklemine ilgilendiren operasyon öyküsü, geçirilmiş çene travması öyküsü varlığı, baş ve boyuna radyoterapi öyküsü ve bifosfanat kullanım öyküsü belirlenmiştir.

Katılımcılara temporomandibular eklem patolojileri saptamak amacıyla temporomandibular eklem USG uygulanmış; eklem düzensizlikleri ve kapsül kalınlığı kaydedilmiştir. Ek olarak protrüde disk, osteofit ve efüzyon varlığı araştırılmıştır. USG tetkiki mesleğinde deneyimli, çalışma katılımcısı, Radyoloji A.B. D. öğretim görevlisi tarafından tüm hastalara tek radyolog ile uygulanmıştır. USG de kapsül kalınlığı milimetre (mm) cinsinden verilmiş olup, eklem düzensizlikleri “normal, normale yakın, hafif, hafif-orta, orta, orta-ileri, ileri” olarak derecelendirilmiştir.

3.1 İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (min-maks), nominal değişkenler için ise kişi sayısı (n) ve (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasındaki farklılığın önemliliği, Student's t testi/Mann-Whitney U Testi ile araştırılmıştır. Romatoid Artrit, Osteoartrit ve Sağlıklı gönüllüler arasındaki farklılığın önemi Tek Yönlü Varyans Analizi(ANOVA)/Kruskall Wallis testi ile araştırılmış olup nominal değişkenler ise Pearson Ki-Kare /Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Romatoid artrit grubuna 20 gönüllü, Osteoartrit grubuna 20 gönüllü, sağlıklı kontrol grubuna 20 gönüllü dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo-4.1’de yer almaktadır.

Tablo-4.1: Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	RA grubu	OA grubu	Sağlıklı	P değeri
	Sayı (n=20)	Sayı (n=20)	Sayı (N=20)	
Cinsiyet				1,000
Kadın	17	17	16	
Erkek	3	3	4	
Medeni Hal				0,310
Evlü	20	19	17	
Bekar	0	1	2	
Boşanmış	0	0	1	
Eğitim Durumu				0,003
Okuryazar-İlkokul	12	7	1	
Ortaokul	3	1	1	
Lise	3	6	6	
Üniversite	2	6	12	
Sigara				0,874
Aktif içici	4	6	4	
Bırakmış	3	2	4	
Hiç içmemiş	13	12	12	
Ek Hastalık				0,002
Var	15	14	5	
Yok	5	6	15	
Steroid Öyküsü				<0,001
Var	19	2	1	
Yok	1	18	19	
Aktif Steroid Kullanımı				<0,001
Var	15	1	1	
Yok	5	19	19	
	Ort±SS Med(Min-Max)	Ort±SS Med(Min-Max)	Ort±SS Med(Min-Max)	
Yaş	56,2±8,2 57,5(36-68)	54,05±6,4 56,0(43-66)	50,2±7,9 56(38-61)	0,066
Kilo (kg)	79,25±19,6 76,5(50-120)	82,8±14,0 80(63-120)	72,5±10,0 70(55-92)	0,070
Boy (metre)	1,61±0,08 (1,48-1,79)	1,66±0,08 (1,50-1,85)	1,66±0,09 (1,50-1,85)	0,213
Vücut Kitle İndeksi	29,7±6,1 29,3(19,5-40,0)	29,9±5,3 28,1(22,5-45,1)	26,2±3,4 26,3(21,1-34,3)	0,021
Tanı Süresi(yıl)	13,9±8,5 11,5(1-30)	3,7±3,8 1(0,1-10)	...	<0,001
C-reaktif protein (CRP)	27,5±39,1 10(0,6-142)	5,0±4,1 4(0,3-16,8)	4,3±5,6 1,9(0,5-22,0)	0,001
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)	30,3±26,1 26(4-96)	12,9±8,0 9(6-34)	12,6±10,0 8(3-33)	0,073

Ort:Ortalama, Med: Median, Min:Minimum, Max: Maximum, SS:Standart sapma

RA grubundaki katılımcıların 3'ü (%15), OA grubundaki katılımcıların 3'ü (%15) ve sağlıklı gruptaki katılımcıların 4'ü (%20) erkek olup gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$). Yaş ortalaması RA grubunda $56,2\pm8,2$, OA grubunda $54,05\pm6,4$ ve sağlıklı grupta $50,2\pm7,9$ olarak görüldü. Gruplar arasında yaş açısından farklılık görülmedi ($p=0,066$). Çalışmada katılımcıların büyük çoğunluğunu evli bireyler oluşturmaktaydı. Gruplar arasında eğitim durumları anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,003$). RA grubunda okuryazar-ilkokul daha sık bulunmakta iken sağlıklı grupta üniversite mezunları daha yüksek sıklıkta görüldü. RA grubunda 4 aktif sigara içicisi, 3 sigarayı bırakmış birey 13 hiç sigara içmemiş birey bulunmaktayken, OA grubunda 6 aktif sigara içici, 2 bırakmış, 12 hiç içmemiş, Sağlıklı grupta 4 aktif sigara içici, 4 bırakmış ve 12 hiç içmemiş birey bulunmaktaydı. Sigara içiciliği açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Sağlıklı grupta istatistiksel anlamlı olarak ek hastalık sıklığı daha az görüldü ($p=0,002$). Steroid öyküsü ve steroid aktif kullanımı RA grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

RA grubunun Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $29,7\pm6,1$, OA grubunun $29,9\pm5,3$, Sağlıklı grubun $26,2\pm3,4$ idi. VKİ analizinde sağlıklı grup istatistiksel anlamlı olarak OA grubuna kıyasla daha düşük VKİ değeri görüldü ($p=0,042$). Sağlıklı grup, RA ile kıyaslandığında daha düşük VKİ değerine eğilim gözlemlendi ($p=0,056$). RA ve OA grupları arasında farklılık gözlenmedi ($p=1,000$).

RA grubunda katılımcıların kilosu ortalama $79,25\pm19,6$, OA grubunda $82,8\pm14,0$, sağlıklı grupta $72,5\pm10,0$ görüldü. Gruplar arasında farklılık gözlenmedi. ($p=0,070$). Grupların boyları arasında farklılık gözlenmemekle beraber RA grubunda ortalama boy $1,61\pm0,08$, OA grubunda $1,66\pm0,08$, sağlıklı grupta $1,66\pm0,09$ 'du.

RA grubunda istatistiksel anlamlı olarak yıl bazında tanı süresi OA grubuna göre daha daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Katılımcıların CRP değerlerine bakıldığında RA grubunda $27,5\pm39,1$, OA grubunda $5,0\pm4,1$, sağlıklı grupta $4,3\pm5,6$ olarak görüldü. RA grubunda CRP değeri

hem sağlıklı gruptan ($p=0,001$) hem de OA grubundan ($p=0,013$) istatistiksel anlamlı şekilde yüksek görüldü. Sedimentasyon değerlerine bakıldığında ise istatistiksel anlamlı olmamakla beraber RA grubunda daha yüksek ESR değerine eğilim bulundu ($p=0,073$).

Katılımcılara uygulanan görsel analog ölçeği ve sağlık değerlendirme anketi sonuçları Tablo-4.2 de verilmiştir.

