



T. C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTA GRUBUNDA KLİNİK VE
LABORATUVAR TEDAVİ YANITI İLE BECK'S
DEPRESYON, BECK'S ANKSİYETE VE HASTANE
ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEKLERİNİN
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve SUNGUR ÖZGÜNEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Süleyman ÖZBEK

ADANA-2019



T. C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTA GRUBUNDA KLİNİK VE
LABORATUVAR TEDAVİ YANITI İLE BECK'S
DEPRESYON, BECK'S ANKSİYETE VE HASTANE
ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEKLERİNİN
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Merve SUNGUR ÖZGÜNEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Süleyman ÖZBEK

ADANA-2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda mesleki bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, hayata dair tecrübeleri ile kişiliğime katkı sağlayan sevgili hocam Prof Dr Süleyman Özbek'e,

Çalışmanın yürütülmesi ve yazılması dahil tüm süreçlerinde desteğini hep hissettiğim kıdemlim, ablam Uzm Dr Esra Kayacan Erdoğan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Zorlu uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım ve iş arkadaşından ziyade dostlarım olan eşkıdemlilerim ve tüm asistan arkadaşlarıma,

İyi- kötü tüm zamanlarımda yanımda olan, beni her koşulda sevgi ve ilgisiyle destekleyen, tezimin istatistiksel analizinde de yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Doç Dr Kerem Özgünen'e

Anneliği bana tattıran varlığı ve sevgisiyle hayatımı aydınlatan, renk katan oğlum Güneş'e

Bugünlere gelmemde her türlü fedakarlığı yapan, kızları olmaktan gurur duyduğum hayattaki en büyük destekçim annem-babama, küçük kardeşim ama büyük dostum erkek kardeşime yürekten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr Merve SUNGUR ÖZGÜNEN

ADANA-2019

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	4
2.1.3.1. Genetik Faktörler	4
2.1.3.2. Sigara	5
2.1.3.3. Cinsiyet ve Hormonlar	5
2.1.3.4. Enfeksiyöz Ajanlar	6
2.1.3.5. Otoantikörler	7
2.1.3.6. Diğer Risk Faktörler	7
2.1.4. Patofizyoloji	8
2.1.4.1. Genel Bakış.....	8
2.1.4.2. Genetik ve Epigenetik.....	8
2.1.4.3. T Lenfositler	9
2.1.4.4. B Lenfositler	10
2.1.4.5. Anjioneogenez ve Hücre Göçü	11
2.1.4.6. Sitokin Ağı.....	11
2.1.4.7. Doku reaksiyonu ve Matris Remodelingi	12
2.1.4.8. Kompleman Aktivasyonu ve İmmün Kompleks Oluşumu.....	12
2.1.5. Klinik Bulgular	12

2.1.5.1. Eklem Bulguları	13
2.1.5.2. Sistemik ve Eklem dışı Bulgular	14
2.1.5.2.1. Osteopeni ve Osteoporoz	15
2.1.5.2.2. Kas Güçsüzlüğü	15
2.1.5.2.3. Anormal Vücut Kompozisyonu	15
2.1.5.2.4. Cilt Tutulumu	15
2.1.5.2.5. Göz Tutulumu	16
2.1.5.2.6. Akciğer Tutulumu	16
2.1.5.2.7. Kardiyak Tutulum	17
2.1.5.2.8. Nonkardiyak Vasküler Tutulum.....	18
2.1.5.2.9. Böbrek Tutulumu	19
2.1.5.2.10. Sinir Sistemi ile İlişkisi	19
2.1.5.2.11. Hematolojik Tutulum	20
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	20
2.1.6.1. Kan Sayımı	21
2.1.6.1.1. Anemi	21
2.1.6.1.2. Nötropeni.....	21
2.1.6.1.3. Lökositoz.....	21
2.1.6.1.4. Trombosit Anormallikleri	21
2.1.6.2. Otoantikörler	22
2.1.6.3. Akut Faz Reaktanları	22
2.1.6.4. Sinoviyal Sıvı.....	22
2.1.7. Radyolojik Bulgular	23
2.1.7.1. Düz Film Radyografisi.....	23
2.1.7.2. MRI.....	23
2.1.7.3. Ultrasonografi	23
2.1.8. Tanı.....	24
2.1.9. Ayırıcı Tanı	25
2.1.10. Hastalık seyri ve prognoz	25
2.1.11. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	26
2.1.12. Tedavi	26
2.1.12.1. NSAİİ.....	27

2.1.12.2. Kortikosteroidler	27
2.1.12.3. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD).....	28
2.2. Genel Tıbbi koşullar ve Komorbid Psikolojik Faktörler.....	29
2.2.1. Diğer Tıbbi Koşulları Etkileyen Psikolojik Faktörler	29
2.2.2. Depresyon ve İnflamasyon	34
2.2.3. RA ve Depresyon - Anksiyete	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. İstatistik	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Katılımcıların Özellikleri	42
4.2. Anksiyete ve Depresyon Ölçek Skorları	43
4.3. RA Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri ile Anksiyete – Depresyon Ölçek Skorları Arasındaki İlişki	48
4.4. Hastalık Aktivite Parametreleri ile Anksiyete–Depresyon Ölçek Skorları Arasındaki İlişki	48
4.5. Hastalık Aktivite Parametreleri ile Anksiyete-Depresyon Ölçek Skorlarının Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Değişimi	50
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR	66
EKLER.....	83
Ek-1: Anket Formu	83
Ek-2: Etik Kurul Onay Formu.....	86
ÖZGEÇMİŞ	87

TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 1987 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri.....	24
Tablo 2. 2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri.....	25
Tablo 3. Romatoid artrit ayırıcı tanısındaki diğer artrit sebepleri	25
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.	42
Tablo 5. RA grubu ile kontrol grubunun bazal anksiyete ve depresyon skorlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 6. RA alt gruplarının hastalık aktivite göstergelerinin ortalamaları.....	45
Tablo 7. RA alt gruplarının birbirleri ve kontrol grubu ile HAD-A, HAD-D, BECK-A ve BECK-D ölçek skorlarının karşılaştırılması.	45
Tablo 8. Tüm RA hastalarına ait sosyodemografik ve klinik durum ile anksiyete-depresyon ölçek skorlarının korelasyon verileri.....	48
Tablo 9. Tüm RA hastalarına ait bazal hastalık aktivite göstergeleri ile anksiyete-depresyon ölçek skor korelasyon verileri	49
Tablo 10. RA hastalarına ait korelasyon verileri	49
Tablo 11. DMARD grubuna ait korelasyon verileri	49
Tablo 12. Biyolojik grubuna ait korelasyon verileri	50

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. RA grubu ile Kontrol grubuna ait bazal anksiyete ve depresyon ölçek skorları.	44
Şekil 2. RA alt grupları ile kontrol grubuna ait bazal HAD-A ölçek skorları.	45
Şekil 3. RA alt grupları ile kontrol grubuna ait bazal HAD-D ölçek skorları.	46
Şekil 4. RA alt grupları ile kontrol grubuna ait bazal BECK-A ölçek skorları	46
Şekil 5. RA alt grupları ile kontrol grubuna ait bazal BECK-D ölçek skorları	47
Şekil 6. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay hassas eklem sayıları	51
Şekil 7. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay skorları.	52
Şekil 8. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay VAS değerleri.	53
Şekil 9. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay HAD-A ölçek skorları.	53
Şekil 10. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay HAD-D ölçek skorları.	54
Şekil 11. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay BECK-A ölçek skorları.	55
Şekil 12. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay BECK-D ölçek skorları.	55

KISALTMALAR

Anti-CCP/ACPA	: Anti sitriline peptid/protein antikorları
APC	: Antijen sunan hücre
CRP	: C reaktif protein
DAS28	: Disease Activity Score 28
DMARD	: Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar
DOHA	: Düşük- orta hastalık aktivitesi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FLS	: Fibroblast benzeri sinoviyosit
GM-CSF	: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
HAD	: Hastane Anksiyete Depresyon ölçeği
HES	: Hassas eklem sayısı
HLA	: Human lökosit antijen
HTLV	: Human T Lenfotropik virüs
IFN	: Interferon
IG	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
JAK	: Janus kinaz
LGL	: Large granüler lenfosit
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MKF	: Metakarpofalangeal eklem
MTF	: Metatarsofalangeal eklem
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OA	: Osteoartrit
PFAOMC	: Diğer tıbbi koşulları etkileyen psikolojik faktörler
PIF	: Proksimal interfalangeal eklem
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SLE	: Sistemik lupus eritematozus

SNRI	: Serotonin noradrenalin gerialım inhibitörü
SSRI	: Selektif Serotonin gerialım inhibitörü
ŞES	: Şiş eklem sayısı
TGF	: Tranforme büyüme faktörü
TNF	: Tumor nekrozis faktör
TSA	: Trisiklik antidepresan
VAS	: Visual Analog Scale



ÖZET

Romatoid Artritli Hasta Grubunda Klinik ve Laboratuvar Tedavi Yanıtı ile Beck's Depresyon, Beck's Anksiyete ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeklerinin İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Romatoid artrit ilerleyici eklem hasarı ve yeti kaybına sebep olan multifaktoriyal, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Bütün dünyada en sık görülen inflamatuvar artritir. Hastalığın etkisi hayatın tüm alanlarını etkilemekte; ağrı, motor fonksiyon kaybı ve sosyal hayatın etkilenmesi gibi pek çok sebeple çeşitli duygudurum bozukluklarının görülme sıklığı artmaktadır. Hastalığın otoimmün bir hastalık olduğu dikkate alınırpsa psikosoyal faktörlerin immün sisteme etki ederek hastalık sürecini etkileyebileceği düşünülebilir. Amacımız RA'lı hastalarda depresyon ve anksiyete ölçekleri kullanarak hastaların depresyon ve anksiyete skorlarının tedavi ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Temmuz 2018 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran 112 RA hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. RA grubu 3 alt gruptan oluşmaktadır: DMARD tedavisine yeni başlanan, Biyolojik ajan tedavisine yeni başlanan ve aldığı mevcut tedavi ile düşük-orta hastalık aktivitesi (DOHA) olan hastalar. Antidepresan, anksiyolitik grubu ilaç kullanan bireyler çalışma dışında tutulmuştur. Çalışmaya katılan tüm bireylerden Beck's anksiyete ve depresyon ölçeği ile Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği doldurmaları istendi. Yeni DMARD ve yeni Biyolojik ajan başlanan gruplardan 3. ve 6. ay kontrollerinde ölçekler tekrar doldurmaları istendi.

Bulgular: RA'lı tüm hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ölçek skorları karşılaştırıldığı zaman HAD-D (RA: $6,4 \pm 4,1$; kontrol: $4,2 \pm 3,0$), BECK-A (RA: $14,6 \pm 10,8$; kontrol: $6,9 \pm 5,7$) ve BECK-D (RA: $15,9 \pm 10,0$; kontrol: $9,1 \pm 7,4$) ölçek skorlarının ortalamalarının RA grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. RA'lı hastalar alt gruplara ayrılıp ölçek skor ortalamalarına bakıldığında; DMARD tedavisine yeni başlanan grup ile Biyolojik ajan tedavisine yeni başlanan grubun tüm ölçek skor ortalamalarının düşük-orta hastalık aktiviteli gruptan (DOHA) ve kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. Tüm katılımcıların eğitim düzeyi ile anksiyete- depresyon ölçeklerinden HAD-D, BECK-D ve BECK-A ölçek skorları arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. ($p < 0,01$) Bakılan diğer sosyodemografik veriler ile bir korelasyon saptanmadı. RA'lı popülasyonun tüm hastalık aktivitesine ilişkin verileri kullanılarak anksiyete-depresyon ölçek skorları arasında korelasyon bakıldığı zaman HES, VAS ve DAS28 ile tüm ölçek skorları arasında pozitif korelasyon saptandı. ($p < 0,01$) Biyolojik grubunda 6 aylık süreçte HES ortalaması, DMARD grubuna göre anlamlı olarak daha çok azalmıştır. Biyolojik grubunda 6 aylık süreçte VAS ortalaması DMARD grubuna göre anlamlı olarak daha çok azalmıştır. 6 aylık tedavinin sonunda Biyolojik grubunun HAD-D ve BECK-D skor ortalamaları bazale göre anlamlı olarak azalmıştır; ancak DMARD grubunda 6. Ay ile bazal depresyon skorları arasında anlamlı değişiklik yoktur.

Sonuç: RA' lı hastalarda anksiyete ve depresyon sıklığı artmıştır. Hastaların ağrılı eklem sayısı, VAS ve DAS28 skorları ile anksiyete ve depresyon şiddetleri korelasyon göstermektedir. Biyolojik ajan ile tedavi edilen hastaların 6 aylık tedavi sonunda depresyon skorları bazale göre anlamlı olarak azalmaktadır.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, anksiyete, depresyon, biyolojik ajan, sentetik DMARD



ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Clinical and Laboratory Treatment Response and Beck's Depression, Beck's Anxiety, and Hospital Anxiety and Depression Scales in Patients with Rheumatoid Arthritis

Aim: Rheumatoid arthritis is a multifactorial, systemic, autoimmune disease that causes progressive joint damage and disability. It's most common form worldwide is inflammatory arthritis. The disease affects all areas of life; an increase in the incidence of various mood disorders due to pain, loss of motor function and adversely affected social life. Considering that the disease is an autoimmune disease, it can be thought that psychosocial factors may influence the immune system by affecting the immune system. We aimed to evaluate the relationship between depression/anxiety scores and treatment in patients with RA by using depression and anxiety inventory.

Material and Method: The study included 112 RA patients and 30 healthy volunteers who applied to the Internal Medicine Department of Çukurova University Faculty of Medicine between July 2018 and July 2019. The RA group consists of 3 subgroups: patients with new-onset of DMARD therapy, with new onset of biological agent therapy, and patients with low-moderate disease activity (DOHA) with current treatment. Individuals taking antidepressant and anxiolytic drugs were excluded from the study. All subjects were asked to complete the Beck's anxiety and depression scale and the Hospital anxiety and depression scale. The new DMARD and new Biological agent groups were asked to complete the scales at the 3rd and 6th month controls.

Results: When the scale scores of all patients with RA and healthy control group were compared, HAD-D (RA: 6.4 ± 4.1 ; control: 4.2 ± 3.0), BECK-A (RA: 14.6 ± 10), 8; control: 6.9 ± 5.7) and BECK-D (RA: 15.9 ± 10.0 ; control: 9.1 ± 7.4) scores were significantly higher in the RA group. When the patients with RA were subdivided into sub-groups and the scale score averages were examined; the mean scores of DMARD were significantly higher than those of the low-moderate disease activity group (DOHA), and the control group. There was a negative correlation between the education level of all participants and HAD-D, BECK-D, and BECK-A scores of anxiety-depression scales ($p < 0.01$). There was no correlation with other sociodemographic data. When the correlation between anxiety and depression scale scores was examined by using all the disease activity data of the RA population, a positive correlation was found between HES, VAS and DAS28 and all scale scores ($p < 0.01$). In the biological group, the average TJC in the six months was significantly lower than the DMARD group. In the biological group, mean VAS decreased significantly more than the DMARD group in six months period. At the end of the six-month treatment, the mean HAD-D and BECK-D scores of the biological group decreased significantly compared to the baseline; however, there was no significant difference between the 6th month and basal depression scores in the DMARD group.

Discussion: The frequency of anxiety and depression was increased in patients with RA. The number of tender joint counts, VAS, and DAS28 scores were correlated with the severity of anxiety and depression. Depression scores of patients treated with biological agents decreased significantly after six months of treatment compared to baseline.

Key Words: Rheumatoid arthritis, anxiety and depression, biological agent, synthetic DMARD



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA) ilerleyici eklem hasarı ve yeti yitimine sebep olan multifaktoryal, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Bütün dünyada genel nüfusun % 0,5-1 ini etkileyen ve en sık görülen inflamatuvar artrittir. RA sıklıkla küçük eklemleri etkiler ve özellikle el eklemlerinde kalıcı eklem hasarı, kronik ağrı ve motor fonksiyon kaybına neden olabilir.¹

Hastalığı taşıyan hastalarda hastalığın etkisi aile hayatı, sosyal hayat, iş hayatı gibi hayatın tüm alanlarında görülebilir.² Ağrı, fiziksel disabilite, sosyal aktivitelerin kaybı tek tek ya da hep birlikte rol oynayarak duygudurum bozukluklarına neden olabilir.³

Son yıllarda RA'lı hastalarda psikolojik durumun araştırıldığı çalışmalara artan bir ilgi mevcuttur. Anksiyete ve depresyon RA'da en sık araştırılan duygudurum bozukluklarıdır. Uygulanan yöntemlerde farklılıklar olmasına rağmen RA'da depresyon prevalansı %5-42 olarak bildirilmiştir.⁴

RA'da depresyon etiopatolojisi oldukça karmaşıktır. Bazı çalışmalarda artrit in şiddeti ile depresyon arasında ilişki olduğu bildirilmişse de hastalık aktivasyon belirteçleri ile depresyon ciddiyeti arasında direkt bağlantı ortaya koyulamamıştır.^{5,6} Bununla birlikte RA'nın otoimmün bir hastalık olduğu göz önüne alınırsa psikososyal faktörlerin immün sisteme etki ederek hastalık sürecini etkileyebileceği düşünülebilir. RA ve osteoartrit (OA) ağrı ve fonksiyon kaybı açısından benzer olmasına rağmen araştırmaların çoğunda RA grubunda yüksek depresyon sıklığı belki de inflamatuvar hastalıklardaki sitokinlerle ilişkili nöroimmünobiyolojik mekanizmaların depresyon gelişiminde de etkili olabileceğini düşündürmektedir.^{5,7}

RA'da anksiyetenin de depresyon kadar sık bir bozukluk olduğu El-Miedany ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.⁸ Araştırmacılar çalışmalarında depresyon oranını %66.2 anksiyete oranını %70 olarak bildirmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar kronik artrit ağrısının algılanmasında da psikososyal faktörlerin oldukça önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır. Özellikle iki faktörün hastalarda hastalığa adaptasyonu zorlaştırdığı bildirilmiştir. Bunlar stresli yaşam olayları ve depresyondur. Zautra ve arkadaşları RA'lı ve OA'lı hastalarda yaptıkları çalışmada depresyon düzeyinin her iki grupta benzer olmasına karşın depresif

semptomların RA'da artrit ağrısının algılanmasını daha fazla arttırdığını ortaya koymuşlardır.⁹ Depresyonun, ağrının üzerine ilginin yoğunlaşmasına ve ağrıyı unutturacak pozitif yaşam olaylarına ilginin azalmasına neden olarak ağrının algılanmasını değiştirebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle RA'lı hastalarda depresyonu tanıyabilmenin ve bunu azaltmaya, önlemeye ait çabaların hastalığın tedavisinde önemli rol oynayabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmanın amacı RA'lı hastalarda anksiyete ve depresif bozukluk sıklığını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmak ve kullanılan depresyon ve anksiyete ölçek puanları ile romatoid artrit aktivasyon parametreleri arasında ilişkiyi inceleyerek hastaların değerlendirilmesinde anksiyete ve depresyon varlığının etkisini ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanımı

RA erişkinde en sık görülen, öncelikli olarak sinoviyal dokuları hedef alan etiyolojisi net olarak bilinmeyen, kronik, inflamatuvar, sistemik, otoimmün bir hastalıktır.¹⁰ Simetrik poliartiküler tutulum karakteristik olmasına rağmen hastalığın erken dönemlerinde oligoartiküler ve monoartiküler tutulum ile de kendini gösterebilir. Sinovyal inflamasyonun kırıkta harabiyeti, kemik erozyonu ve eklem bütünlüğünde değişikliklere yol açma potansiyeli, hastalığın en belirgin özelliğidir. RA'nın seyri yıkıcı potansiyeline rağmen oldukça değişken olabilmektedir.¹¹ Tedaviye rağmen kronikleşerek progresif eklem hasarına eklemde fonksiyon kaybına, sistemik organ tutulumuna yol açabilir.¹²

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

Romatoid artrit ismi ilk kez 1859 yılında Sir Alfred Garrod tarafından kullanılmıştır. 1907 yılında Alfred Garrod'ın oğlu Archibald Garrod OA ile RA arasındaki modern ayrımı yapmış ve RA denildiğinde tek bir hastalıktan bahsedilmeye başlanmıştır.¹⁰ 1940 yılında Waaler ve 1948 yılında Rose ve ark. Romatoid Faktörü (RF) bulmuşlardır. Böylece RA'da otoimmün mekanizmaların rolü olduğu ortaya konmuştur.^{10,13}

Yıllık RA insidansının 100.000 de 40 olduğu bildirilmiştir. Dünya genelindeki RA prevalansı % 0,5-1 arasındadır; ancak ırk, etnisite ve coğrafi dağılım farklılıkları göstermektedir. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür.

