

# Romatoid Artritli Hastalarda Sabah Tutukluğu ile Akut Faz Reaktanlarının Korelasyonu

## Correlation of Morning Stiffness and Acute Phase Reactants in Patients with Rheumatoid Arthritis

Hasan ELDEN, Vedat NACİTARHAN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Sivas

### Özet

Romatoid Artrit (RA) tanı kriterleri içerisinde de yer alan sabah tutukluğu, hasta tarafından ifade edilmesi nedeniyle diğer kriterlere oranla daha subjektif bir yöntem olarak düşünülebilir. Bu çalışmamızda hastaların ifade ettiği sabah tutukluğunun, hastalığın şiddetini objektif bir biçimde yansıtan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisine bakarak, tutarlılığını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 70 RA'lı hasta alındı. Hastalardan toplam 328 kez ESH ve CRP düzey tespiti için kan alınırken, sabah tutukluk süreleri kaydedildi. Sabah tutukluğu ile, CRP'de daha güçlü olmak üzere, her iki laboratuvar parametresi arasında pozitif yönde güçlü korelasyon vardı. Buradan hareketle hastanın ifadesine dayanması nedeniyle kısmen subjektif bir değerlendirme yöntemi olarak kabul edilebilecek sabah tutukluğunun, hastalık aktivitesini en azından çalışmamızda popülasyonumuz için doğru yansıttığı kanaatine varıldı. *Türk Fiziksel Tıp Rehab Derg 2005; 51 (1): 19-21*

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, sabah tutukluğu, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein

### Summary

Morning stiffness which takes part in the classification criteria of rheumatoid arthritis (RA) is considered a relatively subjective parameter than others. In this study, we aimed to investigate the correlation of morning stiffness that was expressed by patients with erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels which were objective parameters in reflecting the severity of the disease. Seventy patients with RA were included in the study. While a total of 328 blood samples were taken for the evaluation of ESR and CRP, duration of morning stiffness was recorded. There was a strong and positive correlation between morning stiffness and these two laboratory parameters. This correlation was stronger in CRP than ESR. In conclusion we thought that the morning stiffness, which can be considered as a subjective parameter due to solely depending on the patient's expression, reflects severity of the disease, at least in the framework of the present study. *Turk J Phys Med Rehab 2005; 51 (1): 19-21*

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, morning stiffness, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein

### Giriş

Romatoid artrit (RA) tanısında kullanılan Amerikan Romatizma Birliği (American Collage of Rheumatology-ACR) kriterlerinden altısı klinik ve laboratuvar ölçüm temelinde dayanırken, sadece sabah tutukluğu hasta tarafından tanımlanan bir kriterdir (1). Sabah tutukluğu aynı zamanda RA remisyon kriterleri içinde de yer almaktadır (2). Her iki durumda da hastanın ifadesine göre belirlenen sabah tutukluğu, bu nedenle diğer kriterlere kıyasla biraz subjektif bir değerlendirme yöntemi niteliğindedir (3).

Enflamatuvar olaylarda sabah tutukluğu, tutulan eklem sinovya ve periartiküler dokularındaki ödeme bağlıdır. Normal bir uyku paternini takiben, uykuda interstisiyel sıvının redistribüsyonuna bağlı olarak sabah en belirgin halini alır (4). Sabah tutukluğu her ne kadar bu organik temellere bağlı olsa da, ağrı gibi nispeten subjektif bir semptomdur.

RA'da hastalığın şiddeti ile korelasyon gösteren iki temel laboratuvar testi eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyidir (5-8). Özellikle CRP daha fazla olmak üzere bu iki parametre hastalığın aktivasyon derecesi ile yakın ilişki gösterir (6,8).

Biz bu çalışmamızda diğer kriterlere oranla subjektif bir değerlendirme yöntemi olan sabah tutukluğunun, hastalığın şiddetini yansıtmak açısından ne ölçüde güvenilir bir parametre olduğunu, dolayısıyla hastalar tarafından ne derece doğru ifade edildiğini, akut faz reaktanları olan ESH ve CRP ile ilişkisine bakarak aydınlatmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya ACR kriterlerine göre RA tanısı koyulan veya bu tanıyla takibe alınmış olan 70 hasta alındı. Hastaların rutin fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri yapıldıktan sonra çalışma formuna ESH, CRP değerleri ve sabah tutukluk süreleri işlendi. ESH otomatik, CRP ölçümleri turbidimetrik yöntemle çalışıldı. Hastalar, hastalık şiddetine göre belirlenen aralıklarla kontrole çağrıldıklarında aynı işlemler tekrarlanarak kaydedildi. Çalışma süresince ESH ve CRP ölçümü için 70 hastadan toplam 328 kan örneği alındı ve 328 kez sabah tutukluğu süresi çalışma formuna işlendi. Hastaların sabah tutukluğu süreleri yok veya 1 saatten az, 1-2 saat, 2-3 saat, 3-4 saat ve 4 saatten fazla şeklinde gruplandırılarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz için veriler SPSS (10.0 versiyon) programına yüklendi. ESH ve CRP değerleri ortalama±standart sapma şeklinde verildi ve sabah tutukluğu ile aralarındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile incelendi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 65'i (%86.6) kadın, 15'i (%13,4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 50,5±11,71, ortalama hastalık süreleri ise 8,36±6,5 yıldır (Tablo 1).