Tablo-4.2: Grupların Görsel Analog Ölçeği ve Sağlık Değerlendirme Anketi Açısından Karşılaştırılması

Değişkenler	RA grubu	OA grubu	Sağlıklı	P değeri
	Sayı (n=20)	Sayı (n=20)	Sayı (N=20)	
	Ort±SS Med(Min-Max)	Ort±SS Med(Min-Max)	Ort±SS Med(Min-Max)	
Görsel Analog Ölçeği	60,5±24,5 65(10-100)	26,7±26,6 17,5(0-70)	9,5±20,1 0(0-60)	<0,001
Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)	15,6±12,8 11,5(2-48)	4,95±5,6 3(0-21)	0,95±1,5 0(0-5)	<0,001

Ort:Ortalama, Med: Median, Min:Minimum, Max: Maximum, SS:Standart sapma

Her iki ölçek istatistiksel anlamlı olarak RA grubunda, OA grubuna ve sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek değerlerde bulunmuştur. Sağlıklı grup ile RA arasında anlamlı ilişkinin p değeri= $<0,001$ iken osteoartrit grubu ile RA arasındaki anlamlı ilişkinin p değeri= 0,004'tür.

Romatoid artrit grubunda bulunan 20 katılımcının, 12'sinde (%60) Anti-CCP antikor, 14'ünde(%70) RF antikor pozitif saptanmıştır.

Hastaların çene eklemine yönelik sorgulamaları yapılmış olup veriler Tablo-4.3 de sunulmuştur.

Tablo-4.3: Çene Eklemine Yönelik Semptomların Gruplar Arası Karşılaştırması

			GRUP			Toplam	P değeri
			RA	OA	Sağlıklı		
ÇİĞNEMEDE AĞRI	Evet	Sayı	10	5	3	18	0,045
		Yüzde (%)	50,0%	25,0%	15,0%	30,0%	
	Hayır	Sayı	10	15	17	42	
		Yüzde (%)	50,0%	75,0%	85,0%	70,0%	
TME EKLEMDE AĞRI	Evet	Sayı	8	8	4	20	0,301
		Yüzde (%)	40,0%	40,0%	20,0%	33,3%	
	Hayır	Sayı	12	12	16	40	
		Yüzde (%)	60,0%	60,0%	80,0%	66,7%	
KLİK DUYULMASI	Evet	Sayı	13	8	8	29	0,189
		Yüzde (%)	65,0%	40,0%	40,0%	48,3%	
	Hayır	Sayı	7	12	12	31	
		Yüzde (%)	35,0%	60,0%	60,0%	51,7%	

RA grubunda 10 birey (%50) OA grubunda 5 birey (%25) ve sağlıklı grupta 3 birey (%15) çiğneme sırasında ağrı tariflemiş ve RA grubunda anlamlı olarak daha sık çiğneme sırasında ağrı saptanmıştır ($p=0,045$). Temporomandibular eklemde ağrı tarifleyen RA grubunda 8(%40), OA grubunda 8(%40), Sağlıklı grupta 4(%20) birey saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık TME ağrı açısından gözlenmemiştir ($p=0,301$). RA grubunda 13(%65) birey, OA grubunda 8(%40) birey ve sağlıklı grupta 8(%40) birey eklemde klik sesi tariflemekte olup gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,189$).

Hastaların çene eklemlerine yönelik fizik muayeneleri yapılmış, TME'nin palpasyon ile ağrı durumu, eklem hareketleri sırasında klik sesi varlığı, palpasyonla krepitasyon varlığı, ağız açmada kısıtlılık, ağız açma sırasında palpasyon ile TME ağrısı kaydedilmiş ve bu muayeneler sırasında elde edilen veriler Tablo-4.4' da verilmiştir.

Tablo-4.4: Çene Eklemine Yönelik Fizik Muayene Bulgularının Gruplar Arası Karşılaştırması

			GRUP			Toplam	P değeri
			RA	OA	Sağlıklı		
TME PALPASYONU İLE HASSASİYET	Hayır	Sayı	11	18	19	48	0,006
		Yüzde %	55,0%	90,0%	95,0%	80,0%	
	Evet	Sayı	9	2	1	12	
		Yüzde %	45,0%	10,0%	5,0%	20,0%	
KLİK SESİ	Hayır	Sayı	14	15	15	44	0,918
		Yüzde %	70,0%	75,0%	75,0%	73,3%	
	Evet	Sayı	6	5	5	16	
		Yüzde %	30,0%	25,0%	25,0%	26,7%	
KREPİTASYON	Hayır	Sayı	16	17	19	52	0,505
		Yüzde %	80,0%	85,0%	95,0%	86,7%	
	Evet	Sayı	4	3	1	8	
		Yüzde %	20,0%	15,0%	5,0%	13,3%	
AĞIZ AÇMADA KISITLILIK	Hayır	Sayı	18	17	20	55	0,353
		Yüzde %	90,0%	85,0%	100,0%	91,7%	
	Evet	Sayı	2	3	0	5	
		Yüzde %	10,0%	15,0%	0,0%	8,3%	
AĞIZ AÇARKEN PALPASYON İLE TME DE AĞRI	Hayır	Sayı	16	19	20	55	0,115
		Yüzde %	80,0%	95,0%	100,0%	91,7%	
	Evet	Sayı	4	1	0	5	
		Yüzde %	20,0%	5,0%	0,0%	8,3%	

RA grubunda diğer gruplardan anlamlı farklı olarak TME palpasyonu ile ağrı saptanmış olup RA da 9 katılımcıda (%45) ağrı gözlemlenmiştir (p=0,006). OA grubunda 2(%10) katılımcıda, sağlıklı grupta 1(%5) katılımcıda palpasyon ile ağrı saptanmıştır. Klik sesi(p=0,918), krepitasyon varlığı(p=0,505), ağız açmada kısıtlılık(p=0,353), ağız açarken palpasyon ile TME ağrısı(p=0,115) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. RA grubunda 6(%30), OA grubunda 5(%25), sağlıklı grupta 5(%25) katılımcıda klik sesi duyulmuştur. Krepitasyon RA grubunda 4 (%20) katılımcıda, OA grubunda 3(%15), sağlıklı grupta 1(%5) katılımcıda

bulunmuştur. Ağız açmada kısıtlılık RA grubunda 2(%10) katılımcıda, OA grubunda 3(%15) katılımcıda saptanmış olup sağlıklı grupta kısıtlılık gözlenmemiştir. RA grubunda 4 katılımcıda (%20), OA grubunda 1 katılımcıda (%5) ağız açarken palpasyon ile TME ağrısı saptanmıştır, sağlıklı grupta katılımcılarda ağız açarken palpasyon ile TME ağrısı saptanmamıştır.

Ultrasonografik olarak sağ ve sol eklem dejenerasyon dereceleri ile gruplar arasındaki farklılık araştırılmıştır. USG bulguları sağ ve sol eklem düzensizlik bulguları olarak Tablo-10 ve Tablo-11’de verilmiştir. USG de “sağ” TME dejenerasyon oranlarına bakıldığında; RA grubunda 2 normal eklem, 1 normale yakın eklem, 8 hafif derecede dejenere eklem, 2 hafif-orta derecede dejenere eklem, 4 orta derecede dejenere eklem, 3 ileri derecede dejenere eklem saptanmıştır. OA grubunda ise; 3 normal eklem, 7 normale yakın eklem, 6 hafif derecede dejenere eklem, 1 hafif-orta derecede dejenere eklem, 2 orta derecede dejenere eklem, 1 orta-ileri derecede dejenere eklem saptanmış olup ileri evrede dejenere eklem gözlenmemiştir. Sağlıklı grup değerlendirildiğinde 7 normal eklem, 8 normale yakın eklem, 2 hafif derecede dejenere eklem, 1 hafif-orta derecede dejenere eklem, 2 orta derecede dejenere eklem saptanmıştır, orta-ileri ve ileri derece dejenere eklem gözlenmemiştir.