RA her yaşta ortaya çıkabilir. Görülme sıklığının zirve yaptığı yaş aralığı 50-75 yaşlardır ve kadınlarda görülme sıklığının her yaşta fazla olması nedeniyle 65 yaş üstü kadınlarda RA prevalansı % 5' e kadar ulaşır. Yaşam boyu RA' ya yakalanma riski yetişkin kadınlarda %3,6 erkeklerde ise %1,7 dir.¹⁴

2.1.3. Etiyoloji

RA etiyojisi günümüzde hala tam olarak bilinmemektedir.¹⁵ Genetik olarak yatkın kişilerde tam olarak bilinmeyen çevresel etkenlerin antijenik uyarısıyla başlayıp immün sistemdeki kompleks etkileşimlerle kronik hale gelmektedir. Etiyolojide genetik faktörler, enfeksiyöz ajanlar, immün sistem bozuklukları, travma, stres, endokrin ve metabolik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁶

2.1.3.1. Genetik Faktörler

İkizlerde ve kardeşlerde yapılan çalışmalar genetik faktörlerin RA duyarlılığını etkilediğini göstermektedir. Monozigotik ikizler, dizigotik ikizlere göre RA gelişimi açısından daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Ayrıca RA hastalarının yakınlarında ankilozan spondilit, sjögren's sendromu, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, hashimoto tiroiditi, pernisiyöz anemi, sarkoidoz, psöriazis, granülamatöz polianjiit, astım ve polimyaljia romatika açısından artmış bir sıklık tespit edilmiştir.¹⁷

Hastalıkla ilişkili genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan Human Lökosit Antijen (HLA) genleri veya diğer adıyla Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) ile ilişkili olduğu ve bir tek genetik bozukluktan çok birçok genin RA'yı etkilediği düşünülmektedir. HLA sınıf 1 allelleri ile RA arasında zayıf bir ilişki olmasına rağmen, HLA sınıf 2 allelleri ile kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Özellikle MHC sınıf 2 grubundan HLA DR4 (DRB1*0401) ile RA arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.¹⁸ Genetik duyarlılık faktörü ve RA arasındaki en sıkı bağlantı, hastalığın HLA-DR beta zincirlerinin üçüncü paylaşılabilir bölgesinde, "paylaşılan epitop" olarak bilinen bir epitop ile birleşmesidir. Artık 67, 70, 71, 72 ve 74 kalıntılarında leu-glu-lys-arg-ala dizisi olan kişiler, bu epitopa sahip olmayanlardan çok daha yüksek RA insidansı ve prevalansına sahiptir.¹⁹ Bu dizi DR4 ve DR14 ve bazı DR1 beta zincirlerinde bulunur. RA ile en güçlü ilişkilere sahip olan DR4 beta zincirleri DR-beta * 0401, DR-beta * 0404, DR-beta * 0101 ve DR-beta * 1402'dir.

Mikrosatellitler ve tek nükleotid polimorfizmleri RA'da yoğun olarak çalışılmaktadır. Örneğin, tümör nekroz faktörü alfa promotörünün polimorfizmleri RA ile ilişkilendirilmiştir ve diğerleri, TNF inhibitörlerine daha iyi terapötik tepkilerle

bağlantılı olmuştur. Birkaç anahtar sitokin tarafından indüklenen sinyalleri ileten bir transkripsiyon faktörünü kodlayan STAT4'ün, hem RA hem de Sistemik lupus Eritematozus (SLE) için bir risk faktörü olduğu ve bunun otoimmün hastalıklara ortak bir yol olduğunu bildirdiği bildirilmiştir.²⁰ T hücresi aktivasyonu ve nükleer faktör kappa-B (NFκB) yolağı ile ilgili ek nükleotit polimorfizmleri de RA'ya bağlanmıştır.²¹

2.1.3.2. Sigara

Sigara içmek, özellikle genetik yatkınlığı olan kişilerde romatoid artrit (RA) gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür.²² Artan hastalık duyarlılığına ek olarak, sigara içmek de hastalığın prognozu için bir risk faktörü olabilir. Hiç sigara içmemiş olanlar ile karşılaştırıldığında, 25 ya da daha fazla paket-yılı sigara içme öyküsü olan hastaların seropozitif olmaları, nodülleri veya radyografik olarak belirgin erozyonları olma ihtimali daha yüksektir.^{23,24} Sigara içimi RA ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve alveoler makrofajlarda peptidil arginin deiminaz (PAD) ekspresyonunu indüklemektedir.²⁵ Bu enzimler daha sonra havayolunda arginini sitriline dönüştürür, böylece adaptif bağışıklık sistemi tarafından tanınabilen neoantijenler yaratır. Artan sitrülasyon, RA'ya özgü değildir ve herhangi bir çevresel stres ile düzenli olarak meydana gelir. RA'ya özgü olan, anti-sitriline edilmiş protein antikörlerinin (ACPA'ların) üretilmesiyle protein sitrülasyonunun yarattığı neoepitoplara karşı immün reaktivite eğilimidir.

2.1.3.3. Cinsiyet ve Hormonlar

Cinsiyete özgü faktörler, RA'yı, tam olarak anlaşılmayan şekillerde etkiler. Kadınlarda, muhtemelen östrojenin bağışıklık sistemi üzerindeki uyarıcı etkileri nedeniyle, erkeklere göre RA gelişmesi olasılığı iki ila üç kat daha fazladır.

RA riski nulliparite ile artar. Gebelik genellikle hastalığın remisyonda kaldığı bir dönemdir, ancak doğum sonrası hastaların %30' unda aktifleşebilir.²⁶

RA'lı erkekler sıklıkla normal testosteron seviyesinden daha düşük düzeylerde testosterona sahiptir. Hormon seviyelerindeki bu değişikliklerin sadece kronik inflamasyonun bir sonucu mu olduğu ya da anormal testosteron ve östrojenik hormon düzeyleri olan erkeklerin RA geliştirme riski altında olup olmadığı kesin değildir.

Erkek cinsiyet de hastalık fenotipini etkiliyor gibi görünmektedir.²⁷ Kadın RA hastaları ile karşılaştırıldığında, erkek hastalar hastalığın başlangıcında önemli ölçüde daha ileri yaşadılar, RF pozitif olma olasılığı daha yüksektir ve ACPA daha yüksek titreleri vardır. Erkek hastalarda sigara içme öyküsü olması ve genetik yatkınlıkları olma olasılığı daha yüksektir.

2.1.3.4. Enfeksiyöz Ajanlar

Önceki bölümlerde bahsedilen hormonal, genetik ve çevresel risk faktörleri, romatoid artrit (RA) duyarlılığının belirlenmesinde önemli olmasına rağmen, hastalığa neden olmak için yeterli değildir. Hastalığın başlangıcını tetiklemek için ek faktörlerin bulunduğu düşünülmektedir. Enfeksiyonun RA'da uzun süredir teşvik edici bir faktör olduğundan şüphelenilmektedir.^{28,29,30,31,32,33} Bununla birlikte, RA'ya neden olan spesifik bir bakteriyel enfeksiyon kanıtlanmamıştır. Viral patojenler ayrıca aktif bir araştırma alanıdır.

Bakteriyel enfeksiyonlar: RA'da teşvik edici faktörler olduğundan şüphelenilen bakteriler arasında *Proteus mirabilis*,²⁹ *Mycoplasma* türleri^{30,31,32} ve *Porphyromonas gingivalis*^{28,33} bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu ve diğer organizmaların yoğun bir şekilde incelenmesine rağmen, RA'ya katkıda bulunan bir bakteriyel enfeksiyon kanıtı bulunmamaktadır. Periodontal hastalık birçok çalışmada RA ile ilişkilendirilmiştir^{34,35,36,37,38,39} hastalık şiddeti ile bir ilişki de önerilmiştir.^{34,39} Periodontitis patogenezi ile ilişkili ana etiyolojik ajan *Porphyromonas gingivalis*'dir. *P. gingivalis*, bakterilerin in vivo olarak sitriline edilmiş peptidler üretmesine izin veren, (paylaşılan epitopu taşıyan) bu tür peptitlerin varlığının katkıda bulunabileceği hipotezine yol açan, peptidil arginin deiminaz (PADI) enzimini içerir. Endojen sitriline edilmiş antijenlere karşı toleransın kırılması, potansiyel olarak ACPA üretilmesine neden olur ve RA'nın gelişmesine katkıda bulunur.

Barsak mikrobiyomuna odaklanan çalışmalar ek bir ilgi alanı olmuştur. *Bacteroides* türleri ve diğerlerindeki azalmayla beraber, intestinal *Provitella copri* kolonizasyonundaki artış RA etiyolojisinde bu bakteriler için olası bir rol olarak değerlendirilmiştir.

Viral enfeksiyonlar: Virüsleri RA hastalarında etiyolojik faktörler olarak değerlendiren çalışmalar, bakteri için benzer çalışmalardan daha yararlı olmuştur. Bazı RA hastalarının çalışılan sinoviyal örneklerinden Rubella ve Adenovirus izole edilmiştir. Yine yapılan bazı çalışmalarda EBV DNA yükü RA'lı hastalarda 10 kata kadar artmış olarak bulunmuştur. Japonya'da yapılan bir çalışmada insan T lenfotropik virüs-1 (HTLV-1) inflamatuvar artropati ile ilişkilendirilmiştir; ancak nedensel bir faktör olarak değerlendirilmeyip bir predispozan faktör olabileceği belirtilmiştir.^{40,41,42}

2.1.3.5. Otoantikörler

1940'ta RF keşfedilmesinden bu yana, birçok araştırma bu otoantikoru romatoid artrit (RA) patofizyolojisi ile ilişkilendirmiştir. Sadece RF varlığının RA'ya neden olmadığı açık olmasına rağmen, yüksek RF titrelerine sahip hastaların seronegatif hastalardan daha ağır bir hastalık seyri ve daha fazla ekstraartiküler hastalık olasılığı olduğu şüphesizdir. Hollander ve meslektaşları tarafından yapılan klasik deneyler, RA'lı bir hastanın eklemine enjekte edilen RF'nin IgG enjeksiyonunun aksine belirgin bir inflamatuvar yanıtı yol açtığını gösterdi.⁴³

RF ve anti-sitrüline peptid / protein antikörleri (ACPA), artrit ortaya çıkmadan önce kanda bulunabilir.^{44,45,46,47,48,49} Her ne kadar bu otoantikörler klinik olarak sessiz hastalığı temsil etse de, bu tür otoantikörlerin gelişimi, hastalığın daha sonraki gelişimi için bir risk faktörü olarak da görülebilir. Pozitif ACPA ve pozitif RF'nin tanıdan 1.5 yıl önceki duyarlılığı yüzde 18 ila 30 arasında ve özgüllüğü yüzde 99 ila 100 arasında değişmiştir. ACPA'nın genetik belirteçler, paylaşılan epitop ve PTPN22 ile birlikte kullanılması, RA gelişimi için riski büyük ölçüde artırır.⁵⁰

2.1.3.6. Diğer Risk Faktörler

Obezite: Obezite aynı zamanda RA gelişiminde de rol oynayabilir.^{51,52,53} Bir çalışmada, 1980 ve 2007 yılları arasında RA tanısı almış 813 hastanın başlangıç kohortunu içeren bir obezite öyküsü, istatistiksel olarak anlamlı RA artışı riski ile ilişkiliydi⁵²; 1980'lerden bu yana çalışma popülasyonunda kadınlarda gözlenen RA insidansındaki artışın yarısı, artan obezite oranlarına bağlanabilir.

RA geliştirme riski üzerindeki potansiyel etkileri için çeşitli ek faktörler çalışılmıştır. Artan doğum ağırlığı, RA için artmış risk ile ilişkiliyken, emzirme süresi ve sosyoekonomik durum, RA riski ile ters orantılıdır.²² Travma sonrası stres bozukluğu, stres ve fiziksel bozukluklar, özellikle otoimmün hastalık arasındaki ilişkinin diğer kanıtlarıyla tutarlı olarak RA riskini de artırabilir.⁵⁴ Atopik dermatit, RA riskini artırma ile de ilişkilendirilmiştir.⁵⁵

2.1.4. Patofizyoloji

2.1.4.1. Genel Bakış

RA başlaması, önceden belirlenmiş (genetik) ve rastgele olayların bir kombinasyonudur. RA'ya duyarlılık, insan lökosit antijeni (HLA) majör histoyuymulluk (MHC) genlerindeki bazı epitoplarla açıklanabilmektedir. Bununla birlikte, sitokin promotörleri, T hücre sinyal genleri ve diğerleri gibi küçük genlerin toplamı duyarlılığa ve ciddiyete katkıda bulunur. Tek yumurta ikizlerinin uyum oranı sadece yüzde 12 ila 15 arasında olduğundan, genlerin tek başına etkisi olmadığı da açıktır. Katkıda bulunan çevresel uyaranlardan en iyisi, 20-40 kata kadar duyarlılığı artırmak için genlerle etkileşime girebilen sigara içmedir.⁵⁶ Anormal DNA, düzensiz histon izleri veya mikroRNA'ların ifadesi gibi epigenetik etkiler de proinflamatuvar gen ekspresyonunu artırabilir.⁵⁷

ACPA / RF pozitif olan artraljili hastalarda “RA öncesi” olarak düşünülebilecek dönemde sinoviyal biyopsiler normaldir.⁵⁸ Muhtemelen yatkınlığı hastalığa dönüştürmek için ikinci bir sinovyal iltihaplanmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.4.2. Genetik ve Epigenetik

Daha önceki bölümlerde bahsedilen genetik etkenlerin yanı sıra patogeneizde çeşitli epigenetik faktörler de rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalar RA’ da periferik kandaki mononükleer hücrelerin yanı sıra sinovyal hücrelerde de anormal DNA metilasyonu olduğunu göstermiştir.⁵⁹ RA fibroblast benzeri sinoviyositlerin (FLS) metilomunu değerlendiren çalışmalar, kompleman kaskadı, fokal adezyon, sitokin

etkileşimleri ve diğerleri dahil olmak üzere hastalıkta yer alan genlerde anormal metilasyon paternini göstermektedir.⁶⁰ Romatoid sinovyumdaki sitokinler, DNA metil transferazlar gibi enzimleri düzenleyerek katkıda bulunabilirler.⁶¹ MikroRNA'ların anormal düzenlenmesi gibi diğer epigenetik özellikler de gözlenmiştir.⁶²

2.1.4.3. T Lenfositler

RA da patogenezindeki ilk işlem; sitrülünasyon ve karbamilasyonu takiben, eklemedeki otoantijen ya da değiştirilmiş doğal peptitlerin antijen sunan hücrelere (APC) (makrofaj, dendritik hücre, tip A sinoviyosit, B lenfositler) yüklenmesi ve bu hücrelerin merkezi lenfoid organlara göçüdür. APC' ler lenfoid organlarda T lenfositlere bir dizi antijen sunumu yapar. Bu T lenfositler B lenfositleri uyarabilir ya da sinoviyuma göç edebilir. RA' da sinoviyumda bulunan T lenfositler HLA-DR ve CD27 yüksek ekspresyonuna sahip aktive edilmiş bir yüzey fenotipi sergiler. CD27 + CD4 + T lenfositler, sinovyal antikor üretimini potansiyel olarak artırabilen B lenfosit yardımı sağlar. Burada T lenfosit alt tiplerinden Th1 ve Th17 baskınlığı ile Th2 ile Treg alt tiplerinin eksikliği olduğu görünmektedir.

Maksimum T hücre yanıtları için, genellikle ikinci sinyaller gerekir. Bu tür sinyallerin sağlandığı yardımcı uyarıcı moleküllerden ikisi CD28 ve CD40 ligandır; her ikisi de RA'da sinovyal T hücreleri ile yüksek oranda eksprese edilir.^{63,64} CD40-CD40 ligand etkileşimi ve interlökin (IL) -1'in sinerjik etkileri sitokin üretimi üzerinde ortaya çıkabilir.⁶⁵

Apoptozis RA'daki T hücreleri arasında olası bir altta yatan kusur olarak araştırılmıştır. Romatoid sinovyumda tümör baskılayıcı bir gen p53'ün aşırı ekspresyonu vardır.⁶⁶ P53'te tespit edilen mutasyonlar normal DNA onarımını önleyebilir ve bu gen ürünü tarafından düzenlenen apoptoz işlemlerine müdahale edebilir.⁶⁷

T hücreleri tarafından tanınan çeşitli antijenler, daha sonra B hücreleri tarafından otoantikorların üretilmesi veya Th17 hücreleri gibi T helper alt gruplarının aktivasyonu yoluyla sinovyal inflamatuvar tepkiye katkıda bulunabilir. Romatoid faktörler (RF) olarak adlandırılan immünoglobulin G'ye (IgG) antikorlar, RA'nın patogenezinde uzun zamandır yer almaktadır. RA hastalarından dolaşımdaki lenfositler, proliferatif bir yanıt başlatarak ve IL-2 salgılayarak in vitro oksidatif olarak modifiye edilmiş IgG'yi

tanımlanmaktadır.⁶⁸ İnflamatuar hücreler tarafından salgılanan reaktif oksijen ve nitrik oksit ürünleri, gerçek bağışıklık komplekslerinin biyolojik özelliklerine sahip kovalent çapraz bağlanmış IgG agregatları üretir.⁶⁹

2.1.4.4. B Lenfositler

RF'lerin üretimi, kısmen T hücrelerinin belirli bir alt kümesinden romatoid faktör öncüsü B hücrelerine sağlanan yardımdan kaynaklanır. Otolog IgG ile reaktif olan T hücreleri RA'lı hastalarda tanımlanmadığından, bu T hücrelerinin antijenlerle reaksiyona girmesi ve daha sonra çoğalan spesifik B lenfositlerine bağlanması muhtemeldir.

İnterlökin (IL) -10, genel olarak, IL-4 ile uyum içinde, İnflamatuar artriti aşağı doğru düzenleyebilen bir Th2 hücre ürünü olarak kabul edilir. IL-10, sitokin baskılayıcı aktivitesine ek olarak, güçlü bir B hücresi uyarıcı faktördür. Bu sitokin seviyeleri, muhtemelen sinovyumdaki makrofajlar tarafından yapılmakla birlikte, RA'da yükselir. Böylece sitokin ortamı, spesifik antijen yokluğunda proliferasyonunu ve immünooglobulin üretimini indükleyerek B hücrelerinin aktivasyonuna katkıda bulunabilir.⁷⁰ IL-6, BLYS (BAFF, B hücresi aktive edici faktör olarak da bilinen B lenfosit uyarıcısı) ve APRIL(çoğalma indükleyici ligand) gibi diğer sitokinler B hücrelerinin farklılaşmasını ve aktivasyonunu etkileyebilir.⁷¹ Romatoid eklemlerdeki eklem kıkırdağının yüzeyel katmanları içinde RF-IgG kompleksleri, doğal ve denatüre tip II kıkırdak kollajenine karşı antikolar ve aktif kompleman bileşenleri bulunmaktadır.⁷² Kıkırdak yıkımı, matris bileşenlerinin nötrofil elastaz gibi enzimler tarafından proteolitik bozunması ile kolaylaştırılır.⁷³ Ayrıca, sinovyal sıvılardan izole edilen immün kompleksler, monositlerden / makrofajlardan tümör nekroz faktörü (TNF) üretimini uyarabilir.⁷⁴ B hücrelerinin rolü, B hücre hedefli biyolojik ajanların terapötik etkisi ile desteklenir. B hücreleri için etki mekanizması belirsizdir, ancak patojenik antikor projeksiyonu, sitokin üretimi veya antijen sunumunu içerebilir.

2.1.4.5. Anjioneogenez ve Hücre Göçü

RA en erken histopatolojik yanıtlardan biri yeni sinovyal kan damarlarının oluşmasıdır. Bu olaya, lenfositlerin ve polimorfonükleer lökositlerin sinoviyal sıvı içine geçişi eşlik eder. Olgun RA sinovyumunda, doku kütlesi, birçok yeni kılcal damar için bile çok fazladır ve sonuçta lokal doku iskemisi oluşur.