Sabah tutukluğu olmayan ya da bir saatten az olan hastaların ortalama ESH değerleri (42,60±8,06) ile bir saatin üzerinde olan hastaların ESH değerleri (53,56±4,03) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p<0,05$ ). Aynı şekilde sabah tutukluğu olmayan ya da bir saatten az olan hastaların ortalama CRP değerleri (28,90±3,26) ile, bir saatin üzerinde tutukluğu olan hastaların ortalama CRP değerleri (46,35±8,32) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0,01$ ) (Tablo 2). Hastaların sabah tutukluğuyla ilişkili olarak saptanan ESH ve CRP değerleri tablo 3'de verilmiştir.

Sabah tutukluğunun süresi ile ESH yüksekliği arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon vardı ( $r=0,940$ ,  $p<0,05$ ). Aynı şekilde hastaların sabah tutukluğunun süresi ile CRP değerleri arasında pozitif yönde güçlü ilişki vardı ( $r=0,959$ ,  $p<0,01$ ). Hastaların, hastalık aktivitesini yansıtan iki temel test ESH ve CRP değerleri yükseldikçe, bununla uyumlu olarak hastanın ifade ettiği sabah tutukluğunun süresi de artıyordu.

## Tartışma

Sabah tutukluğu RA tanısı ve remisyon kriterleri arasında yer alan bir tanımlama olmakla birlikte, mümkün olduğunca

Tablo 1: Hastaların demografik verileri.

Cinsiyet	
Kadın	65 (%86,6)
Erkek	15 (%13,4)
Yaş (yıl)	50,50±11,71
Hastalık süresi (yıl)	8,36±6,50

objektif hale getirilebilmek için, maksimal iyilik haline kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır (9). 1987 yılından beri ACR tarafından RA tanısında kullanılan yedi kriterden birisi olarak kabul edilen sabah tutukluğu hastanın ifadesine göre belirlenmektedir. Sabah tutukluğu ile hastalık şiddeti arasında, diğer klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki gibi pozitif korelasyon olduğunu bildiren çalışmalar vardır (10,11). Buna karşılık bu ilişkinin olmadığını ya da zayıf olduğunu bildiren araştırmalar da mevcuttur (12,13). "Sabah tutukluğu" kavramı hastaya iyi açıklansa dahi, sonuçta hasta tarafından belirlenip ifade edilen bir değerlendirme değildir. Bu nedenle hekimi yanlış yönlendirebilme olasılığı olabilen bir değerlendirme yöntemi olarak düşünülebilir. Yukarıdaki çalışmaların birbirinden farklı görünen sonuçları da belki kısmen böyle açıklanabilir.

ESH ve CRP değerleri pek çok çalışmada RA'da hastalık aktivitesini doğru olarak yansıtan iki laboratuvar ölçüm yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (5-8,14). Bu çalışmaların hepsinde bu iki parametrenin, özellikle de CRP'nin hastalık aktivitesini çok doğru bir biçimde yansıttığı bildirilmiştir.

Mallya ve arkadaşları 1982 yılında klasik ve kesin RA'lı 99 hastada ESH ve serum CRP değerleri ile RA'nın subjektif, yarı objektif ve objektif kriterleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve objektif kriterler ile hem ESH hem de CRP değerleri arasında güçlü korelasyon olduğunu, sabah tutukluğunu da kapsayan subjektif ve yarı objektif kriterler ile ise CRP'nin ESH'ye oranla daha güçlü ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir (5). Çalışmamızın sonuçları da bunu destekler niteliktedir ve hastalık aktivitesini yansıtmak yönünden CRP, ESH'ye oranla daha güçlü bir ilişki göstermektedir.

Pawlick ve arkadaşları N-asetiltransferaz 2 polimorfizminin hastalık şiddetindeki rolünü sorguladıkları çalışmalarında, hastalık aktivitesi ile sabah tutukluğunun pozitif yönde korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (10). Aynı şekilde Sarzi-Puttini ve arkadaşları da, yeni başlangıçlı RA'da subjektif kabul ettikleri ağrı ile hastalığın fiziksel yetersizlik, sabah tutukluğunu da kapsayan klinik özellikleri ve radyolojik değerlendirilmesi ile korelasyonunu araştırdıkları çalışmalarında, sabah tutukluğunun hastalığın şiddetini gösteren diğer parametreler ve bu arada ağrı ile de güçlü korelasyon gösterdiğini ifade etmişlerdir (11).