Tablo-4.5: USG’de Sağ TME Dejenerasyon Bulguları

			GRUP			Toplam
			RA	OA	Sağlıklı	
USG’ de SAĞ TME DEJENEREASYONU	Normal	Sayı (Yüzde)	2 (%10)	3 (%15)	7 (%35)	12(%20)
	Normale yakın	Sayı (Yüzde)	1 (%5)	7 (%35)	8 (%40)	16(%26,6)
	Hafif	Sayı (Yüzde)	8 (%40)	6 (%30)	2 (%10)	16(%26,6)
	Hafif-Orta	Sayı (Yüzde)	2 (%10)	1(%5)	1 (%5)	4(%6,7)
	Orta	Sayı (Yüzde)	4 (%20)	2(%10)	2 (%10)	8(%13,4)
	Orta-İleri	Sayı (Yüzde)	0	1(%5)	0	1(%1,7)
	İleri	Sayı (Yüzde)	3 (%15)	0	0	3(%5)
Toplam		Sayı (Yüzde)	20 (%100)	20 (%100)	20 (%100)	60 (%100)

USG de “sol” TME dejenerasyon oranlarına bakıldığında; RA grubunda 3 normal eklem, 2 normale yakın eklem, 9 hafif derecede dejenere eklem, 5 orta derecede dejenere eklem, 1 ileri derecede dejenere eklem saptanmıştır, hafif-orta, orta-ileri eklem dejenerasyonu gözlenmemiştir. OA grubunda ise; 1 normal eklem, 6 normale yakın eklem, 6 hafif derecede dejenere eklem, 3 hafif-orta derecede dejenere eklem, 2 orta derecede dejenere eklem, 2 orta- ileri derecede dejenere eklem saptanmış olup ileri evrede dejenere eklem gözlenmemiştir. Sağlıklı grup değerlendirildiğinde 6 normal eklem, 6 normale yakın eklem, 7 hafif derecede dejenere eklem, 1 orta derecede dejenere eklem saptanmıştır, hafif-orta, orta-ileri ve ileri derece dejenere eklem gözlenmemiştir.

Tablo-4.6: USG’de Sol TME Dejenerasyon Bulguları

			GRUP			Toplam
			RA	OA	Sağlıklı	
USG’ de SOL TME DEJENEREASYONU	Normal	Sayı (Yüzde)	3 (%15)	1 (%5)	6 (%30)	10(%16,7)
	Normale yakın	Sayı (Yüzde)	2 (%10)	6 (%30)	6 (%30)	14(%23,3)
	Hafif	Sayı (Yüzde)	9 (%45)	6 (%30)	7 (%35)	22(%36,6)
	Hafif-Orta	Sayı (Yüzde)	0	3 (%15)	0	3(%5)
	Orta	Sayı (Yüzde)	5 (%25)	2 (%10)	1 (%5)	8(%13,4)
	Orta-İleri	Sayı (Yüzde)	0	2 (%10)	0	2(%3,3)
	İleri	Sayı (Yüzde)	1 (%5)	0	0	1(%1,7)
Toplam		Sayı (Yüzde)	20 (%100)	20 (%100)	20 (%100)	60 (%100)

USG’ de eklem dejenerasyon bulguları “normal, normale yakın, hafif, hafif-orta, orta, orta-ileri, ileri” olarak derecelendirilmiş ancak bazı gruplarda saptanan değerlerin sayısal azlığı nedeniyle dereceler kendi aralarında gruplandırılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Gruplandırılmış şekli ile Sağ TME dejenerasyonu analizi sonucunda; gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). Sağ eklem dejenerasyon bulguları normal/normale yakın olarak saptanan 28 eklem %10,7 si RA grubuna ait olup, sağlıklı gruptan (%53,6) anlamlı olarak farklı

gözlenmiştir. Verilerin aralarında gruplandırıldığı şekli ile analizi Tablo-4.7 de verilmiştir.

Tablo-4.7: Gruplandırılmış Sağ TME Dejenerasyon Bulgularının Analizi

			GRUP			TOPLAM	P değeri
			RA	OA	Sağlıklı		
SAĞ TME DEJ. BULGULARI	Normal/ Normale yakın	Sayı	3	10	15	28	0,003
		Sağ TME dej yüzde %	10,7%	35,7%	53,6%	100%	
		Grup Yüzde %	15,0%	50,0%	75,0%	46,7%	
	Hafif/ Hafif-Orta	Sayı	10	7	3	20	
		Sağ TME dej yüzde %	50,0%	35,0%	15,0%	100,0%	
		Grup Yüzde %	50,0%	35,0%	5,0%	33,3%	
	Orta/ Orta-İleri/ İleri	Sayı	7	3	2	12	
		Sağ TME dej yüzde %	58,3%	25,0%	16,7%	100,0%	
		Grup Yüzde %	35,0%	15,0%	10,0%	20,0%	
TOPLAM		Sayı	20	20	20	60	
		Sağ TME dej yüzde %	33,3%	33,3%	33,3%	33,3%	
		Grup yüzde %	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Sağ ve sol kapsül kalınlıkları milimetre(mm) cinsinden tanımlanmıştır. RA grubunda ortalama sağ TME eklem kapsül kalınlığı $1,26 \pm 0,46$ mm, OA grubunda $1,29 \pm 0,47$ mm, Sağlıklı grupta $1,10 \pm 0,25$ mm saptanmıştır. Gruplar arasında kapsül kalınlıkları açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($p=0,193$).

Eklem dejenerasyonu ile CRP, ESR, DAS-28 değerleri, steroid öyküsü, aktif steroid kullanımı, hastalık tanı süresi arasında korelasyon analizleri yapılmış ancak istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Ek olarak, RA grubunda 4 katılımcıda protrüde disk, 1 katılımcıda efüzyon, 3 katılımcıda osteofit; OA grubunda ise 1 katılımcıda osteofit, 1 katılımcıda protrüde disk saptanmıştır sağlıklı grupta ek patoloji gözlenmemiştir.



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Romatoid Artrit (RA) etyolojisi bilinmeyen, sık görülen, eklemlerde simetrik olarak artrite yol açan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır [1]. Romatoid Artrit’li hastalarda literatürde TME tutulumu üzerine yapılan çalışmalarda TME rahatsızlıklarının prevalansı %4,7’den %88’e kadar geniş bir aralıkta saptanmıştır. Bracco ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %53-93’ünde TME tutulumu bildirmiş iken Lin ve ark. yaptığı çalışmada TME radyolojik olarak %74 anomali varlığı saptanmış ve %85,7 oranla fonksiyonel anormallik bildirmiştir. Ogus’un yaptığı çalışmada semptomatik hastaların %61’inde TME’in etkilendiği gösterilmiştir [5, 119, 120]. Klinik pratikte oldukça değişken aralıklarda TME tutulumu saptanmış olup bu farklı sonuçlar hastaların seçiminden, kullanılan tanı yöntemlerinden kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada ise; Romatoid artrit ile takipli hastalarda Temporomandibular eklem Ultrasonografi ile radyolojik olarak incelemesi yapılmış ve bulgular osteoartrit ile takipli hastalarda ve sağlıklı popülasyon da saptanan bulgular ile birlikte değerlendirilmiştir.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri içerisinde radyografik incelemeler kolay ulaşılabilir olmakla beraber semptomların başlangıcı ve radyografik bulguların ortaya çıkışı arasında uzun bir süre bulunmakta ve komşu kranial yapılar nedeniyle TME’nin radyografik olarak görüntülenmesini bu kranial yapılar güçleştirmektedir. Bu nedenle TME tutulumunu gösterebilecek daha erken ve kolay uygulanabilecek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Romatoid artrit hastalarında TME değerlendirmesini içeren USG ile yapılan çalışmalar oldukça yetersizdir. Daha kolay ulaşılabilirliği, maliyeti daha düşük bir tetkik olması ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle bu çalışmada hem klinisyen hem de hasta için faydalı olabilecek USG tetkiki ile hastalar değerlendirilmiştir.