2.1.4.6. Sitokin Ağı

Proinflamatuvar sitokinlerin detaylandırılması yoluyla otokrin ve parakrin iletişimi, RA başlatılmasında ve sürdürülmesinde kilit rol oynar. Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin (IL) -2, IL-15, IL-13, IL-17, IL-18, interferon gama (IFN-gama), tümör nekroz faktörü (TNF) ve transforme büyüme faktörü-beta (TGF-beta) un dahil olduğu bir sitokin kaskadı sinovit gelişiminde çok önemli bir role sahiptir. TNF, anahtar bir sitokindir. Antijen sunan hücreler tarafından GM-CSF üretimini indükler; T hücrelerinin çoğalmasını artırır; B hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını artırır; endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin ifadesini uyarır; kollajenaz, stromelisin (matris metalloproteinaz-3) ve prostaglandinlerin sinoviyal hücreler tarafından ekspresyonunu sağlar,⁷⁵ ve düzenleyici T hücrelerinin antijen spesifik ve spesifik olmayan baskılayıcı etkileri ile etkileşime girebilir.⁷⁶ IL-1 Ailesi üyeleri: IL-1, IL-18 ve IL-33. IL-1, başlangıçta ateşi indükleme kabiliyeti ile tanımlanmış, ancak bağışıklık yanıtlarının hemen hemen her aşamasında yer alan kritik bir sitokindir.⁷⁷ Doğal bağışıklık ve T hücre farklılaşmasının düzenlenmesine ek olarak, aynı zamanda matris metalloproteinazlarının güçlü bir indükleyicisi olarak matris düzenlemesinde anahtar rol oynar. IL-18 proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde IL-12 ve IL-15 ile sinerjistikdir. Bu tür yıkıcı sitokinlerin aksine, IL-18 aslında osteoklast oluşumunu inhibe edebilir. Monosit aktivasyonunu artırma kabiliyetinin bir sonucu olarak, yerel TNF ve IL-1 beta üretimini tetikleyebilir.⁷⁸ Romatoid sinoviyal dokuda IL-18'in ekspresyonu, akut faz yanıtı ile koreledir.⁷⁹ IL-33, hücreleri doku hasarına karşı uyarıcı ve RA sinoviyumunda ifade edilen bir inflamatuvar aracı sınıfı olan bir "alarm" dır. TGF-beta bir "onarıcı sitokin" olarak kabul edilebilir. Büyüme faktörü ailesinin bir üyesi olarak, bu sitokin, T hücresi aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder, B

hücreyi proliferasyonunu ve farklılaşmasını düşürür, metaloproteinazların biyosentezini inhibe eder kırıkdağı parçalayıcıdan korur. IL-1'in etkileri, makrofajlardan TNF sekresyonunu inhibe eder ve yara onarımını hızlandırır.⁸⁰ RA sinyaline dahil olan sitokinlerin çoğı Janus kinazları (JAK'lar) yoluyla etki gösterir. Sistem dört izoformu (JAK1, 2 ve 3 ve Tyk2) içerir, bu daha sonra transkripsiyon aktivatörlerinin sinyal transdüserlerini fosforile eder (STATS).⁸¹ JAK'lar RA'da başarılı bir şekilde hedeflenmiştir ve hastalıktaki sitokin fonksiyonuna önemini göstermektedir. JAK inhibitörleri için etki mekanizmasının, IL-6 fonksiyonunun bloke edilmesi ile ilgili olması mümkündür.

2.1.4.7. Doku reaksiyonu ve Matris Remodelingi

Sinovyal bir fibroblast membran proteini olan Cadherin-11, fibroblast benzeri sinoviyositlerin (FLS) sinoviyal dokuya geçişine ve infiltrasyonuna aracılık eder. RA'da kırıkdağı, kemik ve tendonların imhası büyük ölçüde metaloproteinazlar tarafından başlatılır. Aktif RA bölgelerinde, lokal kemik rezorpsiyonunun kemik oluşumundan daha ağır basan çarpıcı bir kemik döngüsü dengesizliğı vardır.

2.1.4.8. Kompleman Aktivasyonu ve İmmün Kompleks Oluşumu

Kompleman aktivasyonu ve bunun immün komplekslerle etkileşimi, RA'da, özellikle sinovyal efüzyonlarda ve kırıkdağı arayüzünde önemlidir. Nitrik oksit (NO), nöropeptitler ve arakidonik asit metabolitleri gibi ek faktörler, RA'nın patogeneğinde katkıda bulunan bir rol oynayabilir.

2.1.5. Klinik Bulgular

Romatoid Artritte görülen artrit tipik olarak simetrikdir ve genellikle kontrol edilmezse kırıkdağı ve kemiğın erozyonu nedeniyle eklemlerin bozulmasına neden olarak eklem deformasyonlarına neden olur. Hastalık genellikle periferden daha proksimal eklemlere ilerler ve tedaviye tam olarak yanıt vermeyen hastalarda 10 ila 20 yıl içinde önemli lökomotor engellilikle sonuçlanır. RA en tipik olarak poliartiküler

hastalık olarak ortaya çıkar ve kademeli olarak başlar, ancak bazı hastalar aralıklı veya göçmen eklem tutulumu olan veya monoartiküler hastalık ile akut başlangıçlı olarak ortaya çıkabilir. Artritin belirtileri hastanın günlük yaşam aktivitelerini ve işlerini yapma yeteneklerini yerine getirme kapasitesini etkileyebilir. Bu hastalarda sistemik semptomlar da mevcut olabilir; Hastaların üçte birine kadar olan kısmında akut poliartrit başlangıcı belirgin miyalji, yorgunluk, düşük dereceli ateş, kilo kaybı ve depresyon ile ilişkilidir. Daha az sıklıkla, nodüller veya episklerit gibi ekstraartiküler bulgular da mevcut olabilir.

2.1.5.1. Eklem Bulguları

Tipik (Klasik) RA: RA'da ortaya çıkan hastalık genellikle sinsidir, baskın belirtiler ağrı, sabah tutukluğu ve birçok eklemde şişmesidir.⁸² Tipik olarak, parmakların metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemleri, başparmakların interfalangeal eklemleri, el bilekleri ve ayak metatarsofalangeal (MTF) eklemleri, hastalığın başlarında artrit bölgeleridir. Dirsekler, omuzlar, ayak bilekleri ve dizler gibi üst ve alt uzuvların diğer sinovyal eklemleri de sıkça etkilenir.^{83,84} Sabah tutukluğu RA eklemlerinin ortak bir özelliğidir; “yataktan çıkarken veya uzun süre bir pozisyonda kaldıktan sonra eklemlerin hareket etmesinin yavaşlaması veya zorluğu olarak tanımlanabilir, bu da vücudun her iki tarafını içerir ve hareket ile daha iyi olur”.⁸⁵ Sabah tutukluğunun süresi hastalık aktivite kriterleri arasında değerlendirilebilir.

Palindromik romatizma: RA'nın başlangıcı bazı hastalarda epizodiktir, bir ila birkaç eklem bölgesi saatlerden günlere varabilen süreyle etkilenir, günlerce aylarca sürebilen semptomsuz dönemlerle değişebilir; bu epizodik örüntü, "palindromik romatizma" olarak adlandırılır. Palindromik romatizma hastaları, RA'nın daha tipik bir persistan sunumu olan hastalara benzer predispozan genetik risk faktörlerine sahiptir ve bazı HLA alellerinin taşınmasında benzer özelliklere sahiptirler.⁸⁶ RA'da sık görülen bir serolojik bulgu olan anti-sitrüline peptid / protein antikörlerinin (ACPA) varlığı, palindromik romatizmanın RA'ya ilerlemesini öngörebilir, ancak bu olasılığı değerlendiren kanıtlar net değildir.⁸⁷

Monoartrit: Genellikle bilek, diz, omuz, kalça veya ayak bileği gibi geniş bir eklemden oluşan tek eklem artrit, RA'nın tek belirtisi olabilir veya poliartrit

hastalığın başlangıcına öncülük edebilir. Belirgin bir başlangıç olayı olarak ortak bir travma öyküsü olabilir. Monoartrit ve poliartrit arasındaki süre, hastalığın ilerleyişinde günlerden birkaç haftaya kadar uzayabilir. Poliartrit gelişene kadar, bu hastalara yaklaşım, monoartiküler artritli herhangi bir hasta için olduğu gibidir.

RA sonuçta neredeyse bütün hastalarda periferik eklemleri etkiler. Aksiyel ve merkezi eklemlerin tutulumu hastaların yüzde 20 ila 50'sinde görülür; bunlar boynun faset eklemleri ve atlantoaksiyel eklemi; akromiyoklaviküler, sternoklaviküler, temporomandibular ve krikarytenoid eklemleri ve omuzlar ve kalça eklemleridir.⁸⁸ Lomber omurga faset eklem sinoviti oluşabilir; ancak bu tutulumun sıklığı nadirdir. Eklemlerin simetrik tutulumu karakteristik bir özelliktir; ancak hastalığın erken dönemlerinde daha az belirgin olabilir. Metakarpofalangeal (MKF) ve metatarsfalangeal (MTF) eklemlerde sıkma testine hassasiyeti ve bu eklemlerde elle tutulur sinovyal kalınlaşma RA'nın karakteristiğidir.

2.1.5.2. Sistemik ve Eklem dışı Bulgular

Kas-iskelet sisteminin eklem dışında kalan (kemik ve kas) kısımlarının ve kas-iskelet sistemi dışında kalan organların (cilt, göz, akciğer, kalp, böbrek, kan damarları, tükürük bezleri, merkezi ve periferik sinir sistemi ve kemik iliği) tutulumu RA hastalarının % 40 ında hastalık seyri boyunca ortaya çıkabilmektedir.^{89,90}

Risk faktörleri: Sistemik, ekstraartiküler hastalık için risk faktörleri yaş, başlangıçta yüksek titrede RF veya ACPA varlığı, HLA -DRB1 varlığı, erken gelişen eklem fonksiyon kaybı ve sigara içmeyi içerir.^{89,91,92} Şiddetli ekstraartiküler RA'lı hastalar, sistemik belirtilerin ortaya çıkmasında sıklıkla yüksek RF seviyelerine sahiptir ve sitriline edilmiş proteinlere karşı dolaşımdaki antikorlara sahip olmaları, RA'lı ekstraartiküler tutulumu olmayanlara kıyasla daha fazladır.⁹³ RA'da ekstraartiküler tutulum, hastalığın ciddiyetinin bir göstergesidir ve artmış genel morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir.^{94,95}

Konstitüsyonel ve sistemik semptomlar: RA'da affektif bozukluklar sık görülür. Depresyonun olumsuz bilişsel algılara, davranış eğilimlerine veya immün aracılı süreçlere aracılık edip etmediği açık değildir.⁹⁶

2.1.5.2.1. Osteopeni ve Osteoporoz

RA' da kemik dansitesi kaybı sistemik, periartiküler ya da fokal olabilir. Sistemik kemik kaybı immobilizasyon, sitokinlerin aracılık ettiği inflamasyon ve tedavide kullanılan glukokortikoidlerin yan etkisi olarak oluşabilir.⁹⁷ RA hastalarda majör osteoporotik kırık riskinde %30, kalça kırığı riskinde %40 artış olmaktadır.⁹⁸ RA'nın bir özelliği, osteoklastların aktivasyonu ve invazif sinovyal pannus nedeniyle kemik erozyonlarının gelişmesidir. Fokal erozyonların varlığı da erken hastalık sırasında sistemik kemik kaybı ve osteoporoz ile ilişkilidir.

2.1.5.2.2. Kas Güçsüzlüğü

Sinoviyal inflamasyon genel olarak eklem azalmış hareketiyle ilişkilidir; bu da o eklem hareketini sağlayan kasta atrofiye neden olur. RA'ya eşlik eden miyozit nedeniyle kas güçsüzlüğü ortaya çıkabilir. RA'lı hastalar bazen vaskülit geliştirebilirler. İskelet kası damarlarının tutulumu, akut hastalık patlamasıyla ilişkili kas demetlerinde akut ağrıya neden olabilirken, vaskülitik bir nöropati kas zayıflığına neden olabilir. Glukokortikoidler, antimalarial ilaçlar ve statin ilaçlar, miyopatiye neden olabilecek ilaçlar arasındadır.

2.1.5.2.3. Anormal Vücut Kompozisyonu

Vücut kompozisyonu, romatoid artritli hastalarda, artan vücut yağ kütleindeki ve azalmış yağsız vücut kütleindeki (sarkopeni) değişikliklerle normal vücut kitle indeksinde bile anormaldir. Anormal vücut kompozisyonu, fiziksel fonksiyonun azalmasına ve kardiyometabolik riskin artmasına katkıda bulunur.

2.1.5.2.4. Cilt Tutulumu

Romatoid nodül: RA kutanöz bulgularından en yaygın olanı romatoid nodüldür.⁹⁹ RF, nodülü olan hastalarda hemen hemen her zaman bulunur. Nodüller

olekranon gibi basınç noktalarında yaygındır, ancak akciğer gibi herhangi bir organda da oluşabilir.

Cilt ülserleri: Ülseratif lezyonlar venöz staz, arteriyel yetmezlik, nötrofilik infiltrasyon ve / veya vaskülitten kaynaklanabilir.¹⁰⁰ RA hastalarındaki kronik ülserler genellikle çok faktörlüdür ve iyileşmek için agresif immünoşüpresyon gerektirebilir.

Diğer cilt değişiklikleri nörofilik dermatoz (sweet sendromu, pyoderma gangrenozum, romatoid nötrofilik dermatit) tedavi ilişkili cilt değişiklikleri (cilt atrofisi, ekimoz ve peteşiler) olarak sayılabilir.

2.1.5.2.5. Göz Tutulumu

Episklerit ve sklerit hastaların yüzde 5'inden azında görülür. Romatoid artritte, iritis dahil olmak üzere üveit de ortaya çıkabilir. Sklerit ve korneal erimeyle birlikte periferik ülseratif keratit RA'nın yıkıcı sonuçları olabilir. Keratokonjonktivitis sikka veya kuru gözler, sikka kompleksinin bir parçası olarak görülür.

2.1.5.2.6. Akciğer Tutulumu

Plevral hastalık, romatoid artritli (RA) hastalarda yaygındır, ancak genellikle subklinikdir.¹⁰¹ Plevral hastalık en çok uzun süredir devam eden RA'lı hastalarda görülür, ancak eklem tutulumundan önce de görülebilir. Erkeklerde daha yaygındır ve romatoid nodüller ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ile hastaların yüzde 30'unda bir arada bulunur. RA ile ilişkili plevral anormallikler eksüdatif “romatoid” efüzyon, ilaca bağlı plörit (metotreksat, infliksimab), ampiyem, bronkoplevral fistül, hemopnömotoraks ve piyopnömotoraksı içerir.^{102,103} Romatoid plöritte semptomlar veya belirtiler ortaya çıktığında, göğüs ağrısı ve / veya ateş en sıklıkla görülen semptomlardır. İleri derecede plevral efüzyonlu hastaların dispne yakınması olabilir. Fizik muayene normal olabilir veya derinden gelen solunum sesleri veya perküsyonda tek taraflı veya iki taraflı matite ortaya çıkarabilir. Efüzyonun boyutuyla orantılı olmayan dispne, altta yatan akciğer veya kalp patolojisine işaret edebilir.¹⁰¹ Romatoid efüzyonlarında, plevral sıvı analizi tipik olarak <5000 mm³ beyaz küre sayısını, plevral sıvı glukoz <60 mg / dL (3.33 mmol / L) veya plevral sıvı serum glukoz oranınının 0.5'ten

az, pH'ın 7.3'ten düşük olduğunu ve yüksek plevral sıvı LDH seviyesi (700 IU / L'den fazla) ortaya koymaktadır.^{102,101} İnterstisyel akciğer hastalığı, romatoid hastalığın en sık görülen akciğer tezahürüdür.¹⁰⁴ Histolojik olarak, anormallikler oldukça değişkendir, ancak genellikle idiyopatik interstisyel pnömoni (IIP) lerden birine veya bunların bir karışımına benzer.^{105,106}

2.1.5.2.7. Kardiyak Tutulum

Klinik olarak belirgin perikardit ve miyokardit, romatoid artritli hastalarda nadir görülen hastalıklardır. RA'lı hastalarda artmış koroner arter hastalığı riski vardır ve kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon riskinde artış olabilir.^{107,108}

Perikardit: Hastalığın seyri sırasında, hastaların yüzde 10'undan azı klinik perikardit atağı geçirmesine rağmen, yüzde 30'una kadar klinik önemi olmayan perikardiyal efüzyonların ekokardiyografik kanıtı vardır. Tamponat fizyolojisine sahip restriktif perikardit nadir görülür ve tanısal bir sorun teşkil edebilir. Semptomatik perikardit hastalarının çoğu, serumlarda romatoid faktör (RF) için pozitif teste sahiptir. Perikardit en sık aktif romatoid hastalığı ve diğer ekstraartiküler bulgular olan hastalarda görülür.

Miyokardit: Granümatöz veya interstisyel olabilen miyokardit, RA'da nadirdir ve genellikle aktif eklem hastalığı ve diğer eklem dışı belirtilerle ilişkilidir.¹⁰⁹ Granümatöz miyokardit RA'da daha fazla özgünlüğe sahiptir. Endokardiyumun doğrudan granümatöz tutulumu mitral yetmezliğe neden olurken, iletim sisteminin tutulumu atriyoventriküler bloğu indükleyebilir.

Koroner arter hastalığı: RA'lı hastalarda ani ölüm ve miyokard infarktüsü 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.¹¹⁰ Kardiyovasküler hastalık RA'lı hastalarda mortalitenin artmasına önemli bir katkıda bulunur.

Kalp yetmezliği: RA'lı hastalarda kalp yetmezliği insidansı RA'sız insanlardan iki kat daha fazla artar.

Atriyal fibrilasyon: RA'lı hastalarda AF görülme sıklığı çok az ilgi görmesine rağmen artmıştır. RA hastalarında inme sıklığı da artmıştır. Hem AF hem de inme ile ilgili göreceli riskler, genç hastalarda daha büyük oranda artarken, riskteki mutlak farklar yaşlı hastalarda daha yüksekti.

Nodüller: Perikard, miyokard ve valvüler yapılarda romatoid nodüller gelişebilir.¹¹¹ Nodüllerin varlığına bağlı semptomlar nadirdir, ancak iletim sisteminde yer alan bir lezyondan kaynaklanan kalp bloğuna bağlı senkop veya ölüm meydana gelebilir.¹¹² İnme veya arteryel embolizasyonun diğer belirtileri ve kapak yetersizliği, kalp kapakçığındaki nodüllerden kaynaklanabilir.^{113,114,115} Kalpteki romatoid nodüllerin histopatolojisi, diğer bölgelerdeki nodüllerinkiyle benzerdir.

2.1.5.2.8. Nonkardiyak Vasküler Tutulum

RA'lı hastalarda vasküler hastalık birkaç şekilde olabilir.

Vaskülit: Romatoid vaskülitin belirtileri, yalnızca fokal dijital tutulum ile nispeten sınırlı bir durumdan poliartit nodozaya benzeyebilen ciddi, sistemik bir duruma kadar değişir. Hem küçük hem de orta ölçekli damarlar tutulabilir. Vaskülitik tutulumlar aşağıdaki şekillerde ortaya çıkabilir.

a) Tırnak katmanlarının enfarktından parmak uçlarının gangreni arasında değişebilen distal arterit.

b) Ağır vakalarda pyoderma gangrenozuma benzeyen kutanöz ülserasyon. Hafif bir distal duyusal nöropatiye veya ciddi bir sensorimotor nöropatiye (Mononöritis multipleks) yol açabilen növasvasküler hastalık oluşabilir. Nöropatik ağrı önemli bir problem olabilir.

c) Nekrotizan poliartit ile aynı olan ve periferik sinirlerin yanı sıra barsak, akciğer, kalp, dalak ve diğer organları da içerebilen visseral arterit oluşabilir.

d) Tedavi edilmeyen RA'da nadir bulunan ve mevcut olduğunda genellikle antiromatizmal tedaviye bağlı olan aşık purpuralar oluşabilir.

e) Dijital gangren, intestinal tutulum varlığı, kalp tutulumu ve çok kötü prognozla ilişkili olan mononöritis multipleks.