Wolfe ve Pincus RA'lı hastaların takip ve değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir bir takip formu geliştirebilmek ama-

Tablo 2: Sabah tutukluğu varlığına göre CRP\* ve ESH\*\* değerleri.

Sabah tutukluğu	CRP (mg/dl)	ESH (mm/h)
Yok veya 1 saatten az	28,90±3,26	42,60±2,06
1 saatten fazla	46,35±8,32	53,56±4,03
p	<0,01	<0,05

\*C-reaktif protein \*\*eritrosit sedimentasyon hızı

Tablo 3: Sabah tutukluğu süresine göre saptanan CRP\* ve ESH\*\* değerleri.

Sabah Tutukluğu Süresi	CRP	ESH
Yok veya 1 saatten az	28,90±3,26	42,60±8,06
1-2 saat	44,29±9,20	46,44±2,07
2-3 saat	44,05±7,15	51,66±4,96
3-4 saat	52,78±7,01	53,07±3,14
4 saatten fazla	59,23±10,29	63,07±8,32

\*C-reaktif protein \*\*eritrosit sedimentasyon hızı

ciyla dizayn ettikleri çalışmalarında, sabah tutukluğunun hastalık şiddetini göstermek açısından ESH ve CRP ölçümlerinin de yer aldığı diğer parametrelere oranla zayıf bir korelasyona sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir (12). Terslew ve arkadaşları ise 2003 yılında yayınladıkları makalelerinde, RA'da doppler ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin sinoviyadaki inflamasyonu, dolayısıyla hastalığın şiddetini ne ölçüde yansıtabildiğini araştırdıklarını ve bu iki yöntemin RA hastalık aktivitesini tayinde kullanılabilir olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında sabah tutukluğunun hastalık şiddeti ile istatistiksel yönden anlamlı korelasyon taşımayan bir parametre olduğunu iddia etmişlerdir (13).

Bizim çalışmamızda ise sabah tutukluğu, subjektif bir değerlendirme yöntemi gibi görünmesine karşın, ESH ve CRP gibi daha objektif laboratuvar parametreleri ile, hastalığın aktivitesini yansıtmak açısından pozitif yönde ve güçlü korelasyon göstermiştir. Bu ilişki CRP'de ESH'ye oranla daha güçlü olarak saptanmıştır. Çalışmamızda, hasta tarafından ifade edilmesi nedeniyle kısmen subjektif olarak değerlendirilebilecek sabah tutukluğunun, popülasyonumuzda hastalık şiddetini doğru şekilde yansıtan diğer parametreler kadar güvenilir bir değerlendirme parametresi olduğu sonucunu ortaya konmuştur. Bu sonuç literatürdeki bazı çalışmalarla benzer nitelik gösterirken, diğer bazı çalışmaların sonucuyla çelişmektedir.

Bu nedenle, RA'da gerek tanı gerekse remisyonda kullanılan bir parametre olması açısından sabah tutukluğunun objektivitesini ölçen daha geniş popülasyonlu ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

## Kaynaklar

1. Arnett FC, Edworth SM, Bloch DA, Shane M, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
2. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 21: 1308-15.
3. Hazes JM, Hayton R, Burt J, Silman AJ. Consistency of morning stiffness: an analysis of diary data. *J Rheumatol* 1994; 33: 562-5.
4. Fuchs AH, Sargent JS. Rheumatoid Arthritis: The Clinical Picture In: Koopman WJ (Ed). *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Baltimore: Williams&Wilkins, 1997: 1041-70.
5. Mallya RK, De Beer FC, Berry H, Hamilton ED, et al. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1982; 9: 224-8.
6. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24: 91-104.
7. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1477-85.
8. Blackburn WD. Validity of acute phase proteinase markers of disease activity. *J Rheumatol Suppl* 1994; 42: 9-13.
9. Hazes JMW, Hayton R, Silman AJ. A reevaluation of symptom of morning stiffness. *J Rheumatol* 1993; 20: 1138-42.
10. Pawlik A, Ostaneck L, Brzosko I, Brzosko M, et al. The influence of N-methyltransferase 2 polymorphism on rheumatoid arthritis activity. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 1:99-102.
11. Sarzi-Puttini P, Fiorini T, Panni B, Turial M, et al. Correlation of the score for subjective pain with physical disability, clinical and radiographic scores in recent onset rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Dis* 2002; 1: 18-21.
12. Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, Von der Recke P, et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis; a comparative study. *Arthritis Rheum* 2003; 9: 2434-41.
13. Wolfe F, Pincus T, O'Dell J. Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in the clinic: which variables best predict change in therapy. *J Rheumatol* 2001; 7: 1712-7.
14. Dixon JS, Bird HA, Sitton NG, Pickup PM, et al. C-reactive protein in the serial assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1984; 1: 39-44.