Romatoid artrit sıklıkla kadınları etkileyen bir hastalık olup yapılan çalışmalarda kadın erkek oranı 2/1, 3/1 olarak gözlenmiştir [13]. Çalışmamızda

benzer şekilde romatoid artrit ile takipli kadın katılımcıların sayısı erkeklerden fazla bulunmuştur.

Romatoid artrit herhangi bir yaşta başlayabilmektedir, başlama yaşı 4-5. dekatlarda pik yapmakta olup yaşla beraber sıklığı artmaktadır [121]. Daha önce RA da tempomandibular eklemin etkilenmesini inceleyen çalışmalarda yaş ortalaması 50-60 arasında değişmekte olup çalışmamızda benzer yaş ortalamasında bireyler alınmıştır [5, 122, 123]. Çalışmamıza katılan hastaların RA grubunda yaş ortalaması 56,2, OA grubunda 54,0, sağlıklı grupta 50,2 olarak gözlenmiştir. Sağlıklı grupta klinik semptom vermemiş ve henüz tanı almamış osteoartrit vakaları olabileceği düşünülerek sağlıklı gönüllüler daha düşük yaşlarda alınmıştır ve sağlıklı gönüllülerin yaş ortalamasının daha düşük olması buna bağlanmıştır. Ancak yine de gruplar arasında yaş dağılımları açısından değerlendirmede farklılık oluşturabilecek istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer yaş ve cinsiyetteki bireylerde çalışma yapılması amacıyla sağlıklı ve osteoartrit ile takipli katılımcılar, RA ile benzer yaş ve cinsiyette çalışmaya dahil edilmiştir.

Romatoid artrit hastalık aktivitesini baskılamak amacıyla kortikosteroid türevi ilaçlar kullanılmaktadır. RA ve diğer gruplar arasında steroid kullanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bu duruma bağlanmıştır. Steroid öyküsü ve aktif kullanımı ile TME tutulumu arasında çalışmamızda ilişki bulunmamıştır.

RA ile takipli hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmede ESR ve CRP gibi serum biyobelirteçleri yardımcı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda ESR ve CRP'nin hastalık aktivitesi ile korele olduğu vurgulanmıştır [72, 73]. Çalışmamızda RA ile takipli grupta ortalama CRP daha yüksek bulunmuş olup OA ve sağlıklı gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. ESR, gruplar arası analizde istatistiksel anlamlı olarak farklı saptanmasa da ortalama değer RA grubunda ($ESR=30,3\pm26,1$) her iki gruptan daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

RF, immünoglobulin G'nin (IgG) Fc bölümüne karşı gelişen otoantikör olup RA'nın tanısı için klinik olarak yararlı olan biyolojik belirteçtir. Gheita ve ark.

yaptığı çalışmada %75, Kurup ve ark. yaptığı çalışmada %67 ve Yılmaz ve ark. yaptığı çalışmada %60,7 sinde RF pozitifliği saptanmıştır [124-126]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RF %70'inde (14/20) pozitif saptanmış olup önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

RA' da hastalığın takibinde ve uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirme de skortlama sistemleri kullanılmaktadır. Bu skortlama sistemleri içinde kolay kullanılabilirliği de bulunması nedeniyle hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtını değerlendirme de en sık DAS-28 skoru dikkate alınmaktadır [127]. Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) ise, RA'lı hastalarda fonksiyonel kaybın tespitinde ve fonksiyonel durumdaki değişimin tanımlanmasında rolü gösterilmiş olup tedavi değişikliğini saptamada kullanılabilen ölçekler içerisinde bulunmaktadır [128]. Bono ve ark. yaptığı çalışmada TME tutulumu ile DAS-28 düzeyi, sedimentasyon hızı ve HAQ skoru arasında ilişki saptanmamıştır [129]. Benzer şekilde çalışmamızda DAS-28 düzeyi, HAQ skoru ve ESR/CRP değerleri arasında ilişki saptanmamıştır. Aksine TME tutulumu ile hastalık aktivitesi ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalarda son zamanlarda yapılmıştır. Çalışmamızda TME bulgusu saptanan hastalarda, çalışmaya katıldığı sürede var olan düşük aktivite skoru, hastaların efektif tedavi edilmesinin sonucu olarak düşük aktivite indeks varlığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

RA'lı hastalarda TME eklem disfonksiyonunun bulguları değişkenlik göstermektedir. Helenius ve ark. yaptığı çalışmada en sık klinik TME bulgusunun klik sesi (%64,3) olduğu TME eklem hassasiyetinin (%50) 2. sırada geldiği belirtilmiş olup ağız açıklığında kısıtlılık ve sabah tutukluluğunun daha nadir görülen klinik bulgular olduğu vurgulanmış, aksine; Ardic ve ark. yaptığı çalışmada en yaygın klinik bulgunun eklem hassasiyeti ve ağrı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Ardic ve ark. verilerine benzer şekilde TME eklem palpasyonu %45 hastada gözlenen en sık semptom olup, OA ve sağlıklı gruptan istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır(p=0,006).

RA'lı hastalarda TME tutulumuna yönelik görüntüleme yöntemlerinden; BT kemik değişikliklerini, MRG ise yumuşak doku değişikliklerini tanımlamakta altın standart görüntüleme olmaya devam etmektedir. Çalışmamız RA'lı hastalarda TME eklem izole görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi ile değerlendirildiği ilk çalışma olmakla beraber USG yöntemin özellikle MRG ile karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. MRG için ekipman ve personel gerekliliği ve ekipman maliyeti nedeniyle pahalı bir tekniktir. Bazı yazarlar USG'yi disk-kondil ilişkisinin görselleştirilmesi için invazif olmayan, düşük maliyetli ve uygulaması kolay bir teknik olarak savunmuşlardır[130, 131]. Bununla birlikte, çalışmalarla TME efüzyonunun saptanmasında USG'nin yeri değerlendirmiştir. Jank ve ark. 200 TME değerlendirdiği çalışmada, USG ile TME efüzyonunun %95 oranında tespit edildiğini bildirmiştir[132]. Manfredini ve ark. TME efüzyonunu saptamada USG'nin MR görüntülemesine benzer olduğunu vurgulamışlardır[133]. 41 hastayı kapsayan bir çalışmada Tognini ve ark. TME efüzyonunun tanısında USG ve MRG arasında oldukça iyi bir uyum olduğunu bildirmiştir[134]. Ek olarak, Melchiorre ve ark. yaptığı çalışmada USG ile incelenen hastalarda kondil değişikliklerinin, MRG ile incelenen hastalardan daha sık olduğu gösterilmiştir [10]. USG görüntülemenin bugün sadece yumuşak doku değişikliklerini göstermek için değil, aynı zamanda özellikle küçük eklem incelenmesinde kemik anormalliklerinin görüntülenmesi için oldukça spesifik bir teknik olarak kabul edildiği aynı çalışmayla vurgulanmıştır. Ancak bu durumun aksini belirten çalışmalarda mevcuttur. Bu durum çalışmamızda; TME değerlendirilmesinde USG tetkiki ile ilişkili kısıtlılığı oluşturmaktadır. USG tetkiki, TME'in bileşenlerinin değerlendirilmesine katkı sağlamakta olup; kondil başları, temporal kemiğin glenoid fossası, TME diski, eklem kapsülü, eklem ligamentleri ve tendonların yapılma yerleri değerlendirilebilir. Alanında uzman radyologlarca, yüksek frekanslı USG'nin TME eklem değerlendirilmesinde kullanılması özellikle; radyasyon içermemesi, hızlı uygulanabilirliği ve düşük maliyeti ile önerilebilmektedir.