Periferik vasküler hastalık: Aterosklerotik periferik arter hastalığının prevalansı, RA'lı hastalarda, sağlıklı bireylere göre daha büyük görünmektedir.¹¹⁶

RA'nın diğer sistemik ve eklem dışı bulgularının varlığı, periferik vasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak görünmektedir.¹¹⁷ Özellikle, RA'lı hastalarda venöz tromboembolizm 2 katına kadar daha yüksek bir oluşum meydana geldiği görülmektedir.^{118,119}

2.1.5.2.9. Böbrek Tutulumu

Romatoid artrit bōbrek üzerindeki doğrudan etkileri nadirdir ve bōbrek fonksiyon bozukluğunun hızlı ilerlemesi olmadan genellikle mesengioproliferatif tipte bir fokal segmental glomerülo nefrit ve romatoid vaskülit içerir.^{120,121,122} Böbrekleri etkileyen ilaç toksisitesi daha yaygındır, çünkü nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve siklosporin de dahil olmak üzere RA'da kullanılan ilaçların birçoğu böbrek hastalığına neden olabilir. Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda nadir görülen glomerülo nefrit raporları vardır.¹²³ Uzun süredir devam eden kontrol altına alınamamış inflamatuvar hastalığı olan hastalarda, AA (sekonder) amiloidoz gelişebilir, buna rağmen sekonder amiloidoz, inflamasyonu kontrol etmenin daha etkili yollarından dolayı RA'da nispeten nadirdir. Hastalığı geliştiren hastalar arasında, inflamatuvar sürecin medikal tedavi ile kontrol altına alınması, hem proteinüri hem de doku birikimlerinin özölmesine yol açabilir.^{124,125}

2.1.5.2.10. Sinir Sistemi ile İlişkisi

Periferik veya merkezi sinir sistemlerini içerebilen, lokal veya sistemik faktörlerden kaynaklanabilen romatoid artrit ile çeşitli nörolojik anormallikler olabilir. Karpal tünel sendromu en sık görülen nörolojik tezahürdür ve kompresif bir myelopati veya radikülopatiye neden olabilir. Servikal omurganın dengesizliği olan hastalar, en sık C1 ve C2 eklemlerinde, miyelopati açısından yüksek risk altındadır ve özel dikkat gerektirir. Romatoid vaskülitli hastalar, mononöritis multipleks veya simetrik polinöropati gibi ince veya daha ciddi nörolojik hastalıklar yaşayabilir. Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir.

2.1.5.2.11. Hematolojik Tutulum

Anemi, aktif romatoid artrit (RA) hastalarında yaygın olarak bulunur. Felty sendromunda ve büyük granüler lenfosit sendromunda bulunan nötropeni, terapötik girişimler gerektirebilirken, reaktif trombositoz ve eozinofili genellikle paralel hastalık aktivitesine ile ilişkili olarak gelişir ve ayrı bir tedavi gerektirmez.¹²⁶

Anemi: RA hastalarının çoğunda eritrosit sedimentasyon hızı ve genel hastalık aktivitesi ile ilişkili hafif normositer hipokromik anemi vardır. Anemi, iliğin saklanan demiri eritrositlere dahil edememesi nedeniyle oluşan kronik hastalık anemisi ve hemoglobin konsantrasyonunun nadiren 10 g / dL'den aşağı seviyelere düşer.

Felty sendromu: Felty sendromlu hastalarda seropozitif RA ve nötropeni vardır. Birçoğunda ilişkili bir anemi veya trombositopeni, büyümüş bir dalak ve nadiren bacak ülseri bulunur.

Büyük granüler lenfosit sendromu: RA'daki büyük granüler lenfosit (LGL) sendromu veya "psödo Felty sendromu" Felty sendromundan ayırt edilmelidir. LGL sendromlu hastalarda dolaşımdaki birçok LGL, nötropeni, splenomegali ve sık enfeksiyonlar vardır. **Lenfoproliferatif hastalık:** RA'lı bazı hastalarda LGL proliferasyonu olabilir ve azınlıkta LGL lösemisine ilerler. RA'lı hastalarda, hem metotreksat ile tedavi edilenlerde hem de metotreksat veya diğer immünosüpresif ajanlara maruz kalmamış aktif hastalığı olanlarda lenfoma riski artar. Uzun süren, aktif hastalık RA'lı hastalarda lenfoma için ana risk faktörüdür.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

RA'lı hastaların kanında ve sinovyal sıvısında bir dizi anormallik vardır; bunlar arasında inflamatuvar eklem sıvısı, kronik hastalık anemisi, romatoid faktörlerin (RF) ve anti-sitrüline peptid / protein antikörlerinin (ACPA) varlığı ve hastalık aktivitesinin derecesi ile ilişkili olan akut faz yanıtının kanıtı bulunur.

2.1.6.1. Kan Sayımı

2.1.6.1.1. Anemi

Romatoid artritli hastalarda çeşitli sebeplerle anemi oluşabilir. Bunlar: kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi, tedavi ilişkili ortaya çıkabilen makrositer anemi, Felty sendromunda görülen ya da ilaç ilişkili ortaya çıkabilen hemolitik anemi, kemik iliği hipoplazisine eşlik eden anemi.

2.1.6.1.2. Nötropeni

Felty sendromu: Romatoid artritli hastalarda görülen başlıca lökopenik bozukluk, nötropeni, splenomegali Felty sendromu olarak adlandırılır. Bununla birlikte splenomegali mutlaka bulunmaz. Bu hastalık RA hastalarının yüzde 1'inden azında görülür. Felty sendromu geliştiren hastalar, vaskülit, ülser, nöropati, pulmoner fibrozis, Sjögren sendromu, hepatomegali ve alt ekstremitte hiperpigmentasyonunun eşlik edebileceği yüksek düzeylerde romatoid faktör ile birlikte şiddetli ve uzun süredir devam eden nodüler RA formuna sahiptir.

2.1.6.1.3. Lökositoz

Polimorfonükleer lökositlerin çoğalması ve erken formların baskınlığı ile lökositoz, romatoid artritin aktif inflamasyon sürecinde oluşabilir. RA'lı hastalarda lökositozun bir başka potansiyel nedeni bakteriyel enfeksiyondur.

2.1.6.1.4. Trombosit Anormallikleri

Romatoid artritte trombositoz yaygındır ve trombosit sayısı ile hastalık aktivitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. RA'lı hastalarda bir milyonun üzerinde bile olsa aşırı trombositoz ekstraartiküler hastalık belirtileri, özellikle pulmoner tutulum, periferik nöropati ve vaskülit ile ilişkili olabilir.¹²⁷ RA'da trombositopeni, ilaç tedavisi veya Felty sendromu ile ilgili durumlar dışında nadirdir. Trombositopeniye neden

olabilen ilaçlar arasında altın, penisillamin, metotreksat, azatiyoprin ve tümör nekroz faktörü (TNF) antagonistleri vardır.¹²⁸

2.1.6.2. Otoantikörler

RF, RA hastalarının yüzde 70 ila 80'inde görülür. Tanı faydaları göreceli olarak düşük özgüllükleriyle sınırlıdır, çünkü sağlıklı bireylerin yüzde 5 ila 10'unda, SLE'li kişilerin yüzde 20 ila 30'unda, kriyoglobülinemili hastaların çoğunda ve diğer inflamatuvar hastalıklarda pozitif bulunabilir. Daha yüksek RF titreleri (normalin üst limitinin en az üç katı), RA için biraz daha belirgindir. Sağlıklı bireylerde RF pozitifliğinin prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Anti-CCP antikörleri RA için RF'ye benzer bir duyarlılığa sahiptir ancak çok daha yüksek bir özgüllüğe sahiptir (yüzde 95 ila 98)^{129,130,131,132}. Özgüllük, daha yüksek titrelerde anti-CCP antikörleri olan hastalarda daha yüksektir (normalin üst sınırının en az üç katı).

2.1.6.3. Akut Faz Reaktanları

RA inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Dolayısıyla ESR, CRP, fibrinojen, serum amiloid protein, haptoglobülin gibi akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenir. Ancak bu değerler normal olsa bile RA açısından dikkatli olunmalıdır. ESR genellikle hastalık aktivitesi ile paralel olarak yükselir. Tedaviye yanıtın oldukça iyi bir göstergesidir. CRP ve diğer akut faz reaktanları da hastalık aktivitesine paralel olarak yükselir. Devamlı yüksek kalmaları hem eklem hasarı hem de morbidite açısından kötü prognozu gösterir.^{133,13}

2.1.6.4. Sinoviyal Sıvı

Sinovyal sıvıda RA için patognomonik bir bulgu yoktur. Açık sarı, hafif bulanıktır. Eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı 5000-10000/mm³ arasında değişir. Aktif hastalar da ragositler bulunur. Serumda negatif olduğu halde sinovyal sıvıda RF pozitifliği saptanabilir.

2.1.7. Radyolojik Bulgular

2.1.7.1. Düz Film Radyografisi

Periartiküler osteopeni, eklem alanı daralması ve kemik erozyonu dahil olmak üzere aktif hastalığı olan hastaların etkilenen eklemlerinde progresif radyografik değişiklikler meydana gelir. Eklem subluksasyonu ve sekonder dejeneratif değişiklikler dahil deformiteler aktif bir hastalık seyri ile ortaya çıkabilir. Düz radyografiler hastalığın erken döneminde genellikle normaldir ve düz filmlerde görülen erken değişiklikler sadece yumuşak doku şişmesi ve periartiküler osteopeni içerebilir. Metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerdeki erozyonlar, hastalığın ilk yılında hastaların yüzde 15 ila 30'unda düz radyografi ile tanımlanabilir. RA'nın erken dönemindeki hastalarda eklem hasarının radyografik kanıtı dominant elde daha yüksektir.¹³⁴

2.1.7.2. MRI

MR, kemik erozyonlarını hastalık seyri sırasında düz filmler ile mümkün olandan daha erken tespit edebilir.¹³⁵ T1 ağırlıklı görüntülerde kemik iliğinden alçaltılmış sinyal ve gadolinyum uygulamasıyla iliğin güçlendirilmesi kemik iliği ödemi olarak yorumlanır. MRG'de ilik ödemi varlığı, daha sonra eroziv hastalık gelişimi için öngördürücüdür.¹³⁶

2.1.7.3. Ultrasonografi

Ultrasonografi, iltihaplanma derecesini ve iltihaplı dokunun hacmini tahmin etmek için bir başka hassas alternatif görüntüleme tekniğidir. Ultrasonografi, hastalığın seyri sırasında erken etkilenebilecek olan MTF eklemlerini değerlendirmek için kullanılabilir.¹³⁷

2.1.8. Tanı

RA'da kesin tanı konulmasını tek başına sağlayacak klinik, radyolojik ya da serolojik bir test yoktur. Hastalığı düşündürülen klinik bulgularla birlikte laboratuvar ve radyolojik verilerin de olması ile tanı konulabilir. DMARD'ların erken dönemde oluşan eklem lezyonlarını azalttığı hatta önlediğinin gösterilmesiyle erken tanının önemi artmıştır. Hastalığın erken dönemde tanısı çoğunlukla diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Bundan dolayı ayırıcı tanı önemlidir. RA tanısı için uzun süre 1987 ACR kriterleri kullanılmakta iken bu kriterlerin erken tanıdaki yetersizliği nedeniyle 2010 yılında ACR/EULAR yaptığı ortak çalışma ile yeni sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir.^{138,139,140}

Tablo 1. 1987 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri

Kriter	Açıklama
Sabah sertliği	Eklemelerin içinde ve çevresinde sabahın sertliği, maksimum iyileşmeden en az bir saat önce sürmektedir.
Üç veya daha fazla eklem bölgesinin artrit	En az üç eklem bölgesi (14 olası alandan; sağ veya sol PIP, MCP, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, MTP eklemleri) aynı anda bir doktor tarafından gözlemlendiği gibi yumuşak doku şişmesi veya sıvısı (sadece kemik büyümesi değil) olmuştur.
El eklemlerinin artrit	Bir bilek, MCP veya PIP ekleminde en az bir alan şişmiş (yukarıda tanımlandığı gibi).
Simetrik artrit	Vücudun her iki tarafında aynı eklem alanlarının (yukarıda tanımlandığı gibi) eşzamanlı olarak dahil edilmesi (mutlak simetri olmadan PIP'lerin, MCP'lerin veya MTP'lerin iki taraflı tutulumu kabul edilebilir).
Romatoid nodüller	Kemikli çıkıntılar veya ekstansör yüzeyler üzerinde veya bir hekim tarafından gözlemlenen juxta-artiküler bölgelerde deri altı nodüller.
Serum romatoid faktörü	Normal kontrol deneklerinin yüzde 5'inden daha azında sonucun pozitif olduğu herhangi bir yöntemle anormal serum romatoid faktörü miktarının gösterilmesi.
Radyografik değişiklikler	Posteroanterior el veya el bileği radyografilerinde romatoid artrit tipik radyografik değişiklikleri, erozyonları veya tutulan eklem eklemlerinde lokalize olan veya en belirgin işaretli eklem kireç çözümlenmesini içermelidir (sadece osteoartrit değişiklikleri kalifiye değildir).

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR RA sınıflama kriterleri

Hedef popülasyon: en az 1 ekleminde klinik olarak sinoviti olan ve bu durumun başka bir sebeple açıklanamadığı hastalar	skor
A-D arası grupların skorların toplamı 6 ve üzeri olanlar kesin RA olarak değerlendirilir.	
A. İLGİLİ EKLEM (hassas/şiş)	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 dan fazla eklem (en 1 tanesi küçük eklem olmak üzere)	5
B. SEROLOJİ	
Negatif RF/ ACPA	0
Düşük pozitif RF/ACPA	2
Yüksek pozitif RF/ACPA	3
C. Akut faz reaktanları	
Normal CRP/ESH	0
Anormal CRP/ESH	1
D. Semptomların süresi	
<6 hafta	0
>6 hafta	1

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Tablo 3. Romatoid artrit ayırıcı tanısındaki diğer artrit sebepleri

1.	Viral poliartritler	9.	Kristal artropatileri (Gut, Psödोगut)
2.	Sistemik romatizmal hastalıklar (SLE, Dermatomyozit, Sjögren)	10.	Enfeksiyöz artrit
3.	Palindromik romatizma	11.	Osteoartrit
4.	Hiper mobilité sendromu ve fibromyalji	12.	Paraneoplastik hastalık
5.	Reaktif artrit ve IBH artrit	13.	Multisentrik retikülohistiyositoz
6.	Lyme artrit	14.	Sarkoid artropati
7.	Psöriatik artrit	15.	Fibroblastik romatizma
8.	Polimyaljia romatika		

2.1.10. Hastalık seyri ve prognoz

RA seyri hastadan hastaya değişiklik gösterir. %5'ine yakın kısmı iki atak sonrası tamamen iyileşebilir. Subklinik ve hafif seyreden intermittan gidişli vakalarda seyrek değildir. Ancak en iyimser tahminle remisyon arası %25 oranındadır. Çoğunlukla hastalığın ilk yılında gerçekleşir. Yaklaşık %20'sinde hafif sekel bırakan bir düzelmeye gösterir. %45'inde deforme gelişir ve kronikleşir. %10 kadarı tam bir sakatlığa doğru ilerler. Sonuç olarak RA'li hastaların %70-80'lik bir kısmında değişen oranlarda sakatlık bildirilmiştir. Bununla birlikte Welsing ve ark. RA aktivitesinin geçen yıllara oranla hafiflediğini bildirmektedir.^{133,13,141,142}

2.1.11. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

RA tedavisine karar vermede ve tedavinin takibinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI), Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Skoru (SDAI) ve Hastalık Aktivite Skoru (DAS-28) hastalık aktivitesini belirlemede kullanılmaktadır.¹⁴³ CDAI, hastalık aktivitesini belirlerken akut faz cevabını kullanmaz. Yapılan bir çalışmada CDAI, SDAI ve DAS-28 düzeyleri birbirleriyle korele saptanmıştır.¹⁴⁴ DAS-28 değerini hesaplamak için 28 eklemden şiş ve ağrılı eklem sayısı, görsel analog skalada hastanın belirlediği değer (VAS değeri) ve ESH/CRP değeri kullanılabilir. DAS-28-ESH skoru < 2.6 olanlar remisyonda, $2.6 \leq \text{DAS-28} < 3.2$ olanlar hafif hastalık aktivitesi, $3.2 \leq \text{DAS-28} \leq 5.1$ olanlar orta hastalık aktivitesi, $\text{DAS-28} > 5.1$ olanlar yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edildi.

2.1.12. Tedavi

Romatoid artrit tedavisinde amaç; ağrının giderilmesi, sinovitin baskılanması dolayısıyla kontrolü ve eklem hasarının önlenmesi ve sistemik organ tutulumunun gelişmesine engel olmaktır.¹¹ kısaca remisyon sağlanması, hastalık aktivitesinin kontrol altında tutulmasıdır.

RA erken dönemde tedaviye daha iyi yanıt verir. Bir yıldan daha az süre hastalığı olanların %53'ü tedaviye daha iyi yanıt verirken, daha uzun süre hastalığı olanlarda yanıt azalmış olarak saptanmıştır.¹⁴⁵

Tedavide farklı etki mekanizmasına sahip birçok ilaç hastanın kliniği, prognostik faktörleri göz önüne alınarak tek başlarına veya kombine olarak kullanılır. Ancak henüz hastalığı tamamen ortadan kaldıran bir tedavi şekli yoktur. Hastalığın süreğen seyirli olması tedavinin de süreğen olmasını gerektirmektedir.¹⁴⁶

Bugün RA tedavisinde kullanılan tedavi metodları şunlardır:

- 1-Hasta ve ailesinin eğitimi
- 2-İş birliği ve motivasyon
- 3-Psikolojik destek
- 4-Diyet

5-Destekleyici tedaviler

6-İstirahat ve egzersiz

7-İlaçla tedavi

i. Analjezik

ii. NSAİİ

iii. Kortikosteroidler

iv. Temel tedavi (uzun etkili ilaçlar; Altın tuzları, antimalaryal, penisilamin, salazoprin, tioller)

v. İmmünomodülatör ilaçlar (immünosüpresif ve immünostimülan ilaçlar)

vi. Biyolojik ajanlar

8-Fizik tedavi ve rehabilitasyon

9-Cerrahi yöntemler

2.1.12.1. NSAİİ

RA tedavisinde semptomatik tedavi için kullanılmaktadır. Hastalık progresyonunu önleyici etkisi yoktur. GİS yan etkileri özellikle yaş ve steroid kullanımı gibi risk faktörleri olduğunda artar. NSAİİ 'ler aynı zamanda renal kan akımını azaltır. Kan basıncını yükseltir. Misoprostol veya PPI'leri ile birlikte kullanımı GİS yan etkileri azaltır.^{133,141}

2.1.12.2. Kortikosteroidler

Özellikle erken RA tanısında, etkileri geç ortaya çıkan DMARD' ın etkisi başlayana kadar geçen zamanda inflamasyonun kontrolü için, ileri yaşta DMARD kullanılmayan hastalarda ve vaskülit gelişen RA hastalarında kullanılır. Mümkün olan en düşük doz mümkün olan en kısa süre RA tedavisinde kortikosteroidlerin yerini özetler. Tercihen prednisolon 5-10mg dozda başlanmalı, zaman içinde doz azaltılarak mümkünse kesilmelidir. Kortikosteroidler semptomatik rahatlama sağlamakla birlikte RA'in radyolojik progresyonunu anlamlı olarak azaltır. Kortikosteroidler, mutlaka DMARD ile kombine kullanılmalıdır. İdeal kullanım; DMARD tedavisi etkilerini gösterene kadar, inflamasyonu kontrol altına almak için olmalıdır. Uzun süre

kortikosteroid kullanımının yan etkileri oldukça fazladır. Bu nedenle uzun süre kortikosteroid kullanımından kaçınılmalıdır. Uzun süre kullanımı gerekli ise yan etkileri gözlenmeli ve önlem alınmalıdır(osteoporoz vs yan etkilere yönelik)^{133,141,13}

2.1.12.3. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Bu ilaçlar inflamasyonu kontrol altına alarak hastalığın ilerlemesini durdurma amacı ile kullanılmaktadırlar. Erozyon gelişimini yavaşlatmaktadırlar.¹⁴⁶ DMARD 'ları biyolojik ve konvansiyonel DMARD'lar (sentetik ve hedefe yönelik) olarak 2 gruba ayırmak mümkündür.¹⁴⁷

RA'nın patogenezinin daha iyi anlaşılır olması ile sitokinlere, T ve B lenfositlere yönelik biyolojik ilaçlar geliştirilmiştir. TNF alfa blokörleri infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab ve certolizumab pegol, IL-1 reseptör antagonisti anakinra, T hücre ko-stimülatör baskılayıcı abatacept, IL-6 reseptör monoklonal antikoru tocilizumab ve B hücre baskılayıcı (CD 20 monoklonal antikoru) rituksimab kullanılmaktadır. Biyolojik etkili ilaçlar RA'da tedavi hedeflerini yükselterek yeni bir dönem başlatmışlardır. Radyolojik eklem hasarının gelişmesini baskılamakta ve fiziksel fonksiyonu düzeltmektedirler. MTX ile kombinasyonları tek kullanılmalarından daha etkilidir.¹⁴⁶ Yeni geliştirilen janus kinaz inhibitörü tofacitinib de RA'da kullanılmaya başlanan hedefe yönelik konvansiyonel bir DMARD'dır.

Hızlı etki başlangıcı, uzun süre tedavide kalım, sürekli bir düzelme sağlayıcı kapasitesinin olması ve hastaların tedaviye uyumunun yüksek düzeyde olması nedeniyle MTX en çok tercih edilen ajandır.¹¹ Kombine veya monoterapi olarak kullanılabilirler. Leflunomid, sülfasalazin, HCQ de kimerik sentetik DMARD (ksDMARD)'lardandır.

Bu ilaçların kullanımı sırasında gelişebilecek olan her türde akciğer, karaciğer, hematolojik, gastrointestinal, böbrek gibi organlarda gelişebilecek yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

2.2. Genel Tıbbi Koşullar ve Komorbid Psikolojik Faktörler

2.2.1. Diğer Tıbbi Koşulları Etkileyen Psikolojik Faktörler

Diğer tıbbi koşulları etkileyen psikolojik faktörler (PFAOMC), genel bir tıbbi durumun psikolojik veya davranışsal faktörlerden olumsuz olarak etkilenmesi durumunda teşhis edilen bir hastalıktır. Faktörler tıbbi durumu çökertebilir veya şiddetlendirebilir, tedaviye müdahale edebilir veya morbidite ve mortaliteye katkıda bulunabilir.¹⁴⁸ Ayrıca, faktörler başka bir zihinsel hastalığın parçası değildir.

Neredeyse tüm tıbbi hastalıklar potansiyel olarak psikolojik ve davranışsal faktörlerden (yanı sıra istihdam durumu, yoksulluk, ilişkiler ve mahalle gibi sosyal ve çevresel faktörler) etkilenir. Hastaların tıbbi hastalıklara ve hastaneye yatışlarına nasıl tepki gösterdiğiindeki farklılık, en azından kısmen psikolojik faktörlerden kaynaklanıyor gibi görünmektedir.¹⁴⁹ Hipokrat “Ne tür bir insanın hastalığa sahip olduğunu bilmek bir insanın ne tür bir hastalığa sahip olduğunu bilmekten daha önemlidir”¹⁵⁰ diye yazmıştır.

PFAOMC zihin ve beden arasındaki etkileşimlerde, yani psikolojik faktörlerin genel tıbbi koşullar üzerindeki etkilerinde bir nedensel yönü vurgular. Tıbbi durumu olan hastaların çoğunda, diğer yönde de etkiler vardır; yani tıbbi hastalıklar psikolojik işlevi etkiler.

Tedaviye uyumsuzluk PFAOMC'nin bir özelliğidir ve birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıklar ve posttransplant immün baskılanması için bile¹⁵¹ büyük uyumsuzluk oranları bulunmuştur.¹⁵² Diğer tıbbi koşulları etkileyen psikolojik faktörler yaşamın herhangi bir noktasında ortaya çıkabilir.¹⁴⁸

Psikolojik faktörlerin tıbbi hastalık üzerindeki olumsuz etkilerinin birçoğu medeni stres, zayıf sosyal destek, iş yükü ve dezavantajlı sosyoekonomik durum gibi sosyal faktörler tarafından daha da artırılabilir.

Psikolojik faktörler patofizyolojiyi doğrudan etkileyebilir. Stresin koroner kalp hastalığı olan hastalarda miyokard iskemisine neden olduğu deneysel olarak gösterilmiştir.¹⁵³ Stres ve depresyon, aşıllara daha zayıf antikor yanıtı, gizli virüslerin kontrolünün azalması ve daha kötü yara iyileşmesi de dahil olmak üzere bağışıklık sistemi üzerinde birçok olumsuz etki ile ilişkilidir.^{154,155} Psikopatoloji, uyku mimarisi, diğer sirkadiyen ritimler ve endokrin fonksiyon da dahil olmak üzere homeostazdaki bozulmalarla da ilişkilidir.¹⁴⁹

PFAOMC'nin olumsuz etkileri acı, sakatlık veya ölüm riskini arttırmaktadır.¹⁴⁸ Bu etkiler akut veya kronik bir şekilde gelişebilir. Psikolojik ve davranışsal faktörler, iyi bilinen patofizyolojili hastalıklar (koroner kalp hastalığı, kanser veya diyabet), fonksiyonel sendromlar (migren, irritabl bağırsak sendromu veya fibromiyalji) veya semptomlar (koroner kalp hastalığı, kanser veya diyabet) dahil, neredeyse tüm genel tıbbi koşulları potansiyel olarak etkileyebilir.¹⁴⁸

Birçok farklı psikolojik faktör türü genel tıbbi hastalıkları etkileyebilir¹⁴⁸: Regresyon, Anksiyete, Depresyon, Reddetme, Öfke bunların başında gelmektedir.

Regresyon: Regresyon, diğerlerine bağımlılık dahil olmak üzere olgunlaşmamış davranış biçimlerine kısmi veya tam bir dönüşür. Tıbbi olarak tedavi gören hastaların, gerileme ve rahatlama, özen gösterme ve sorumluluklarından kurtulmaları sık görülen bir durumdur.

Anksiyete: Anksiyete, normal reaksiyonların yanı sıra anksiyete bozukluklarını da içeren bir süreç boyunca meydana gelir ve potansiyel olarak tıbbi hastalığın seyrini ve tedavisini etkileyebilir. Farklı hastalar aynı tanı, prognoz, tedavi ve komplikasyonlara geniş çapta değişen endişelerle tepki gösterir. Klinisyenler, hastaların ciddi hastalık deneyimlerine karşı duyarsız hale gelebilir ve normal anksiyete reaksiyonlarını neyin oluşturduğu konusunda görüşlerini kaybedebilir.

Ölüm korkusu tıbbi olarak sık görülür; ancak hastalığın ciddiyeti ile orantılı değildir. Diğer birçok faktör bu korkuyu büyütebilir veya azaltabilir (önceki kayıplar, dini inançlar, kişilik, inatçı acı ve diğer hastaların ölümlerine tanık olmak dahil önceki tedavi deneyimleri). Tıbbi olarak hasta bireylerin yaşadığı diğer yaygın anksiyete türleri arasında ayrılma kaygısı (hastanede yalnız olma korkusu), yabancıardan korkma (yeni klinisyenlere güvenme zorluğu), bedensel işlevlerini (körlük, idrar kaçırma veya felç), uzuvlarını kaybetme korkusu (amputasyon), acı korkusu, birinin sosyal rolünü ve işlevini kaybetme korkusu (kariyer veya aile), başkalarına bağımlılık korkusu ve yakınlık korkusu bulunur.

Hastalıkların çoğunda, hastayı alarma geçirdiği için bir dereceye kadar endişe beklenir ve bu endişe kabul edilebilir. Normal kaygı bile zaman zaman olumsuz etkilere neden olabilir. Anksiyete belirtileri ve bozuklukları, genel tıbbi bozukluklarda hastalık seyrini olumsuz yönde etkileyebilir. Çok fazla endişe, fonksiyonel bozukluklara ve tanısal testlere veya tedavi uyumsuzluğuna neden olabilir (mamografi çektirmeye

dayanamıyorum çünkü bir şeyler bulunmasından korkuyorum). Anksiyete ayrıca ağrı algısını ve diğer olumsuz duyguları da artırabilir.

Depresyon: Depresyon sıklığı fiziksel hastalığı olanlarda daha fazladır. Yapılan çalışmalarda fiziksel hastalığın daha sonra ortaya çıkacak depresyon için risk faktörü olduğu bulunmuştur.^{156,157} Depresyon ve fiziksel hastalık ilişkisi klinikte farklı tablolarda ortaya çıkabilir. Bu ilişkiyi açıklamada genel olarak iki yaklaşım ön plana çıkmaktadır:

a) **Fiziksel hastalık depresyona yol açıyor olabilir:** Dahili hastalıklardan yaralanmalara, kanserden akut veya kronik cerrahi rahatsızlıklara kadar her türlü tıbbi hastalıkta hastalığın şiddetine bağlı olarak depresyonun görülme sıklığı normal topluma göre yükselmektedir. Fiziksel hastalığın üç nedenle depresyonun ortaya çıkma riskini arttırdığı düşünülmektedir; birincisi ağrı ve ağrıya kişisel duyarlılık hem duygusal stres yaratabilmekte hem de uyku bozukluklarına neden olup depresyona yol açabilir.¹⁵⁸ Yapılan bir araştırmada basit bir ağrının depresyon riskini arttırmazken, artan ağrılı bölge sayısı ile depresyon riski arasında korelasyon bulunmuştur.¹⁵⁹ İkincisi kronik hastalık daha önce sağlıklı olan bireyde yeti yitimine ve yaşam kalitesinde bozulmalara neden olarak depresyon riskini arttırabilir.¹⁵⁸ Üçüncüsü bazı hastalıklar çeşitli biyolojik yollarla (örneğin artrit) organizmanın stresle baş etmedeki allostatik dengesini bozarak, inflamatuvar değişikliklere (bradikinin, prostaglandinler, sitokinler aracılığıyla), santral sinir sisteminde de inflamatuvar değişikliklere yol açarak depresif süreci ortaya çıkarabilir.^{158,160} Tıbbi bir rahatsızlığın doğrudan etkisine bağlı olarak depresyon gelişebilen diğer durumlar: serebral enfeksiyonlar, metastatik ya da primer beyin tümörleri, hipoksi, hepatorenal yetmezlik, hipo/hiperglisemi, epilepsi, vitamin B12 yetmezliği, kalp yetmezliği, şok, serebrovasküler olaylar demyelinizan hastalıklar ve endokrin bozukluklar yer almaktadır.¹⁶¹

b) **Depresyon fiziksel hastalığa neden olabilir:** Bir meta-analizde depresyonun kardiyovasküler hastalık riskini ortalama 2 kat arttırdığı belirtilmiştir.¹⁶² Depresyonun inme için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur.^{158,160} Depresyon daha sonra ortaya çıkacak kolorektal kanser, irritabl bağırsak sendromu, sırt ağrısı, multiple skleroz için de yatkınlaştırıcı olabileceği bildirilmiştir.¹⁵⁷ Depresyonun proinflamatuvar süreçleri hareket geçirerek, adrenokortikal aktiviteyi arttırarak, immün yanıtı değiştirerek ve otonomik aktiviteyi bozarak bu hastalıklara yol açabileceği

düşünülmektedir.¹⁵⁸ Yani depresyon hastaları bedensel belirtiler ile başvurabilir, depresyon hastada mevcut olan fiziksel bir hastalığa eşlik ediyor olabilir ya da depresyonda da görülen kilo, iştah değişiklikleri, yorgunluk gibi belirtiler mevcut fiziksel hastalık belirtileri ile ya da kullanılan ilaçların etkileriyle örtüşebilir.^{163,164} Böyle durumlarda depresyon tanısı koymak zorlaşmakla birlikte, depresyonun tanınıp tedavi edilmesi hem hastanın yaşam kalitesini arttırmakta hem de eşlik eden hastalığın seyrini olumlu yönde etkilemektedir.

Fiziksel hastalık depresyon sıklığını yaklaşık 2-3 kat artırır.¹⁶⁵ Ayaktan ya da yatarak izlenen hasta grubunda bildirilen depresyon yaygınlığı %9-58 gibi çok geniş aralığa dağılmaktadır ve hastaların ancak yarıya yakınının tanınabildiği ileri sürülmektedir. Hastaların %25 kadarında depresyon tıbbi hastalık öncesi, %75 kadarında ise tıbbi hastalığa ve onun etkilerine reaksiyon biçiminde ortaya çıkmaktadır.¹⁶⁶ Bu geniş aralık araştırmaların deseni, araştırılan fiziksel hastalık çeşitliliği ve depresyon tanısı koymada kullanılan araçların çeşitliliğinden kaynaklanabilir. Depresyona ilişkin önemli konulardan biri de mortalitedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık otuz bin kişi intihar nedeni ile ölmekte, bu intiharların %60 ile 70'i depresyon sonucu gerçekleşmektedir.¹⁶⁷ Kronik fiziksel hastalığın varlığı intihar için bir risk faktörüdür. Düşkünlük yapan hastalıklar ve özellikle kanser intihar davranışını tetikleyebilir. İntihar olgularında fiziksel hastalık prevalansı %25-70 arasında bildirilmektedir.^{168,169} Bedensel hastalığı olanlarda artmış mortalite ve morbidite oranları muhtemel nöroendokrin ve immünolojik değişimlere bağlı olabilir. Depresyonda mitojen uyarısına azalmış lenfosit yanıtı ve natürel killer hücrelerde azalma, nötrofilik aktivitede bozukluklar olabilir.^{163,170} Depresyonu nedeniyle ıstırap içinde olan hasta, fiziksel hastalığının yol açtığı bedensel belirtilerini daha ağır yaşar. Bu durum tıbbi hastalığının gidişini daha da kötüleştirmekte, meslek, aile ve sosyal ilişkilerde yetersizliklere yol açmakta, yaşam kalitesini bozmaktadır. Hastanın tıbbi sağaltıma direnmesi ile iyileşmesi gecikir ve bunun sonucunda, sağaltım süresi uzar, yinelenen hastane yatışları ile sağlık giderleri yükselebilir.^{163,166} Eşlik eden depresyon hem bedensel hastalığa bağlı mortalitede hem de intihar sıklığında artışa yol açar. Fiziksel hastalığı olanlarda intihar davranışı riskinin belirleyicileri: depresyon, anksiyete, önceden intihar davranışının bulunması, intihar düşünceleri umutsuzluk, ağrı, krizler, tepkisel davranış, madde kötüye kullanımı, aile, iş ve maddiyat ile ilgili sosyal

sorunlar ve hastalık sürecinde görülen stres dönemleridir.¹⁶⁹ İntihar riskini arttıran bu hastalıkların ortak özelliği yaşam kalitesini bozmaları, yaşam süresini kısaltmaları, psikososyal uyumu ileri düzeyde bozmalarıdır.

Ağrı hemen hemen her türlü hastalıkta insanın en yaygın yakınmalardan birisidir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği'ne göre ağrı; “mevcut ya da potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak tarif edilen hoş olmayan duysal ve duygusal bir deneyimdir.”¹⁷¹ Kronik ağrı ise 3-6 aydan daha uzun süren ve uzun süreli tedavi gerektiren, öznel ve çok boyutlu yaşantısı olan, duysal, duygusal, davranışsal ve bilişsel bileşenleri içeren ağrı olarak tanımlanmaktadır.¹⁷² Kronik ağrı ve depresyon arasındaki ilişki uzun zamandır dikkatleri çekmekte, depresif hastalar ağrıdan, ağrısı olan hastalar da diğer depresif semptomlardan yakınmaktadır. Depresyon ve bilişsel felaketleştirme ağrı, ağrı şiddeti, fiziksel kısıtlılık, tedaviye yetersiz yanıt ve erken mortalite ile ilişkilendirilmiştir.¹⁷² Kronik ağrılı hastalarda depresyon görülme sıklığı %22-78 arasında değişmektedir.¹⁷³ Bir meta analizde depresyonu olan hastalarda ağrı prevalansı ise %65 bulunmuştur.¹⁷⁴ Ağrısı olan hastalarda depresyon riski ağrılı bölge sayısı ile artmaktadır.^{157,175} Kronik ağrı özellikle kas iskelet sistemi hastalıklarında dolayısıyla da romatoid artrit, fibromyalji, osteoartrit ve diğer romatolojik hastalıklarda ana yakınma olmakta bu da beraberinde depresyon olasılığını arttırmaktadır. Kronik romatolojik hastaların 2/3 ünde depresyon ve anksiyete başta olmak üzere diğer psikiyatrik hastalıklarda görülmektedir.¹⁷⁶

İnkâr: İnkâr, hastaya baskı yapan istenmeyen ve tehdit altında olan düşünce, duygu veya gerçeklerin bilinçli farkındalığını engelleyerek anksiyeteyi azaltan bir savunma mekanizması olarak kavramsallaştırılır.¹⁴⁹

Öfke: Öfke ve düşmanlık, genel tıbbi bozuklukları, davranışsal mekanizmalar ve otonomik fizyolojik değişiklikler yoluyla olumsuz yönde etkileyebilir. Araştırmalar öfkenin aşağıdakilerle ilişkili olduğunu bulmuştur:

- Sigara içme başlangıcında erken yaşta olduğu gibi günlük olarak sigara içme, ağır sigara içme ve nikotin bağımlılığı

- Artan kalp atış hızı ve kortizol stres yanıtları ve uyku bozuklukları

- Doktor-hasta ilişkisinin bozulması

- Tedaviye zayıf bağlılık

- Artmış hipertansiyon riski, peptik ülser ve daha yoğun ve sakat bırakan akut ve kronik ağrı

- Başlangıçta sağlıklı popülasyonlarda ve mevcut koroner kalp hastalığı olan hastalarda artmış kardiyak olaylar

Diğer durumlar:

Travma sonrası stres bozukluğu: Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) kronik tıbbi durumu olan hastalarda ilaç uyumsuzluğuna yol açabilir.

Psikolojik faktörlerin genel bir tıbbi hastalığın seyri boyunca küçük veya büyük bir etkisi olabilir. Genel tıbbi koşulların sonuçları, psikolojik sıkıntısı olmayan ve aynı hastalığa sahip olan hastalara kıyasla, psikolojik olarak sıkıntılı hastalar için genellikle daha kötüdür.¹⁴⁸ Bazı çalışmalar, tıbbi hastalardaki psikiyatrik sorunların tıbbi semptomlardaki artış ve hastanede kalış süresinin uzunluğuyla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Tanı: DSM-V' e göre diğer tıbbi koşulları etkileyen psikoloji faktörlere tanı konulması önerilir. Psikolojik veya davranışsal faktörler tıbbi durumu aşağıdaki yollardan biri veya birkaçıyla olumsuz etkiler:

1) Diğer tıbbi koşulları etkileyen psikolojik faktörler hasta için ek sağlık riskleri oluşturur.

2) Faktörler tıbbi bir durumun altta yatan patofizyolojisini şiddetlendirir ve semptomları hızlandırır veya şiddetlendirir.

3) Faktörler ile tıbbi durumun başlangıcı veya daha şiddetli olması arasındaki yakın zamansal ilişki ile ortaya çıktığı gibi, tıbbi durumun seyrini etkiler.

4) Faktörler, tıbbi bakım aramama, takip ziyaretleri veya öngörülen tedaviye uymama veya hasta ve/veya aile tarafından tedavinin uyumsuzluk gibi genel tıbbi durumun tedavisini bozar.

Genel tıbbi hastalıklar standart tedavilere beklendiği gibi yanıt veremediğinde doktorlar psikolojik faktörlerin sorumlu olup olmadığını düşünmelidir.

2.2.2. Depresyon ve İnflamasyon

İmmün sistem ve merkezi sinir sistemi (MSS) arasında hormonlar, peptidler ve nörotransmitterler aracılığı ile doğrudan bir etkileşim vardır¹⁷⁷. İmmün sistem ile ilişkili

hastalıklara ruhsal stresin ve major depresyonun etkileri birçok çalışmada araştırılmıştır^{178,179}. Bu çalışmalardaki ortak görüş stres ve depresyonun bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etki gösterdiği yönündedir^{180,181,182}.

Diğer yandan depresyon patofizyolojisine immün mediyatörler katkıda bulunuyor görünmektedir¹⁷⁷. Merkezi (astrozit ve mikroglialar) ve periferik immün sistem hücrelerinin tetiklenmesi, bu hücrelerden bazı ileticilerin salınımı ile sonuçlanır.

Bunların başlıcaları, interlokin (IL), interferon(IFN) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokinlerdir. Stres ve inflamasyon (otoimmün hastalık, alerjik reaksiyon, iskemi sonrası beyin hasarı) sitokin üretimine neden olur^{183,184}.

Depresif hastalarla yapılan araştırmalar immün sistemin depresyondaki rolüne ilişkin yeni kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α) ve bağışıklık hücrelerinin etkinliklerinin göstergesi olan akut faz reaktanlarının arttığı, bununla birlikte diğer bağışıklık sistemi işlevlerinde de değişiklikler olduğu bildirilmektedir^{185,186}.

Depresyon üzerinde yapılan araştırmalar hücrel baskılanmanın depresyona eşlik ettiğini göstermektedir. Major depresyonu olan hastalarda lenfosit sayısında azalma, antijen artışı ve lenfosit mitojen yanıtında körelme bildirilmiştir¹⁷⁸.

Hücrel bağışıklıktaki baskılanmaya karşın, depresif hastalarda immuninflamatuvar yanıt görülür. Otoimmün yanıt görülen endojen depresyonlu hastalarda yüksek oranda antinükleer faktörler gösterilmiştir. Bu hücrelerin ürettiği IgA, IgM, IgE major depresyonlu hastalarda artmış olabilir. Diğer yandan hücrel bağışıklık depresyonda etkinleşmiş olabilir. Bu durum monosit fagositozu ve sayısının artmasını, toplam lökosit ve nötrofil sayısında artışı, etkinleşmiş T hücrelerinin (CD25 ve HLADR+) miktarında artışı, CD4+ hücrelerinde ve CD4/CD8 hücre oranlarında artışı içerir. Hücrel bağışıklığın etkinleşmesinin özgül belirleyicilerinden olan neopterin konsantrasyonu depresyon hastalarında kontrollere göre dikkat çekici oranda yüksektir¹⁸⁷. Bundan başka, mitojenin indüklediği mononükleer hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokin yapımı (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi) ve sitokin reseptörleri (IL-RA, sIL-6R ve sIL-2R) depresif hastalarda yüksek orandadır. Ek olarak, pozitif akut faz proteinlerinde (haptoglobin, a-1-antitripsin, a-1-asitglikoprotein, CRP) artma ve negatif akut faz proteinlerinde (albumin ve transferrin) azalma da bu hastalarda

dikkati çeken deęişliklerdendir¹⁸⁷. Bu değişlikler, depresif bozuklukta immün sistemin etkinleştini düşündürmektedir.