Rehan ve ark. yaptığı bir çalışmada RA grubunda %32 oranında osteofit varlığı gösterilmiş olup benzer şekilde Gheita ve ark. yaptığı çalışmada %33 oranında tespit edilmiştir. Voog ve ark. yaptığı çalışmada ise %10 ile daha düşük

oranda osteofit varlığı gösterilmiştir. alışmamızda RA grubunda %15 oranda osteofit varlığı gözlenmiştir. RA seyri sırasında eklemde oluşan hasarın osteofit gibi yeni kemik oluşumu ile onarılmaya çalışılmasının, osteofit varlığını açıklayabileceğı belirtilmiştir [135].

Romatoid artritli hastalarda TME tutulumu tanımlanmış olup, alışmamızda RA grubunda sağı TME' de hafif ve üzerinde eklem dejenerasyonu 17 hastada (%85), sol TME' de hafif ve üzerinde eklem dejenerasyonu 15 hastada (%75) gözlenmiştir. Eklem dejenerasyonu derecelendirildiğinde yapılan istatistiksel analizlerde bazı gruplardaki verilerin azlığı nedeniyle katılımcılar gruplandırılarak (normal/normale yakın; hafif/hafif-orta;orta/orta-ileri/ileri) analiz yapılmıştır. Bu çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak görölmektedir. Sağ temporomandibular eklemde RA grubu ile OA ve sağılıklı grup karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Sol TME eklem analizinde benzer sonuçlar gözlenmemiştir. Ancak daha anlamlı sonuçlar açısından daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

RA' da TME tutulumu, hastaların rutin değıerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmalı ve bu değıerlendirme RA'nın erken dönemlerinde başlatılmalıdır. Hastaların eklem spesifik şikayetleri dikkatle dinlenmeli, TME eklem muayenesi hastalara uygulanmalıdır. Böylelikle insan yaşamı için önemli fonksiyonlara sahip bir eklemde hastalık tutulumuna bağılı ileri dönemde oluşabilecek deformitelerin önüne geilebileceğı ve hastaların erken dönemde tedaviye ulaşabileceğı unutulmamalıdır. Çalışmamız ile TME eklem tutulumuna yönelik kolay uygulanabilirliğı, radyasyon içermeyen tetkik oluşu, erken dönemde sonuç vermesi ve düşük maliyeti ile USG'nin RA ile takipli hastalarda uygulanabileceğı belirtilmiştir, ancak TME tutulum sıklığını araştırmak ve kemik, yumuşak doku patolojilerini netleştirmek amacıyla daha geniş popölasyonda hasta grupları ile eklem ve yumuşak doku spesifik daha ileri görüntüleme tetkikleri ile değıerlendirilmesi önerilmektedir.

ÖZET

ROMATOİD ARTRİT VE OSTEOARTRİT İLE TAKİPLİ HASTALARDA TEMPOROMANDİBULAR EKLEMİN ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Romatoid artrit(RA) sinovyal membranları tutan, temporomandibular eklem tutulumu da gözlenen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Temporomandibular eklem en yaygın artrit tipi ise dejeneratif artrit olup sıklıkla travma, radyoterapi, geçirilmiş cerrahiler sonrası çene ekleminde dejeneratif değişikliklere bağlı olarak görülmektedir. Bu çalışmanın amacı sistemik inflamatuvar bir artrit olan Romatoid artrit ile takipli hastalarda Temporomandibular eklem Ultrasonografi ile radyolojik olarak incelenmesi ve bu bulguların osteoartrit ile takipli hastalarda ve sağlıklı popülasyon da saptanan çene eklem bulguları ile karşılaştırılmasıdır.

Materyal-Metod: Çalışmamız vaka- kontrol serisi olup romatoid artrit ile takipli 20, çene bölgesi dışında osteoartrit tanısı alan 20 ve çene eklemine ilgilendiren hastalığı bulunmayan 20 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir. Ek olarak RA grubundaki gönüllülerden hastalık tanısı, kullandığı ilaçları, ESR ve CRP değerleri, RF ve Anti-CCP antikor varlığı, DAS-28 skorları not edilerek görsel analog ölçeği ve sağlık değerlendirme ölçeği uygulanmıştır. Temporomandibular eklem şikayetleri, fizik muayene bulguları kaydedilmiştir. Katılımcılara temporomandibular eklem patolojileri saptamak amacıyla temporomandibular eklem USG uygulanmıştır. 18 yaşın altında, aktif malignitesi olan, çene eklemine ilgilendiren operasyon öyküsü, geçirilmiş çene travması öyküsü bulunan, baş/boyuna radyoterapi alan ve bifosfanat kullanım öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: RA grubunda 17, OA grubunda 17, sağlıklı grupta 16 kadın gönüllü olup ortalama yaş RA grubunda 56,2, OA grubunda 54,0 ve sağlıklı grupta 50,2 olarak görüldü. RA grubunda tanı süresi ortalama 13,9 yıl olup anlamlı olarak OA grubuna

göre daha daha yüksek saptandı($p<0,001$). RA grubunda katılımcıların %60'ında Anti-CCP antikoru, %70'inde RF antikoru pozitif saptandı. CRP değeri RA grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı($p=0,001$). Uygulanan her iki ölçek anlamlı olarak RA grubunda daha yüksek değerlerde bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$). Ancak eklem dejenerasyonu ile CRP, ESR, DAS-28 değerleri, steroid öyküsü, aktif steroid kullanımı, hastalık tanı süresi arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. RA grubunda anlamlı olarak daha sık çiğneme sırasında ağrı saptandı($p=0,045$). TME eklemünde ağrı ve klik sesi gruplarda benzer görüldü. Fizik muayenelerinde TME palpasyonu ile hassasiyet RA grubunda anlamlı olarak daha sık gözlemlendi($p=0,006$). Gruplar arasında kapsül kalınlıkları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. USG' de eklem dejenerasyon bulguları Normal/ Normale yakın, Hafif/ Hafif-Orta, Orta/Orta-İleri/İleri olarak birleştirilerek yapılan analizde gruplar arasında Sağ TME dejenerasyon dereceleri açısından anlamlı farklılık saptandı($p=0,003$).

Tartışma ve sonuç: Literatürde değişken oranlarda TME tutulumu tanımlanmış olup çalışmamızda RA grubunda sağ TME' de hafif ve üzerinde eklem dejenerasyonu 17 hastada (%85), sol TME' de hafif ve üzerinde eklem dejenerasyonu 15 hastada (%75) gözlenmiştir. RA' da TME tutulumu, hastaların rutin değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmalı ve bu değerlendirme RA'nın erken dönemlerinde başlatılmalıdır. Hastaların eklem spesifik şikayetleri dikkatle dinlenmeli, TME eklem muayenesi hastalara uygulanmalıdır. Böylelikle insan yaşamı için önemli fonksiyonlara sahip bir eklemden hastalık tutulumuna bağlı ileri dönemde oluşabilecek deformitelerin önüne geçilebileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızda RA ile takip edilen hastalarda TMJ eklemi kolay uygulanabilirliği, radyasyonu, erken sonuçları ve düşük maliyeti ile ultrasonografi ile değerlendirildi. TME tutulum sıklığını araştırmak ve kemik, yumuşak doku patolojilerini netleştirmek amacıyla daha geniş popülasyonda hasta grupları ile eklem ve yumuşak doku için daha spesifik ileri görüntüleme tetkikleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

SUMMARY

EVALUATION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT BY ULTRASONOGRAPHY IN PATIENTS WITH ROMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease involving synovial membranes that can also be observed temporomandibular joint involvement. The most common arthritis type of the temporomandibular joint is degenerative arthritis depending on whether they may be degenerative in the jaw joint after trauma, radyptherapy and previous surgeries. The aim of this study was to investigate the Temporomandibular joint by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis, a systemic inflammatory arthritis, and to compare these findings with patients with osteoarthritis and healthy population.

Patients and Method: In this study, 20 volunteers diagnosed as rheumatoid arthritis, 20 volunteers diagnosed with osteoarthritis outside the jaw region and 20 volunteers without jaw joint disease were included in the case-control series. Sociodemographic characteristics were recorded. In addition, year of disease diagnosis, medication, ESR and CRP values, presence of RF and Anti-CCP antibody, DAS-28 scores were recorded from volunteers in RA group and visual analog scale and health assessment scale were applied to the participants. Temporomandibular joint complaints were questioned, and physical examination findings were recorded. Temporomandibular joint USG was performed in order to detect temporomandibular joint pathologies. Patients under the age of 18, with active malignancy, history of operation of the jaw joint, history of previous jaw trauma, head / neck radiotherapy and history of bisphosphanate use were excluded from the study. The obtained data were compared statistically.

Results: 17 women in the RA group, 17 women in the OA group, 16 women in the healthy group, the average age was 56.2 in the RA group, 54.0 in the OA group and 50.2 in the healthy group. The duration of diagnosis in the RA group was 13.9 years, and was significantly higher than the OA group ($p = <0.001$). Anti-CCP antibody was positive in 60% and RF antibody in 70% of the participants in the RA group.

CRP values were significantly higher in RA group ($p = 0.001$). Both scales were significantly higher in RA group than in OA group and healthy group ($p = <0.001$, $p = <0.001$, respectively). However, no statistically significant difference was found between joint degeneration and CRP, ESR, DAS-28 values, steroid history, active steroid use and disease diagnosis time. Pain was found significantly more frequently during chewing in the RA group ($p = 0.045$). Pain and clicking sound in the TMJ joint was similar in the groups. On physical examination, tenderness with TME palpation was observed more frequently in RA group ($p = 0.006$). There was no significant difference in capsule thickness between the groups. Joint degeneration findings in USG were combined as Normal / Close to Normal, Mild / Mild-Medium, Medium / Medium-Advanced / Advanced, and there was a significant difference between the groups in terms of right TMJ degeneration degrees ($p = 0.003$).

Discussion and result: Variable rates of TMJ involvement were described in the literature, and in our study, mild and over joint degeneration was observed in 17 patients (85%) in the right TMJ, and mild and over joint degeneration in the left TMME in 15 patients (75%). TMJ involvement in RA should be considered in the routine evaluation of patients and this assessment should be initiated in the early stages of RA. Joint specific complaints of patients should be listened carefully and TMJ joint examination should be applied to patients. Thus, it should be remembered that deformities that may occur in the future due to disease involvement can be prevented in a joint with important functions for human life. In our study, TMJ joint was evaluated by ultrasonography with its easy applicability, radiation, early results and low cost in patients followed up with RA. In order to investigate the frequency of TMJ involvement and clarify bone and soft tissue pathologies, it is recommended to evaluate with larger groups of patients with more specific advanced imaging tests for joint and soft tissue.

KAYNAKLAR

1. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis & Rheumatism, 2010. **62**(9): p. 2569-2581.
2. Bessa-Nogueira, R.V., et al., *Targeted assessment of the temporomandibular joint in patients with rheumatoid arthritis*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **66**(9): p. 1804-1811.
3. Wenneberg, B., M. Könönen, and A. Kallenberg, *Radiographic Changes in the Temporomandibular Joint of Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis*. Journal of Craniomandibular Disorders, 1990. **4**(1).
4. Wolfe, F., R.S. Katz, and K. Michaud, *Jaw pain: its prevalence and meaning in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and fibromyalgia*. The Journal of rheumatology, 2005. **32**(12): p. 2421-2428.
5. Lin, Y.-C., et al., *Temporomandibular joint disorders in patients with rheumatoid arthritis*. Journal of the Chinese Medical Association, 2007. **70**(12): p. 527-534.
6. Arden, N. and M.C. Nevitt, *Osteoarthritis: epidemiology*. Best practice & research Clinical rheumatology, 2006. **20**(1): p. 3-25.
7. Cevidanes, L., et al., *Quantification of condylar resorption in temporomandibular joint osteoarthritis*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2010. **110**(1): p. 110-117.
8. Kalladka, M., et al., *Temporomandibular joint osteoarthritis: diagnosis and long-term conservative management: a topic review*. The Journal of Indian Prosthodontic Society, 2014. **14**(1): p. 6-15.
9. Atsü, S.S. and F. Ayhan-Ardic, *Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: a review*. Rheumatology international, 2006. **26**(9): p. 781-787.
10. Melchiorre, D., et al., *A comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis*. Rheumatology, 2003. **42**(5): p. 673-676.
11. Firestein, G.S., *Evolving concepts of rheumatoid arthritis*. Nature, 2003. **423**(6937): p. 356.
12. Silman, A.J. and J.E. Pearson, *Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis*. Arthritis research & therapy, 2002. **4**(S3): p. S265.
13. Sokka, T., et al., *Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study*. Arthritis research & therapy, 2009. **11**(1): p. R7.
14. Liao, K.P. and E.W. Karlson, *Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis*, in *Rheumatology*. 2015, Elsevier. p. 691-697.
15. Hoovestol, R.A. and T.R. Mikuls, *Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk*. Current rheumatology reports, 2011. **13**(5): p. 431.
16. Silman, A., et al., *Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study*. Rheumatology, 1993. **32**(10): p. 903-907.

17. Wakitani, S., et al., *The relationship between HLA-DRB1 alleles and disease subsets of rheumatoid arthritis in Japanese*. British journal of rheumatology, 1997. **36**(6): p. 630-636.
18. Barton, A., et al., *Association between rheumatoid arthritis and polymorphism of tumor necrosis factor receptor II, but not tumor necrosis factor receptor I, in Caucasians*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2001. **44**(1): p. 61-65.
19. Matthey, D.L., et al., *Interaction between tumor necrosis factor microsatellite polymorphisms and the HLA-DRB1 shared epitope in rheumatoid arthritis: influence on disease outcome*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1999. **42**(12): p. 2698-2704.
20. MacGregor, A.J., et al., *Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2000. **43**(1): p. 30-37.
21. Fife, M.S., et al., *Multipoint linkage analysis of a candidate gene locus in rheumatoid arthritis demonstrates significant evidence of linkage and association with the corticotropin-releasing hormone genomic region*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2000. **43**(8): p. 1673-1678.
22. John, S., et al., *Linkage of a marker in intron D of the estrogen synthase locus to rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1999. **42**(8): p. 1617-1620.
23. Pokorny, V., et al., *Interferon-gamma microsatellite and rheumatoid arthritis*. The Lancet, 2001. **358**(9276): p. 122-123.
24. John, S., et al., *Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity*. Annals of the rheumatic diseases, 1998. **57**(6): p. 361-365.
25. Begovich, A.B., et al., *A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis*. The American Journal of Human Genetics, 2004. **75**(2): p. 330-337.
26. Silman, A., A. Kay, and P. Brennan, *Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1992. **35**(2): p. 152-155.
27. Silman, A.J. and M.C. Hochberg, *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2001: Oxford University Press.
28. Hannaford, P.C., C.R. Kay, and S. Hirsch, *Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: new data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study*. Annals of the rheumatic diseases, 1990. **49**(10): p. 744-746.
29. Ariza-Ariza, R., M. Mestanza-Peralta, and M.H. Cardiel. *Omega-3 fatty acids in rheumatoid arthritis: an overview*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998. Elsevier.
30. Uhlig, T., K. Hagen, and T. Kvien, *Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology, 1999. **26**(1): p. 47-54.