Depresyon patofizyolojisinde immün sistemin etkili olabileceğine ilişkin daha sağlam kanıtlar, IFN- γ gibi terapotik ajanların kanser ve viral enfeksiyon (hepatit gibi) tedavisinde kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır. IFN kullanımı “hastalık davranışı” ile ilişkilendirilmiştir¹⁸⁸. Bir çalışmada IFN kullanan 85 hastanın %37’sinde depresyon geliştiği saptanmıştır¹⁸⁹.

Sitokinlerin neden olduğu düşünölen depresyonla ilgili değişik mekanizmalar önerilmiştir. İlk olarak, sitokinler hem doğrudan CRP salınımını etkileyerek, hem de dolaylı olarak glukokortikoid reseptör direnci oluşturarak hipotalamo-hipofiz-adrenal aks (HHA) eksen etkinliğine neden olabilir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler çeşitli beyin bölgelerindeki monoamin norotransmitterleri değiştirirler. Örneğin akut faz yanıtı, akut faz proteinlerinin ve IL-6’nın artışı ile belirlidir ve MSS’nde serotonin azalmasına neden olabilecek L-triptofan yapımına katkıda bulunur^{190,191}. Sitokinler HHA eksene ya doğrudan etki ederek ya da eksenin geri bildirimini bozarak kortikotropin releasing hormon (CRH) üzerine etkilerini gösterirler^{186,191,192}. HHA eksen ve CRH hiperaktivitesi erken dönem davranışsal değişikliklerden sorumludur. İkincisi proinflamatuvar sitokinler beynin çeşitli bölümlerindeki nöronlardan norotransmitter salınımını artırır¹⁹⁰. Örneğin akut faz yanıtı, IL-6 ve akut faz reaktanları artışı ve MSS’nde serotonin azalmasına neden olan L-triptofan düzeyi değişiklikleriyle belirlidir. Sitokinler, serotonin sentezinde öncül madde olan triptofanın metabolizması üzerine etkilidirler. Proinflamatuvar sitokinler indolamin 2,3-deoksijenaz (IDO) etkinliğini değiştirerek triptofan katabolizmasında rol oynar. IDO quinolinik asit sentezine bağlı olarak kinurenin yolu üzerinden triptofan degradasyonunu sağlar. Bu fizyolojik ilişki Munn ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir¹⁹³.

Maes ve arkadaşları 1995 yılında major depresyonlu hastalarda, IL-1 ve IL-6’nın in vivo yapımında ve plazma konsantrasyonlarında artış saptamışlardır. Aynı zamanda çözünür IL-2, çözünür IL-6 reseptörlerinde ve aynı zamanda akut faz proteinlerinde artış bildirmişlerdir^{187,194}. Birçok araştırmacı haptoglobilin, CRP gibi akut faz proteinlerinin plazma düzeylerinde yükselme olduğunu saptamıştır¹⁹⁵. Bu bulgular sitokinlerin oluşturduğu, depresyona yanıt olarak ortaya çıkan ılımlı inflamasyonda lökosit, notrofil, kompleman ve CRP’nin rol aldığını düşündürmektedir¹⁹⁶.

Antidepresanlar tedavi öncesi yüksek olan serum proinflamatuvar sitokin düzeylerini (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α ve INF- γ) azaltarak normale döndürürler¹⁹⁷. Yapılan bir meta analiz çalışmasında, antidepresanların TNF- α , IL-6 ve IL-1 β üzerine etkilerini araştıran yayınlar değerlendirilmiştir. Bu meta analize 22 çalışma dahil edilmiştir. Çalışmalar trisiklik antidepresanlar (TSA), SSRI'lar, serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve çoklu ilaç (8 çalışma) kullanımına göre sınıflandırılmıştır. Tedavi sonrası depresif belirtilerin azaldığı, TNF- α düzeylerinde değişik olmadığı, ancak IL-1 β ve IL-6 düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. SSRI'ların IL-6 ve TNF- α düzeylerini azalttığı, diğer antidepresanların sitokin düzeylerinde azalmaya yol açmadığı tespit edilmiştir¹⁹⁸. Yukarıda da özetlendiği gibi, proinflamatuvar sitokinler özellikle nöroendokrin ve nörotransmitter mekanizmalarında yol açtıkları değişiklikler sonucunda depresif belirtilere neden olabilmektedir. Antidepresanlar depresyonun düzelmesine paralel olarak proinflamatuvar sitokin düzeylerinin azalarak normalleşmesine katkıda bulunmaktadır. Özellikle SSRI'ların sitokinler üzerinde düzenleyici etkilerinin bulunduğu öne sürülmektedir.

2.2.3. RA ve Depresyon - Anksiyete

Romatoid artrit eklemlerde yaygın ve simetrik kronik inflamasyonla karakterize sistemik otoimmün bir hastalık olup, ağrı ve yorgunluğu arttırarak yaşam kalitesini bozmaktadır. Hastalığın etkisi, aile hayatı, sosyal ilişkiler, iş hayatı gibi yaşamın tüm alanlarında görülebilir.¹⁹⁹ Bu durum depresyon başta olmak üzere ruhsal bozuklukların sıklığını arttırmaktadır. RA'da depresyonun etyopatolojisi oldukça karmaşıktır. Bazı çalışmalarda artrit şiddetiyle depresyon arasında ilişki olduğu bildirilmişse de hastalık aktivasyon belirteçleri ile depresyonun ciddiyeti arasında direkt bağlantı ortaya konulamamıştır.^{200,201} Bununla birlikte RA'nın otoimmün bir hastalık olduğu göz önüne alınırsa, psikososyal faktörlerin immün sisteme etki ederek hastalık sürecini değiştirebileceği düşünülebilir. Nitekim hem stresin hem de depresyonun RA'da immün sistem üzerinde etkileri önceki çalışmalarda gösterilmiştir.²⁰²

RA'da anksiyetenin de depresyon kadar sık bir bozukluk olduğu El-Miedany ve ark.⁸ tarafından bildirilmiştir. Araştırmacılar çalışmalarında depresyon oranını %66.2, anksiyete oranını %70 olarak saptamışlardır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar kronik artrit ağrısının algılanmasında da psikososyal faktörlerin oldukça önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle iki faktörün artritli hastalarda hastalığa adaptasyonda güçlük yarattığı bilinmektedir. Bunlar stresli yaşam olayları ve depresyondur. Zautra ve ark.⁹ RA ve OA'li hastalarda yaptıkları çalışmada depresyon düzeyinin her iki grupta benzer olmasına karşın depresif semptomların RA'de artrit ağrısının algılanmasını daha fazla arttırdığını ortaya koymuşlardır. Depresyonun ağrı üzerine ilginin yoğunlaşmasına ve ağrıyı unutturacak pozitif yaşam olaylarına ilginin azalmasına neden olarak ağrı algılanmasını değiştirebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle RA'li hastalarda depresyonu tanıyabilmenin ve önlenmesinin hastalığın tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülebilir.

RA'de depresyon ve anksiyetenin birden fazla nedeni olabilir. Hastalığın gidişatının belirsizliği, getirdiği fonksiyonel bozukluk, ağrı ve hastalık nedeniyle gelişen sosyal izolasyonun kişide hem anksiyete hem de depresyon gelişmesine zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir.²⁰³ Sosyal izolasyon ve çatışmaların RA'li hastalarda depresyonun ön belirtisi olabileceği ileri sürülmektedir.²⁰⁴ Kendini suçlama ya da inkar gibi negatif savunma mekanizmalarının da RA'li hastalarda depresyona eşlik ettiği izlenmiştir. Bu sosyal faktörlerin yanı sıra RA immün sistemi etkileyerek de psikiyatrik bozukluklara yol açabilir. Akut ya da kronik stresin vücudun savunma düzeneklerini bozarak anksiyeteye neden olabileceği bilinmektedir. Depresyon ve anksiyete ile immün sistem arasında oldukça karmaşık bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Irwin²⁰⁵ stres, depresif belirti ve bozuklukların RA' de hastalık ciddiyetinde önemli rol oynadıklarını ileri sürmüştür. Araştırmacı stres ve depresif belirtilerin RA'deki nöroimmün disregülasyona katkıda bulunduğunu ve patolojik otoimmün cevabın progresyonunu hızlandırdığını bildirmiştir. Ancak burada sorun psikiyatrik bozukluklar mı immün sistemi bozuyor, yoksa immün sistemdeki bozukluk mu psikiyatrik semptomlara yol açıyor sorusudur. RA'in otoimmün bir hastalık olduğu göz önüne alınırsa psikiyatrik faktörlerin immün sistem yoluyla hastalık gidişini etkilemesi beklenebilir. Hem stresin hem de depresyonun RA'li hastalarda hastalığın gidişini etkiledikleri gösterilmiştir.⁹ RA'li hastalarda organizmanın immün cevabı azaltmaktaki yetersizliğinin potansiyel nedeninin strese karşı bozulmuş kortizol cevabı olduğu ileri sürülmektedir.^{9,206}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma RA'lı hastalardan oluşan çalışma kolu ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol kolu olmak üzere iki ana gruptan oluşmaktadır. Çalışma koluna Temmuz 2018 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalına başvuran 112 RA hastası dahil edilmiştir. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip onam formunu imzalamışlardır. Seçilen hastaların 35'i DMARD (sentetik) tedavisine yeni başlanacak RA hastası, 41'i Biyolojik ajan tedavisine yeni başlanacak RA hastası ve 36'sı sentetik ya da biyolojik DMARD tedavisi almakta iken düşük-orta hastalık aktivitesi (DOHA) olan RA hastasından oluşmaktadır. Kontrol grubu olarak da hastanede çalışan ve bilinen romatolojik bir hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerden depresyon ve anksiyete ölçeklerinin hastalığın tedavisi ile ilişkisini incelemek üzere tedaviye başlanmadan önce Beck's depresyon envanteri, Beck's anksiyete envanteri ve Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği formlarını doldurmaları istenmiştir. Bu ölçekler hastanın kendi başına doldurabileceği, kolay uygulanabilen ve grup uygulamasına uygun ölçekler olduğu için tercih edildi.

Tüm RA'lı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında depresyon ve anksiyete skorlarında fark olup olmadığına bakıldı. Daha sonra yeni sentetik DMARD ve yeni biyolojik ajan başlanan RA'lı grupların 3. ve 6. aydaki kontrollerinde depresyon ve anksiyete ölçeklerini tekrar doldurmaları istendi. Hastaların hastalık aktiviteleri ile depresyon ve anksiyete skorları arasındaki ilişki incelendi. Depresyon ve anksiyete ölçeklerini etkileyeceğinden antidepresan ve anksiyolitik grubu ilaç kullananlar çalışma dışında tutulmuştur. Formun doldurulduğu dönemdeki hastalık aktiviteleri fizik muayene bulgusu olan hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve ağrı düzeyleri ile laboratuvar değerleri olan CRP ve ESH düzeylerine bakılarak değerlendirildi. Ağrı düzeyleri VAS (visual analog scale) ile değerlendirildi. 0- 10 arasında ağrı düzeylerine bir puan vermeleri istendi. (0= ağrı yok, 10= dayanılmaz ağrı) Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması istatistiksel olarak yapıldı.

Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ): Kendini değerlendirme ölçeğidir. Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılır. Likert

(dereceler toplamı) tipi ölçüm sağlar. Yirmi bir belirti kategorisinin her birinde 4 seçenek bulunur. Her bir madde 0 ile 3 arasında puan alır. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini gösterir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır²⁰⁷.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Sağlıklı ve psikiyatrik hasta gruplarına uygulanan, kendini değerlendirme ölçeğidir. Amacı, depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmektir. Toplam 21 kendini değerlendirme ölçeği içeren bu form, dörtlü Likert tipi ölçüm sağlar. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam puanın yüksek olması depresyon şiddetinin yüksekliğini gösterir. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve Türk toplumu için uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanı 17 olarak belirlenmiştir^{207,208,209}

Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD) : Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği (HAD), Zigmond ve ark. tarafından 1983 yılında geliştirilmiştir. Tıbbi bir hastalığı olan popülasyonda duygudurum bozukluğunu taramak amacıyla tasarlanmıştır. Toplum ve hastane örnekleminde kolaylıkla kullanılabilir. Psikiyatrik belirtileri fiziksel bozukluklardan ayırmak için, fiziksel belirtiler yerine duygudurumun öznel yıkımı üzerinde durulmaktadır. Depresyon alt ölçeği üzümlük yerine anhedoniye temel semptom olarak almaktadır. HAD DSM-IV'te bulunan depresif semptomları tam anlamıyla kapsamamasına karşın, anhedonik semptomlar tıbbi hastalıkları bulunan kişilerde depresyon için iyi bir kanıttır. HAD hasta tarafından doldurulmakta, 14 maddeden oluşmakta ve maddeler 4 özellik içermektedir. Depresyonu ve anksiyeteyi değerlendiren 2 alt ölçek içermektedir. HAD ölçeğinin Türkçe formunu kesme noktaları anksiyete alt ölçeği için 10 ve depresyon alt ölçeği için 7 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, HAD ölçeğinin Türkçe formunun geçerli ve güvenilir bir biçimde kullanılabileceği saptanmıştır²¹⁰.

3.1. İstatistik

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde SPSS paket programı V.18.0 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Çalışmada ilk olarak karşılaştırması yapılan tüm verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile sınıandı. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik, normal dağılım göstermeyen veriler için non-parametrik testler kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi, bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında ise bağımsız t-testi kullanıldı. Birden fazla grubun karşılaştırıldığı durumlarda ise ANOVA testi kullanıldı, olası farklılıkların değerlendirilmesinde ise Bonferroni post-hoc metodundan yararlanıldı. Normal dağılım göstermeyen gruplarda bağımlı değişkenler Wilcoxon testi ile, bağımsız değişkenler arasındaki olası farklılıklar Kruskal Wallis testi ile değerlendirildikten sonra olası farklılıklar Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin birbirleri ile olan ilişkilerinin değerlendirilmesinde Pearson testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin korelasyon değerlendirilmesinde ise Spearman testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Katılımcıların Özellikleri

Çalışmaya katılmış olan 142 kişiye ait demografik veriler Tablo 4’te sunulmuştur. Gruplar cinsiyet bakımından değerlendirildiğinde RA grubunun (n=112), 97 kadın (% 87) ve 15 erkek (% 13) hastadan oluştuğu gözlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun (n=30) cinsiyet dağılımı RA grubu ile benzerlik göstermektedir (% 90 kadın ve % 10 erkek). RA grubu; yeni DMARD tedavisi alan, yeni Biyolojik Ajan tedavisi alan ve düşük-orta hastalık aktivitesi (DOHA) olan grup olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Gruplardaki cinsiyet dağılımı Tablo 4’te verilmiştir.

Kontrol ve hasta gruplarının yaş dağılımına bakıldığı zaman yoğunluğun 4-5. dekadlarda bulunduğu görülmektedir. Gruplar arası farklılıklar incelendiğinde ise sadece kontrol grubunun yaşının ($43,6 \pm 4,1$), DMARD grubundan ($52,0 \pm 13,2$) anlamlı olarak düşük olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.

	RA (n=112)			Kontrol (n=30)
	Yeni DMARD (n=35)	Yeni Biyolojik (n=41)	DOHA (n=36)	
Cinsiyet	Kadın: 27(% 77) Erkek: 8 (% 23)	Kadın:35(% 85) Erkek: 6 (% 15)	Kadın: 35 (% 97) Erkek: 1 (% 3)	Kadın:27(%90) Erkek:3 (% 10)
Yaş	$52,0 \pm 13,2$ *	$47,1 \pm 13,2$	$50,5 \pm 14,4$	$43,6 \pm 4,1$
Eğitim	n=31 2 ± 1 (1-6) *#	n=30 2 ± 2 (1-6) *	n=35 4 ± 2 (1-6) *	n=30 6 ± 2 (2-8)
Hastalık Süre	n=30 $1,5 \pm 5$ (1-30) #&	n=31 6 ± 11 (1-28)	n=35 $9,0 \pm 9,0$ (1-27)	
Komorbidite	Var: 17 (% 50) Yok: 17 (%50)* Eksik: 1	Var: 19 (% 48) Yok: 21 (% 52)* Eksik: 1	Var: 19 (% 53) Yok: 17 (% 47) *	Var: 5 (% 17) Yok: 25 (% 83)

* : Kontrol grubundan anlamlı olarak farklılık göstermektedir. # : DOHA grubundan anlamlı olarak farklılık göstermektedir. & : Biyolojik grubundan anlamlı olarak farklılık göstermektedir.

Grupların eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunu oluşturan alt grupların eğitim düzeylerinin birbirlerine yakın olduğu görülmektedir. Hasta gruplarında sadece DOHA grubunun eğitim düzeyi DMARD grubundan daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Diğer yandan kontrol grubunun eğitim düzeyi DMARD, Biyolojik ve DOHA gruplarından anlamlı olarak yüksek ($p<0.01$) bulunmuştur.

RA'lı hasta alt grupları arasında hastalık süreleri karşılaştırıldığında DMARD grubunun medyan değeri ($1,5 \pm 5$), DOHA grubundan ($9,0 \pm 9,0$) ve Biyolojik grubundan (6 ± 11) anlamlı olarak düşük ($p< 0.01$) bulunmuştur. DOHA grubu ile Biyolojik grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tüm RA gruplarına bakıldığı zaman RA'ya eşlik eden hastalık sıklığı yaklaşık % 50 olarak saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda kronik hastalık sıklığı % 17 olup RA gruplarından anlamlı olarak düşüktür ($p<0.05$).

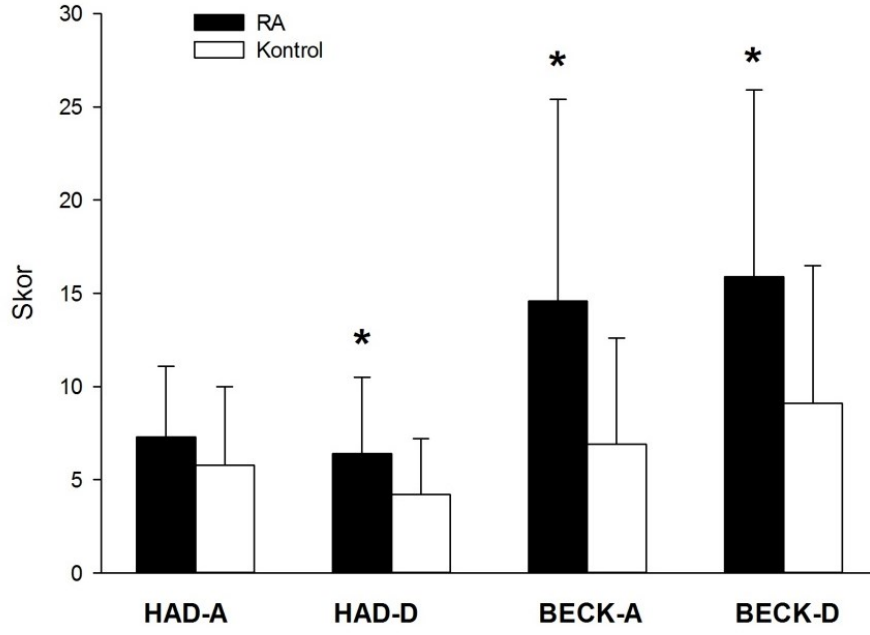
4.2. Anksiyete ve Depresyon Ölçek Skorları

Tüm RA grubu ile kontrol grubuna ait anksiyete ve depresyon ölçek skorları Tablo 5 ve Şekil 1'de sunulmuştur. HAD-D, BECK-A ile BECK-D ölçekleri değerlendirildiğinde RA grubunun skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 5. RA grubu ile kontrol grubunun bazal anksiyete ve depresyon skorlarının karşılaştırılması.

	RA (n=112)	Kontrol (n=30)
HAD-A	$7,3 \pm 3,8$	$5,8 \pm 4,2$
HAD-D	$6,4 \pm 4,1$ *	$4,2 \pm 3,0$
BECK-A	$14,6 \pm 10,8$ *	$6,9 \pm 5,7$
BECK-D	$15,9 \pm 10,0$ *	$9,1 \pm 7,4$

* : Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.