31. Walker, D., I. Griffiths, and D. Madeley, *Autoantibodies and antibodies to microorganisms in rheumatoid arthritis: comparison of histocompatible siblings*. The Journal of rheumatology, 1987. **14**(3): p. 426-428.
32. McInnes, I.B. and G. Schett, *The pathogenesis of rheumatoid arthritis*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(23): p. 2205-2219.
33. Lee, D. and M. Weinblatt, *Rheumatoid arthritis Lancet* 358. 2001.
34. Harris, E., *Clinical features of rheumatoid arthritis*. Text book of rheumatology, 1992: p. 874-911.
35. Tureson, C., et al., *Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(8): p. 722-727.
36. Grassi, W., et al., *The clinical features of rheumatoid arthritis*. European journal of radiology, 1998. **27**: p. S18-S24.
37. Hastings, D.E. and J.A. Evans, *Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift*. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1975. **57**(7): p. 930-934.
38. Studer, A. and G.S. Athwal, *Rheumatoid arthritis of the elbow*. Hand clinics, 2011. **27**(2): p. 139.
39. Lehtinen, J.T., et al., *Incidence of glenohumeral joint involvement in seropositive rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study*. The Journal of rheumatology, 2000. **27**(2): p. 347-350.
40. Baylan, S., et al., *Prevalence of the tarsal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis*. Rheumatology, 1981. **20**(3): p. 148-150.
41. Good, A.E., *Rheumatoid arthritis, Baker's cyst, and "thrombophlebitis"*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1964. **7**(1): p. 56-64.
42. Zhu, S., et al., *Cervical spine involvement risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis*. International journal of rheumatic diseases, 2017. **20**(5): p. 541-549.
43. Tureson, C., et al., *Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology, 2002. **29**(1): p. 62-67.
44. Gabriel, S.E., et al., *Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years*. Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**(1): p. 54-58.
45. Tureson, C. and E.L. Matteson, *Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis*. Current opinion in rheumatology, 2004. **16**(3): p. 206-211.
46. Cimmino, M., et al., *Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatology international, 2000. **19**(6): p. 213-217.
47. Tureson, C., et al., *Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2007. **66**(1): p. 59-64.
48. Nikolaus, S., et al., *Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review*. Arthritis care & research, 2013. **65**(7): p. 1128-1146.

49. Baker, J.F., et al., *Predictors of longterm changes in body mass index in rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology, 2015. **42**(6): p. 920-927.
50. Sayah, A. and J.C. English III, *Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2005. **53**(2): p. 191-209.
51. Myasoedova, E., et al., *Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995–2007 versus 1985–1994: a population-based study*. The Journal of rheumatology, 2011. **38**(6): p. 983-989.
52. Öien, R., A. Håkansson, and B. Hansen, *Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis—a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting*. Rheumatology, 2001. **40**(7): p. 816-820.
53. Pope, J.E., et al., *The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology, 2008. **35**(12): p. 2329-2333.
54. Lee, H.H., et al., *Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- α antagonists*. British Journal of Dermatology, 2007. **156**(3): p. 486-491.
55. Zlatanović, G., et al., *Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency*. Bosnian journal of basic medical sciences, 2010. **10**(4): p. 323.
56. Moutsopoulos, H.M., et al., *Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome*. New England Journal of Medicine, 1979. **301**(14): p. 761-763.
57. Tsuchiya, Y., et al., *Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome*. European Respiratory Journal, 2011. **37**(6): p. 1411-1417.
58. Prete, M., et al., *Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update*. Autoimmunity reviews, 2011. **11**(2): p. 123-131.
59. Balbir-Gurman, A., et al. *Rheumatoid pleural effusion*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006. Elsevier.
60. Kelly, C.A., *Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease*. Bailliere's clinical rheumatology, 1993. **7**(1): p. 1-16.
61. Walker, W. and V. Wright, *Pulmonary lesions and rheumatoid arthritis*. Medicine, 1968. **47**(6): p. 501-520.
62. Libby, D. and D.A. White, *Pulmonary toxicity of drugs used to treat systemic autoimmune diseases*. Clinics in chest medicine, 1998. **19**(4): p. 809-821.
63. Singh, J.A., et al., *Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet, 2015. **386**(9990): p. 258-265.
64. Gabriel, S.E., *Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks*. Annals of the rheumatic diseases, 2010. **69**(Suppl 1): p. i61-i64.
65. Guedes, C., et al., *Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients*. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2001. **45**(2): p. 129-135.
66. Turesson, C., et al., *Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in*

- patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2007. **66**(1): p. 70-75.
67. Karie, S., et al., *Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study*. *Rheumatology*, 2008. **47**(3): p. 350-354.
 68. Stokes, M.B., et al., *Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2005. **20**(7): p. 1400-1406.
 69. Gertz, M.A. and R.A. Kyle, *Secondary Systemic Amyloidosis (AA): Response and Survival in 64 Patients*, in *Amyloid and Amyloidosis 1990*. 1991, Springer. p. 817-820.
 70. Franklin, J., et al., *Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. **65**(5): p. 617-622.
 71. Solomon, D.H., et al., *The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2009. **60**(6): p. 1624-1631.
 72. Lindqvist, E., et al., *Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2005. **64**(2): p. 196-201.
 73. Amos, R., et al., *Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes*. *Br med J*, 1977. **1**(6055): p. 195-197.
 74. Bas, S., et al., *Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors*. *Rheumatology*, 2002. **41**(7): p. 809-814.
 75. Quartuccio, L., et al., *Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis*. *Rheumatology*, 2009. **48**(12): p. 1557-1559.
 76. Avouac, J., L. Gossec, and M. Dougados, *Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. **65**(7): p. 845-851.
 77. Guermazi, A., et al. *Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis*. in *Seminars in musculoskeletal radiology*. 2004. Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
 78. Pearman, L., et al., *Rheumatoid arthritis: a novel radiographic projection for hand assessment*. *The British journal of radiology*, 2009. **82**(979): p. 554-560.
 79. Sugimoto, H., A. Takeda, and K. Hyodoh, *Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis*. *Radiology*, 2000. **216**(2): p. 569-575.
 80. Olech, E., et al., *Bone marrow edema is the most specific finding for rheumatoid arthritis (RA) on noncontrast magnetic resonance imaging of the hands and wrists: a comparison of patients with RA and healthy controls*. *The Journal of rheumatology*, 2010. **37**(2): p. 265-274.

81. Suzuki, T., et al., *A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis*. Modern rheumatology, 2009. **19**(4): p. 358-365.
82. Taniguchi, D., et al., *Maximum intensity projection with magnetic resonance imaging for evaluating synovitis of the hand in rheumatoid arthritis: comparison with clinical and ultrasound findings*. Clinical rheumatology, 2014. **33**(7): p. 911-917.
83. Szkudlarek, M., et al., *Contrast-enhanced power Doppler ultrasonography of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis*. European radiology, 2003. **13**(1): p. 163-168.
84. Wakefield, R.J., et al., *The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography*. Arthritis & Rheumatism, 2000. **43**(12): p. 2762-2770.
85. Døhn, U.M., et al., *Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2007. **66**(10): p. 1388-1392.
86. Perry, D., et al., *Detection of erosions in the rheumatoid hand; a comparative study of multidetector computerized tomography versus magnetic resonance scanning*. The Journal of Rheumatology, 2005. **32**(2): p. 256-267.
87. Sakellariou, G., et al., *Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and a meta-analysis*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e56528.
88. Smolen, J.S., et al., *Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force*. Annals of the rheumatic diseases, 2016. **75**(1): p. 3-15.
89. Thiele, K., et al., *Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis*. Annals of the rheumatic diseases, 2013. **72**(7): p. 1194-1199.
90. Goekoop-Ruiterman, Y.P., et al., *Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial*. Annals of internal medicine, 2007. **146**(6): p. 406-415.
91. Aletaha, D. and J.S. Smolen, *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review*. Jama, 2018. **320**(13): p. 1360-1372.
92. Visser, K. and D. Van der Heijde, *Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature*. Clin Exp Rheumatol, 2009. **27**(6): p. 1017-25.
93. Kaplan, R.L. and D.H. Waite, *Progressive interstitial lung disease from prolonged methotrexate therapy*. Archives of dermatology, 1978. **114**(12): p. 1800-1802.
94. Whittle, S. and R. Hughes, *Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review*. Rheumatology, 2004. **43**(3): p. 267-271.
95. Verschueren, P., et al., *Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-*