Şekil 1. RA grubu ile Kontrol grubuna ait bazal anksiyete ve depresyon ölçek skorları.

Ölçeklerin Türk toplumu için yapılmış olan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları sonucunda geliştirilmiş kesme puanları ile yeniden değerlendirilmesi sonucunda HAD-A ölçeği için RA grubunun % 28'i (n=31, $12,1 \pm 1,9$) kontrol grubunun ise % 17'si (n=5, $12,8 \pm 1,8$) kesme puanının üzerinde yer almıştır. HAD-D ölçeği için RA grubunun % 46'sı (n= 52, $9,8 \pm 3,$), kontrol grubunun ise % 23'ü (n=7, $8,7 \pm 1,4$) ve BECK-D ölçeği için RA grubunun % 36'sı (n=40, $26,6 \pm 7,9$), kontrol grubunun ise % 23'ü (n=7, $19,4 \pm 2,2$) kesme puanının üzerinde skor almışlardır. Kesme puanı uygulanan ölçeklerde anlamlılık sadece BECK-D ölçeğinde kalmış olup RA grubu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek skorlar elde etmiştir ($p<0.05$).

RA grubu, alt gruplarına ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman DMARD grubunun HAD-D, BECK-A ile BECK-D ölçek skorları Kontrol grubundan, HAD-D ile BECK-D ölçekleri DOHA grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Biyolojik grubunun tüm ölçekleri hem DOHA hem de Kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DMARD ve Biyolojik grupları arasında tüm ölçek skorları incelendiğinde anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplara ait hastalık aktivite göstergeleri Tablo 6'da, ölçek skorları 7'de ve Şekil 2, 3, 4 ile 5'de sunulmuştur.

Tablo 6. RA alt gruplarının hastalık aktivite göstergelerinin ortalamaları

	Yeni DMARD (n=35)	Yeni Biyolojik (n=41)	DOHA (n=36)
HES	6,9 ± 5,9 ^{#&} n=35	12,1 ± 7,9 [#] n=41	2,2 ± 2,1 n=36
ŞES	3,3 ± 3,5 n=35	8,1 ± 7,8 [#] n=41	3,0 ± 2,3 n=36
DAS28	5,5 ± 1,1 ^{#&} n=34	7,7 ± 0,6 [#] n=41	3,8 ± 0,8 n=31
VAS	78,8 ± 19,6 [#] n=33	85,3 ± 13,4 [#] n=39	23,6 ± 15,0 n=29
SEDİMENTASYON	48,0 ± 21,2 ^{#&} n=35	60,2 ± 25,0 [#] n=38	33,4 ± 19,1 n=34
CRP	27,1 ± 29,9 [#] n=35	21,9 ± 20,4 [#] n=38	8,0 ± 10,1 n=34

* : Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı

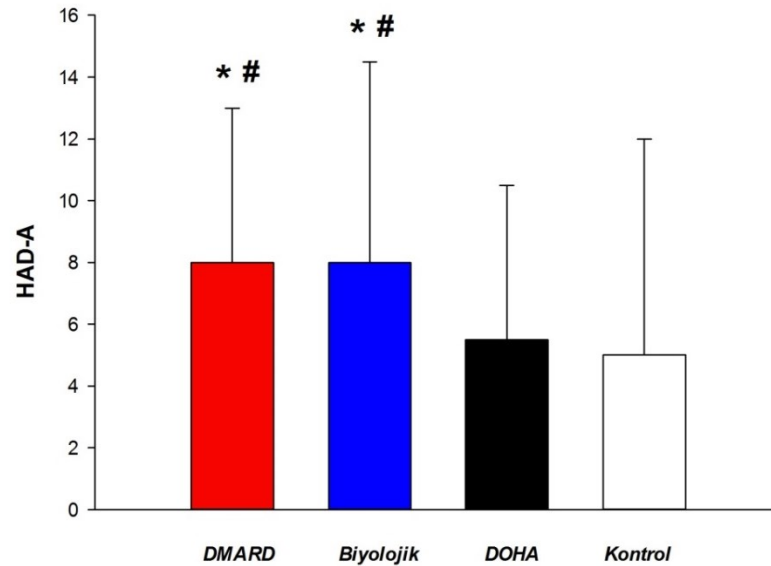
: DOHA grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

& : Biyolojik grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Tablo 7. RA alt gruplarının birbirleri ve kontrol grubu ile HAD-A, HAD-D, BECK-A ve BECK-D ölçek skorlarının karşılaştırılması.

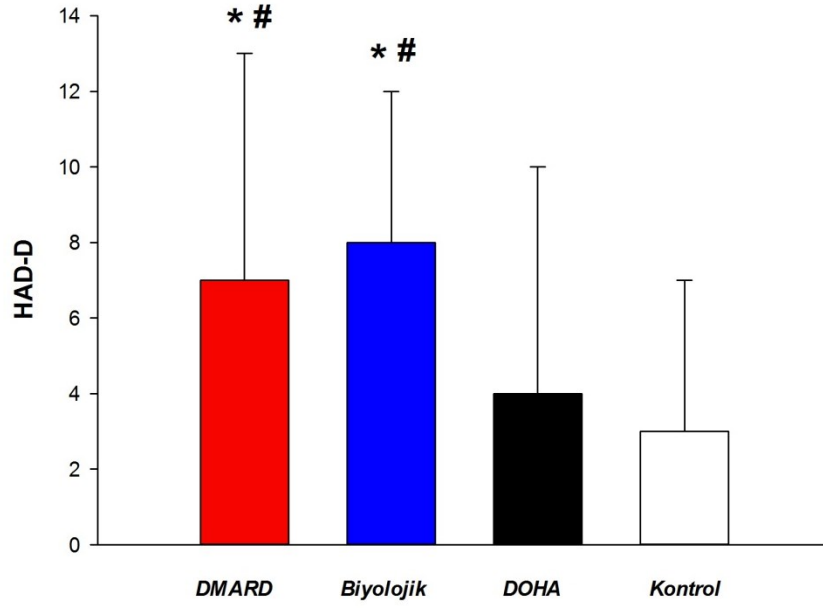
	Yeni DMARD (n=35)	Yeni Biyolojik (n=41)	DOHA (n=36)	Kontrol (n=30)
HAD-A	7,6 ± 3,3 ^{*#}	8,5 ± 3,9 ^{*#}	5,6 ± 3,5	5,8 ± 4,2
HAD-D	7,4 ± 4,8 ^{*#}	7,6 ± 3,7 ^{*#}	4,3 ± 3,0	4,2 ± 3,0
BECK-A	16,7 ± 12,4 ^{*#}	16,5 ± 10,7 ^{*#}	10,4 ± 8,1	6,9 ± 5,7
BECK-D	17 ± 9,7 ^{*#}	19,2 ± 11,0 ^{*#}	11,1 ± 7,0	9,1 ± 7,4

* : Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. #: DOHA grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.



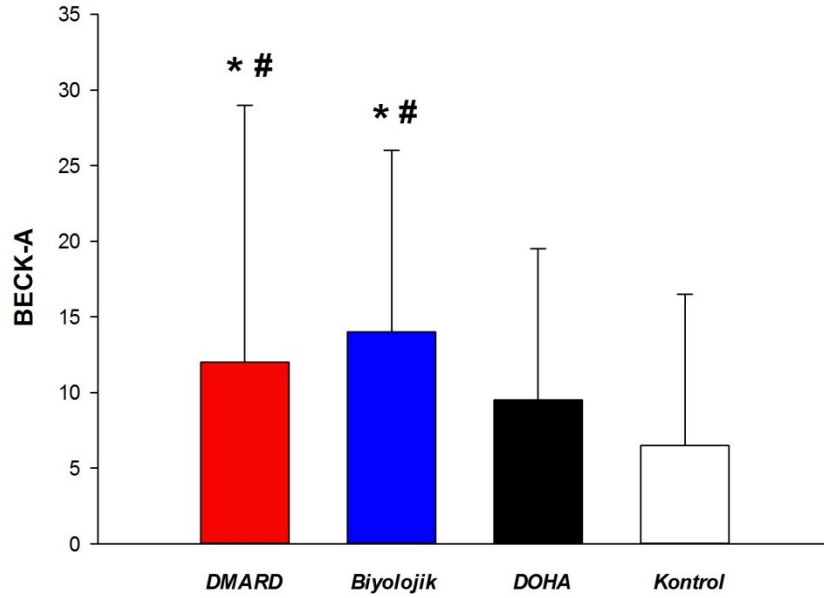
Şekil 2. RA alt grupları ile kontrol grubuna ait bazal HAD-A ölçek skorları.

* : Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. #: DOHA grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.



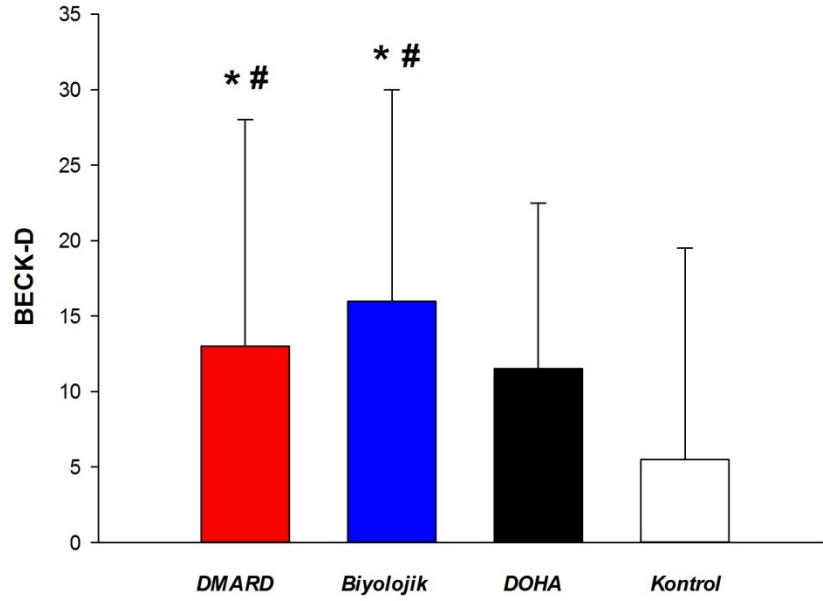
Şekil 3. RA alt grupları ile kontrol grubuna ait bazal HAD-D ölçek skorları.

* : Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. #: DOHA grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.



Şekil 4. RA alt grupları ile kontrol grubuna ait bazal BECK-A ölçek skorları

* : Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. #: DOHA grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.



Şekil 5. RA alt grupları ile kontrol grubuna ait bazal BECK-D ölçek skorları

* : Kontrol grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur. #: DOHA grubundan anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Alt gruplarına ayrılan RA grupları, anksiyete ve depresyon ölçeklerine kesme kriterleri uygulanarak değerlendirildiğine gruplar arasında görülen anlamlı farklılıklar çok büyük ölçüde kaybolmuştur. HAD-A ölçeği için DMARD grubunun % 34'ü (n=12, $12,1 \pm 1,9$), Biyolojik grubunun % 15'i (n=6, $12,4 \pm 2,0$), DOHA grubunun % 8'i (n=3, $14,0 \pm 3,0$) ve kontrol grubunun ise % 17'si (n=5, $12,8 \pm 1,8$) kesme puanının üzerinde yer almıştır.

HAD-D ölçeği için DMARD grubunun % 51'i (n=18, $10,7 \pm 4,0$), Biyolojik grubunun % 61'i (n=25, $9,8 \pm 2,8$), DOHA grubunun % 25'i (n=9, $8,3 \pm 1,5$) ve kontrol grubunun ise % 23'ü (n=7, $8,7 \pm 1,4$) kesme puanının üzerinde yer almıştır.

BECK-D ölçeği için DMARD grubunun % 43'ü (n=15, $26,2 \pm 7,5$), Biyolojik grubunun % 44'ü (n=18, $29,1 \pm 8,6$), DOHA grubunun % 19'u (n=7, $21,3 \pm 4,1$) ve kontrol grubunun ise % 23'ü (n=7, $19,4 \pm 2,2$) kesme puanının üzerinde yer almıştır. Kesme puanı uygulanan ölçeklerde anlamlılık sadece BECK-D ölçeğinde bulunmuş olup DMARD grubu ile Biyolojik grubu skorları Kontrol grubundan; Biyolojik grubunun skoru DOHA grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

4.3. RA Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri ile Anksiyete – Depresyon Ölçek Skorları Arasındaki İlişki

RA hastalarının yaş, hastalık süresi, eğitim düzeyi, komorbid hastalık durumu ile anti-CCP ve RF değerleri ile anksiyete-depresyon ölçek skorları arasındaki ilişki Tablo 8’de sunulmuştur. Eğitim düzeyi ile HAD-D, BECK-D ve BECK-A ölçek skorları arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca RF değeri ile HAD-D ölçek skoru arasında da negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 8. Tüm RA hastalarına ait sosyodemografik ve klinik durum ile anksiyete-depresyon ölçek skorlarının korelasyon verileri.

		HAD-A	HAD-D	BECK-D	BECK-A
Korelasyon katsayısı	Yaş (n=142)	-0,064	0,012	0,050	0,093
	Cinsiyet (n=142)	-,036	,042	,065	-,121
	Hastalık Süresi (n=96)	-0,049	-0,110	-0,027	-0,027
	Sigara (n=102)	-,146	-,012	-,104	,022
	Eğitim Düzeyi (n=126)	-0,102	-0,310**	-0,334**	-0,336**
	Komorbidite (n=110)	-0,079	-0,028	-0,031	-0,144
	Anti-CCP (n=100)	-0,025	-0,135	-0,086	-0,075
	RF (n=105)	-0,152	-0,220*	-0,177	-0,159

* : p<0.05 ve ** : p<0.01

4.4. Hastalık Aktivite Parametreleri ile Anksiyete–Depresyon Ölçek Skorları Arasındaki İlişki

RA hastaları için hastalık aktivite parametreleri ve anksiyete – depresyon skorları arasındaki ilişki Tablo 9 ve 10’da sunulmuştur. İlişkiler değerlendirilirken kontrole gelen RA hastalarının tüm verileri kullanılmıştır.

Anksiyete ve depresyon ölçekleri ile HES, VAS ve DAS28 skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca CRP değeri ile HAD-D ve BECK-D skoru arasında ve sedimentasyon hızı ile BECK-D skoru arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Tablo 9. Tüm RA hastalarına ait bazal hastalık aktivite göstergeleri ile anksiyete-depresyon ölçek skor korelasyon verileri

		HAD-A	HAD-D	BECK-D	BECK-A
Korelasyon katsayısı	HES (n=112)	,242*	,229*	,209*	,221*
	ŞES (n=112)	-,026	,012	-,060	-,077
	SEDİMENTASYON (n=107)	,080	,230*	,150	,062
	CRP (n=107)	,194*	,189	,227*	,151
	VAS (n=101)	,441**	,439**	,354**	,485**
	DAS28 (n=106)	,349**	,419**	,347**	,302**

* : p<0.05 ve ** : p<0.01

Tablo 10. RA hastalarına ait korelasyon verileri

		HAD-A	HAD-D	BECK-D	BECK-A
Korelasyon katsayısı	HES (n=234)	0,150*	0,175**	0,175**	0,157*
	ŞES (n=234)	-0,088	-0,051	-0,099	-0,119
	ESH (n=224)	0,015	0,129	0,155*	0,039
	CRP (n=223)	0,115	0,176**	0,248**	0,106
	VAS (n=216)	0,338**	0,319**	0,277**	0,315**
	DAS28 (n=224)	0,288**	0,320**	0,275**	0,246**

* : p<0.05 ve ** : p<0.01

DMARD grubuna ait korelasyon verileri Tablo 11’de sunulmuştur. Anksiyete ve depresyon ölçekleri ile HES, VAS ve DAS28 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 11. DMARD grubuna ait korelasyon verileri

		HAD-A	HAD-D	BECK-D	BECK-A
Korelasyon katsayısı	HES (n=90)	0,323**	0,285**	0,232*	0,354**
	ŞES (n=90)	0,112	0,173	0,104	0,204
	ESH (n=91)	0,021	0,158	0,095	0,129
	CRP (n=91)	0,133	0,155	0,175	0,208*
	VAS (n=87)	0,394**	0,299**	0,313**	0,371**
	DAS28 (n=88)	0,325**	0,337**	0,273**	0,343**

* : p<0.05 ve ** : p<0.01

Biyolojik grubuna ait korelasyon verileri Tablo 12’de sunulmuştur. Anksiyete ve depresyon ölçekleri ile ŞES arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Sedimentasyon hızı ile BECK-A ölçek skoru arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. VAS skorları ile tüm ölçekler skorları ve DAS28 skoru ile HAD-D ölçek skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Tablo 12. Biyolojik grubuna ait korelasyon verileri

		HAD-A	HAD-D	BECK-D	BECK-A
Korelasyon katsayısı	HES (n=108)	-0,002	0,116	0,146	0,017
	ŞES (n=108)	-0,229*	-0,221*	-0,256**	-0,330**
	ESH (n=99)	-0,168	0,005	0,081	-0,228*
	CRP (n=98)	0,054	0,154	0,271**	-0,030
	VAS (n=100)	0,226*	0,277**	0,220*	0,215*
	DAS28 (n=105)	0,168	0,222*	0,171	0,107

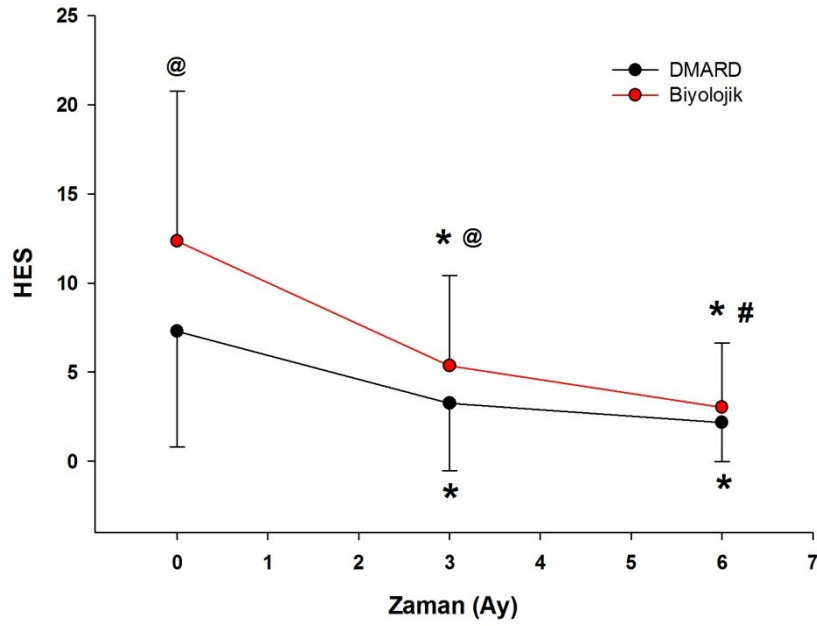
* : p<0.05 ve ** : p<0.01

4.5. Hastalık Aktivite Parametreleri ile Anksiyete-Depresyon Ölçek Skorlarının Hasta Gruplarında Zamana Bağlı Değişimi

DMARD ve biyolojik grubu üçer aylık ara ile 6 ay takip edildi; ancak çalışmanın 3. Ve 6. Aylarında 0. Aydaki tüm hastalara ulaşılamadı. Takip edilen hastaların hastalık aktivite göstergelerinin ve ölçek skorlarının zamana karşı değişimi aşağıda gösterilmiştir. (DMARD grubu 0. Ay n=35, 3.ay n=34, 6.ay n=23; Biyolojik grubu 0. Ay n=41, 3. Ay n=39, 6. Ay n=31)

HES-Zaman değişimi: DMARD ve Biyolojik gruplarındaki hastaların hassas eklem sayılarının zamana bağlı değişimi Şekil 3’te verilmiştir. Biyolojik grubunun bazal HES değeri ($12,3 \pm 8,5$) DMARD grubunun değerinden ($7,3 \pm 6,5$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Benzer yükseklik 3. aydaki HES’te de tespit edilmiştir (Biyolojik grubun skoru: $5,3 \pm 5,1$ ve DMARD grubunun skoru: $3,2 \pm 3,8$). Ayrıca zaman içinde hem DMARD grubunda hem de Biyolojik grubunda HES’te anlamlı azalma

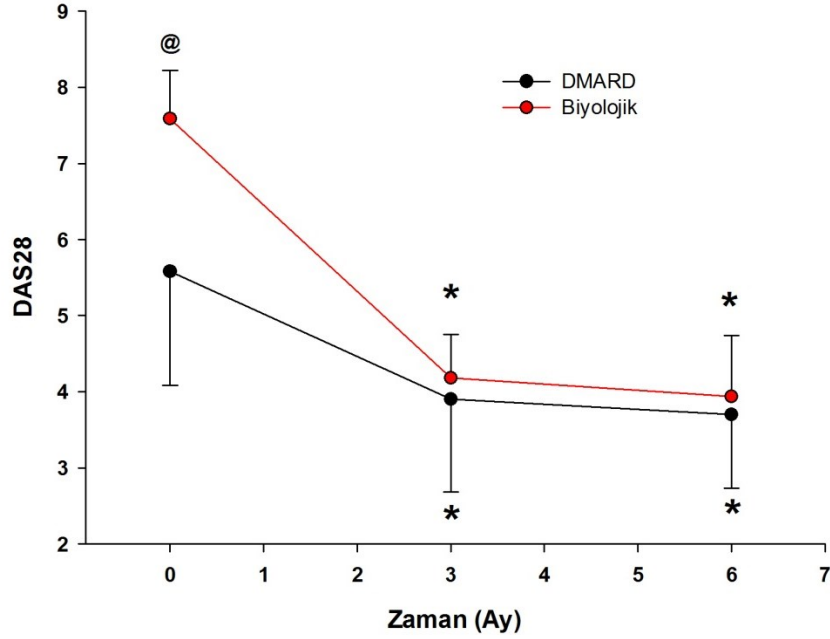
görülmüştür. Biyolojik grubunun altıncı ayındaki değeri üçüncü ay değerinden anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 6. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay hassas eklem sayıları

* : Bazal değerden anlamlı farklılık # : 3. ay değerinden anlamlı farklılık. @ : Aynı zaman dilimi için gruplar arasında anlamlı farklılık.