- high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial.* Annals of the rheumatic diseases, 2015. **74**(1): p. 27-34.
96. Fox, R.I., et al., *Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis.* Clinical Immunology, 1999. **93**(3): p. 198-208.
 97. Strand, V., et al., *Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate.* Archives of internal medicine, 1999. **159**(21): p. 2542-2550.
 98. Van Der Heijde, D., et al., *Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis.* The Lancet, 1989. **333**(8646): p. 1036-1038.
 99. O'Dell, J.R., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Arthritis & Rheumatism, 2002. **46**(5): p. 1164-1170.
 100. Wollenhaupt, J., et al., *Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies.* The Journal of rheumatology, 2014. **41**(5): p. 837-852.
 101. Lee, E.B., et al., *Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis.* New England Journal of Medicine, 2014. **370**(25): p. 2377-2386.
 102. Heurkens, A.H., M.L. Westedt, and F.C. Breedveld, *Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis.* Archives of internal medicine, 1991. **151**(11): p. 2249-2254.
 103. Scott, D.L., et al., *Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial.* bmj, 2015. **350**: p. h1046.
 104. Burmester, G.R., et al., *Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial.* Annals of the rheumatic diseases, 2016. **75**(6): p. 1081-1091.
 105. Patakas, A., et al., *Abatacept inhibition of T cell priming in mice by induction of a unique transcriptional profile that reduces their ability to activate antigen-presenting cells.* Arthritis & rheumatology, 2016. **68**(3): p. 627-638.
 106. Smolen, J.S., et al., *Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study.* Annals of the rheumatic diseases, 2014. **73**(10): p. 1811-1818.
 107. Bresnihan, B., et al., *Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist.* Arthritis & Rheumatism, 1998. **41**(12): p. 2196-2204.
 108. Feldmann, M., *Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis.* Nature Reviews Immunology, 2002. **2**(5): p. 364.
 109. Roll, P., T. Dörner, and H.P. Tony, *Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment.* Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2008. **58**(6): p. 1566-1575.
 110. Nam, J.L., et al., *Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the*

- EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases*, 2014. **73**(3): p. 516-528.
111. Aletaha, D., et al., *Efficacy and safety of sirukumab in patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy (SIRROUND-T): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multinational, phase 3 study*. *The Lancet*, 2017. **389**(10075): p. 1206-1217.
 112. Dixon, W., et al., *Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2010. **69**(3): p. 522-528.
 113. Antoni, C. and J. Braun, *Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge*. *Clinical and experimental rheumatology*, 2002. **20**(6; SUPP/28): p. S-152.
 114. Gigi, E., et al., *Hepatitis B reactivation in a patient with rheumatoid arthritis with antibodies to hepatitis B surface antigen treated with rituximab*. *Hippokratia*, 2013. **17**(1): p. 91.
 115. Clifford, D.B., et al., *Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis*. *Archives of neurology*, 2011. **68**(9): p. 1156-1164.
 116. Harris, E.D., *Kelley's textbook of rheumatology*. Vol. 2. 2001: WB Saunders Company.
 117. Smith, H.-J., T.A. Larheim, and F. Aspestrand, *Rheumatic and nonrheumatic disease in the temporomandibular joint: gadolinium-enhanced MR imaging*. *Radiology*, 1992. **185**(1): p. 229-234.
 118. Çakır-Özkan, N., et al., *Ultrasonographic evaluation of disc displacement of the temporomandibular joint compared with magnetic resonance imaging*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2010. **68**(5): p. 1075-1080.
 119. Bracco, P., et al., *Evaluation of the stomatognathic system in patients with rheumatoid arthritis according to the research diagnostic criteria for temporomandibular disorders*. *CRANIO®*, 2010. **28**(3): p. 181-186.
 120. Ogus, H., *Degenerative disease of the temporomandibular joint and pain-dysfunction syndrome*. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1978. **71**(10): p. 748-754.
 121. Myasoedova, E., et al., *Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007*. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. **62**(6): p. 1576-1582.
 122. Ogus, H., *Rheumatoid arthritis of the temporomandibular joint*. *British Journal of Oral Surgery*, 1975. **12**(3): p. 275-284.
 123. Celiker, R., Y. Gökçe-Kutsal, and M. Eryilmaz, *Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis: Relationship with disease activity*. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1995. **24**(1): p. 22-25.
 124. Yilmaz, H.H., et al., *Clinical and magnetic resonance imaging findings of the temporomandibular joint and masticatory muscles in patients with rheumatoid arthritis*. *Rheumatology international*, 2012. **32**(5): p. 1171-1178.
 125. Gheita, T., et al., *Using Clinical and Multislice Computer Tomographic Features to Assess Temporomandibular Joint Osseous Involvement in Rheumatoid Arthritis: A Preliminary Study/Romatid Artritte Osseöz Temporomandibüler Eklem Tutulumunun Klinik ve Çok Kesitli Bilgisayarlı*

- Tomografi Özellikleri: Ön Çalışma.* Turkish Journal of Rheumatology, 2012. **27**(1): p. 47.
126. Kurup, S., H. Gharote, and R. Jose, *A radiographic evaluation of temporomandibular and hand (Metacarpophalangeal)/wrist joints of patients with adult rheumatoid arthritis.* Dental research journal, 2012. **9**(Suppl 1): p. S32.
 127. Inoue, E., et al., *Comparison of Disease Activity Score (DAS) 28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values.* Annals of the rheumatic diseases, 2007. **66**(3): p. 407-409.
 128. Wolfe, F., *Which HAQ is best? A comparison of the HAQ, MHAQ and RA-HAQ, a difficult 8 item HAQ (DHAQ), and a rescored 20 item HAQ (HAQ20): analyses in 2,491 rheumatoid arthritis patients following leflunomide initiation.* The Journal of Rheumatology, 2001. **28**(5): p. 982-989.
 129. Bono, A.E., et al., *Stomatognathic system involvement in rheumatoid arthritis patients.* CRANIO®, 2014. **32**(1): p. 31-37.
 130. Manfredini, D. and L. Guarda-Nardini, *Ultrasonography of the temporomandibular joint: a literature review.* International journal of oral and maxillofacial surgery, 2009. **38**(12): p. 1229-1236.
 131. Uysal, S., et al., *Comparison of ultrasonography with magnetic resonance imaging in the diagnosis of temporomandibular joint internal derangements: a preliminary investigation.* Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2002. **94**(1): p. 115-121.
 132. Jank, S., et al., *Diagnostic quality of dynamic high-resolution ultrasonography of the TMJ—a pilot study.* International journal of oral and maxillofacial surgery, 2005. **34**(2): p. 132-137.
 133. Manfredini, D., M.B. Bucci, and L.G. Nardini, *The diagnostic process for temporomandibular disorders.* Stomatologija, 2007. **9**(2): p. 35-9.
 134. Tognini, F., et al., *Ultrasonographic vs magnetic resonance imaging findings of temporomandibular joint effusion.* Minerva stomatologica, 2003. **52**(7-8): p. 365-70, 370-2.
 135. Hussain, A., et al., *Role of different imaging modalities in assessment of temporomandibular joint erosions and osteophytes: a systematic review.* Dentomaxillofacial Radiology, 2008. **37**(2): p. 63-71.