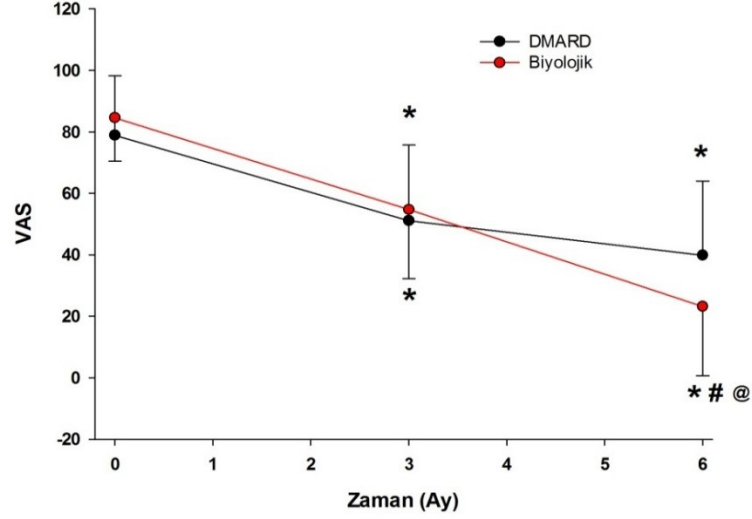
DAS28-Zaman değişimi: DAS28 açısından gruplar karşılaştırıldığında her iki grupta da zamana bağlı DAS28 skorlarında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. İki grupta da DAS28 skoru 3. ayda anlamlı olarak düşük (DMARD grubu 3. ay DAS28: $3,9 \pm 1,2$; Biyolojik grubunun 3. Ay DAS28: $4,2 \pm 0,6$) bulunmuş ve bu düşük değer 6. Ayda (DMARD grubu 6. Ay DAS28: $3,7 \pm 1,0$; Biyolojik grubu 6. Ay DAS28: $3,9 \pm 0,8$) da korunmuştur. Her iki grupta da 6. ay skorları ile 3. ay skorları arasında farklılık tespit edilememiştir. Bazal skorlar açısından değerlendirildiğinde Biyolojik grubunun (n=32) DAS28 skoru ($7,6 \pm 0,6$) DMARD grubunun (n=22) skorundan ($5,6 \pm 1,1$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil 7).



Şekil 7. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay skorları

* : Bazal skordan anlamlı farklılık # : 3. ay skorundan anlamlı farklılık. @ : Aynı zaman dilimi için gruplar arasında anlamlı farklılık.

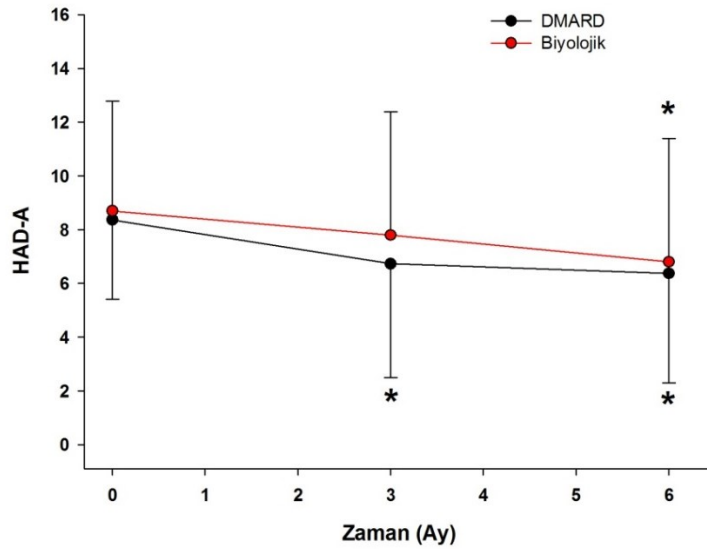
VAS- Zaman değişimi: DMARD grubu için bazal, üçüncü ve altıncı ay VAS skorları sırasıyla $78,9 \pm 19,4$; $51,1 \pm 24,7$ ve $39,8 \pm 24,1$ olarak bulunmuş olup üçüncü ve altıncı ay skorları bazal skordan anlamlı olarak düşüktür. Benzer biçimde Biyolojik grubunun üçüncü ve altıncı ay skorları ($54,7 \pm 22,6$ ve $23,2 \pm 22,5$) bazal VAS skorundan ($85,95 \pm 13,3$) anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Biyolojik grubunda ayrıca altıncı ay skoru üçüncü ay skorundan da anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında altıncı ay Biyolojik grubunun VAS skoru DMARD grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Şekil 8).



Şekil 8. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay VAS değerleri.

* : Bazal skordan anlamlı farklılık # : 3. ay skorundan anlamlı farklılık. @ : Aynı zaman dilimi için gruplar arasında anlamlı farklılık.

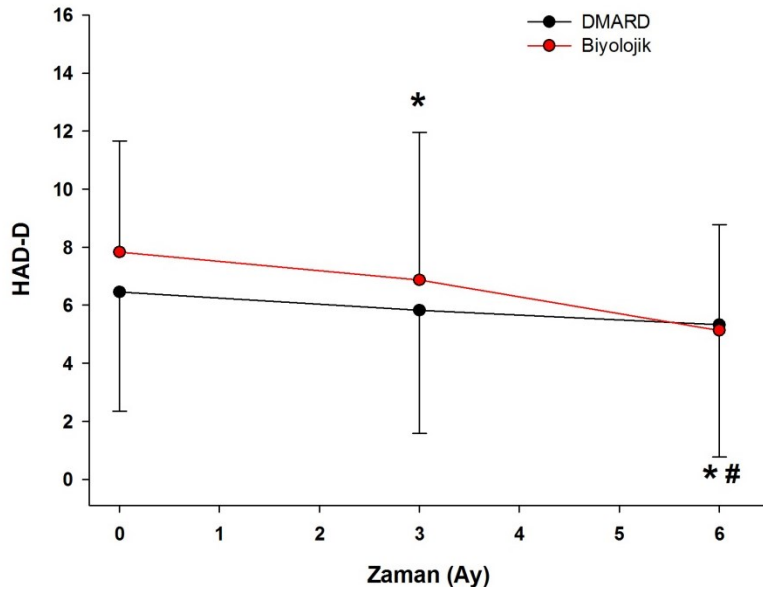
HAD/Anksiyete-Zaman değişimi: DMARD ve Biyolojik gruplarında HAD-A skorları zaman içerisinde düşme eğilimi göstermektedir. DMARD grubunun üçüncü ve altıncı ay HAD-A skorları ($6,7 \pm 4,2$ ve $6,4 \pm 4,1$) bazal skora göre ($8,4 \pm 3,0$) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Biyolojik grubunda ise sadece altıncı ay skoru ($6,8 \pm 4,6$) bazal skora göre ($8,7 \pm 4,1$) anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (Şekil 9).



Şekil 9. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay HAD-A ölçek skorları

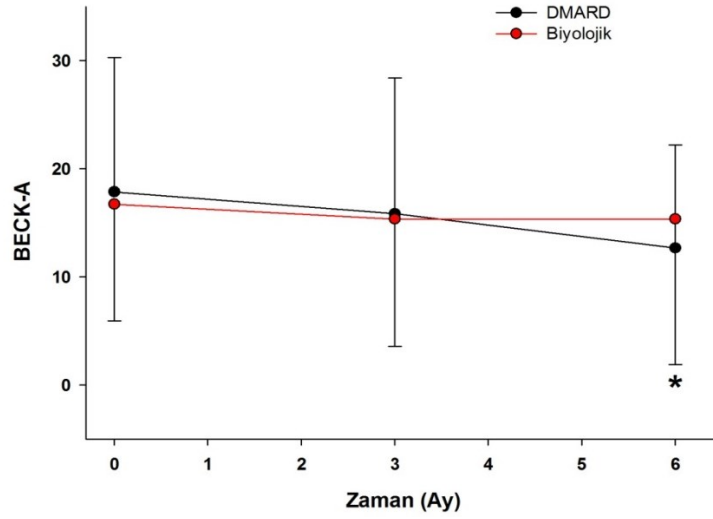
* : Bazal skordan anlamlı farklılık

HAD/Depresyon-Zaman değişimi: DMARD ve Biyolojik gruplarından sadece Biyolojik grubunun üçüncü ve altıncı ay HAD-D ölçek skorları ($6,9 \pm 5,1$ ve $5,1 \pm 3,6$) bazal skora göre ($7,8 \pm 8$) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca Biyolojik grubunun altıncı ay HAD-D ölçek skoru üçüncü ay skorundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (şekil 10).



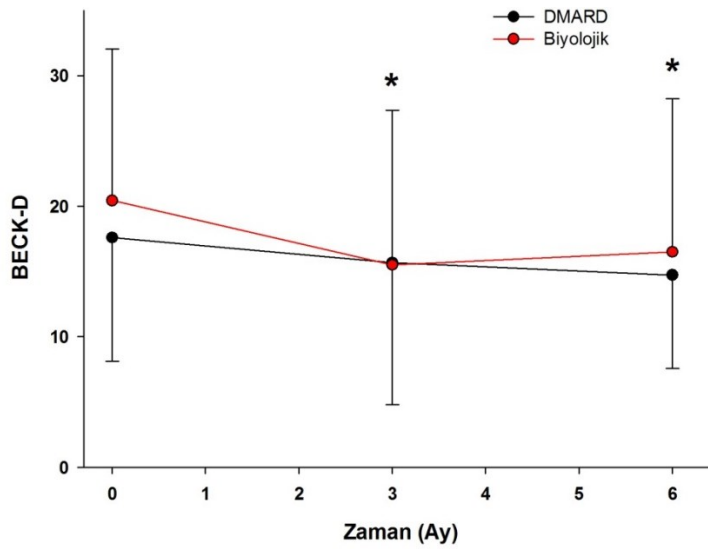
şekil 10. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay HAD-D ölçek skorları.
* : Bazal skordan anlamlı farklılık # : 3. ay skorundan anlamlı farklılık.

Beck/Anksiyete-Zaman değişimi: DMARD ve Biyolojik gruplarının BECK-A ölçek skorlarının zaman içerisindeki değişimi değerlendirildiğinde Biyolojik grubunda istatistiksel anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir. DMARD grubunda ise altıncı ay skoru ($12,7 \pm 9,5$) bazal ölçek skorundan ($17,9 \pm 12,4$) anlamlı olarak düşük bulunmuştur (şekil 11).



Şekil 11. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay BECK-A ölçek skorları.
* : Bazal skordan anlamlı farklılık

Beck/Depresyon- Zaman değişimi: BECK-D ölçek skorlarının DMARD ve Biyolojik gruplarında zaman içerisindeki değişimleri değerlendirildiğinde DMARD grubunda üçüncü ve altıncı ay ölçek skorlarının ($15,7 \pm 10,9$ ve $14,7 \pm 7,1$) bazal skora göre ($17,6 \pm 9,5$) fark göstermediği tespit edilmiştir. Biyolojik grubunda ise tam tersi biçimde üçüncü ve altıncı ay ölçek skorları ($15,5 \pm 11,8$ ve $16,5 \pm 11,7$) bazal skordan ($20,4 \pm 11,6$) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Şekil 12).



Şekil 12. DMARD ve Biyolojik gruplarının bazal, 3. ay ile 6. ay BECK-D ölçek skorları.
* : Bazal skordan anlamlı farklılık

5. TARTIŞMA

Çalışmamız RA'lı bireylerde anksiyete ve depresyonun sağlıklı popülasyona göre anlamlı yüksek olduğunu, hastalık aktivitesi ile depresyon ve anksiyete ölçek skorlarının pozitif korele olduğunu göstermektedir.

Romatoid artrit eklemlerde yaygın ve simetrik kronik inflamasyonla karakterize sistemik otoimmün bir hastalık olup, eklemlerde ağrı, şişlik ve kısıtlanmalarla birlikte etkili tedavi edilmemiş hastalarda deformitelere neden olabilmekte yorgunluk hastalığın her dönemine eşlik ederek yaşam kalitesini bozmaktadır. Hastalığın etkisi, aile hayatı, sosyal ilişkiler, iş hayatı gibi yaşamın tüm alanlarında görülebilir¹⁹⁹. Bu durum da RA'da artan oranda görülen duygudurum bozukluklarına neden olmaktadır. RA'da depresyon ve anksiyetenin birden fazla nedeni olabilir. Hastalığın gidişatının belirsizliği, getirdiği fonksiyonel bozukluk, ağrı ve hastalık nedeniyle gelişen sosyal izolasyonun kişide hem anksiyete hem de depresyon gelişmesine zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir²⁰³.

RA'da depresyon birçok çalışmaya konu olmuştur. Bir metanalizde uygulanan ölçüm yöntemlerinde farklılıklar olmasına karşın depresyon prevalansı RA'lı hastalarda %9,5- 41,5 olarak bildirilmiştir.⁵ Altan ve ark. RA'lı hastalarda depresyon sıklığını HAD ölçeğine göre %54, BECK-D'ye göre ise %28; kontrol grubunda ise sırası ile %24,5 ve %9,4 olarak saptamışlardır.³ Anksiyete ve depresyon sıklıkla birbirlerine eşlik eden bozukluklar olmasına karşın RA'lı hastalarda anksiyete depresyon kadar ilgi görmemiştir. RA'lı hastalarda anksiyetenin de depresyon kadar sık hatta daha sık bir bozukluk olarak bulunabileceği El-Miedany ve ark tarafından bildirilmiştir.⁸ Yine Roger ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada RA'lı hastalarda anksiyetenin depresyondan daha sık olduğunu bildirmişlerdir.²¹¹ Araştırmacılar anksiyetenin sonradan gelişebilecek bir depresyonun öncü belirtisi olabileceğini ve sosyal stres ile korele olduğunu ileri sürmüşlerdir. Marrie ve arkadaşlarının sağlıklı kontrol grubu ve RA'lı grup arasında yaptıkları bir kohortta RA'da anksiyete ve depresyon başta olmak üzere tüm psikiyatrik bozuklukların insidans ve prevalansının arttığını bildirmişlerdir.²¹²

Yüz on iki RA hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettiğimiz bu prospektif çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla RA hastalarının kullanılan depresyon ve

anksiyete ölçeklerinde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek skorlar aldığı saptanmıştır. Ölçeklerin Türk toplumu için yapılan geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları sonucunda elde edilen kesme puanları uygulandıktan sonra bakıldığında HAD-A ölçeği için RA grubunun % 28'i kontrol grubunun ise % 17'si kesme puanının üzerinde yer almıştır. HAD-D ölçeği için RA grubunun % 46'sı, kontrol grubunun ise % 23'ü ve BECK-D ölçeği için RA grubunun % 36'sı, kontrol grubunun ise % 23'ü kesme puanının üzerinde skor almışlardır. Kesme puanı uygulanan ölçeklerde 2 grup arasında anlamlı farklılık sadece BECK-D ölçeğinde kalmış olup RA grubu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek skorlar elde etmiştir. RA grubundaki depresyon ve anksiyete sıklığının sağlıklı popülasyondan anlamlı olarak daha yüksek görülmesi literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu görünmektedir; ancak total skorlardaki anlamlı yüksekliğe rağmen kesme puanı uygulandıktan sonra anlamlılığın sadece BECK-D ölçeğinde kalması kontrol grubunun da aslında anksiyete ve depresyon açısından risk altında olan hastane çalışanlarından (hemşire, yardımcı sağlık personeli) seçilmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde RA'lı hastaların sosyodemografik ve klinik verileri ile depresyon ve depresif semptomlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Abdel-Nassar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RA'lı hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve eğitim durumunun depresyonu etkilemediğini bildirmişlerdir.²¹³ Marrie ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RA popülasyonunda depresyon ve anksiyete başta olmak üzere çoklu psikiyatrik bozukluk riskinde artış olduğunu ve özellikle kadınların ve düşük sosyoekonomik statüde olanların risk altında olduğunu belirtmişlerdir.²¹⁴ Ho ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaş, DAS28 ve RF titresini ile depresyon ciddiyeti arasında pozitif korelasyon; eğitim durumu ile depresyon arasında negatif korelasyon saptadıklarını ve sigara içimi ile anksiyete ve depresyon arasında korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir.²¹¹ Işık ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastalık süresi ile depresyon şiddeti arasında pozitif korelasyon; hastalık süresi ile anksiyete şiddeti arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir.²¹⁵ Boer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aktif sigara içiciliğinin, Anti-CCP pozitifliğinin, ESR, CRP' nin anksiyete ve depresyon ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir.²¹⁶

Çalışmamızda RA hastalarının sosyodemografik ve klinik parametreleri ile depresyon ve anksiyete ölçek skorları arasındaki korelasyon değerlendirildi. Buna göre

RA hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi, komorbid hastalığın varlığı ya da yokluğu ve sigara içimi ile anksiyete ve depresyon arasında bir korelasyon saptanmadı. Bir başka anlatımla tek başına RA hastalığının varlığı (hastalığın klinik gidişini doğrudan etkileyebilen) diğer birçok faktörden bağımsız olarak anksiyete/depresyon ile kendiliğinden ilgilidir. Bu bulgu literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi. Eğitim durumu ile HAD-A, HAD-D ve BECK-D ölçek skorları arasında negatif korelasyon saptandı. Eğitim durumu ile ilgili literatürde birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Laboratuvar parametresi olarak bakılan Anti-CCP ile hiçbir anksiyete ve depresyon ölçeği arasında korelasyon saptanmadı. RF değeri ile HAD-D ölçek skoru arasında da negatif korelasyon tespit edilmiştir. Literatürde RF ile depresyon arasında pozitif korelasyon olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır. Bu farklılığın kullanılan ölçeklerin ya da çalışmaya dahil edilen seronegatif RA hasta dağılımının farklı olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşünüldü.

Kronik inflamasyon ile etkinliğini gösteren hastalıklar çeşitli biyolojik yollarla organizmanın stresle baş etmedeki allostatik dengesini bozarak, santral sinir sisteminde de inflamatuvar değişikliklere yol açarak depresif süreci ortaya çıkarabilir.^{158,160} Sosyal faktörlerin yanı sıra RA'nın kendisi immün sistemi etkileyerek de psikiyatrik bozukluklara yol açabilir. Irwin²⁰⁵ stres, depresif belirti ve bozuklukların RA' da hastalık ciddiyetinde önemli rol oynadıklarını ileri sürmüştür. Araştırmacı stres ve depresif belirtilerin RA'deki nöroimmün disregülasyona katkıda bulunduğunu ve patolojik otoimmün cevabın progresyonunu hızlandırdığını bildirmiştir.²⁰⁵ Depresif hastalarla yapılan araştırmalar immün sistemin depresyondaki rolüne ilişkin yeni kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalarda, proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF- α) ve bağışıklık hücrelerinin etkinliklerinin göstergesi olan akut faz reaktanlarının arttığı bildirilmektedir.^{185,186} Proinflamatuvar sitokin yapımı (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi) ve sitokin reseptörleri (sIL-6R ve sIL-2R) depresif hastalarda yüksek orandadır. Ek olarak, pozitif akut faz proteinlerinde (haptoglobin, a-1-antitripsin, a-1-asitlikoprotein, CRP) artma ve negatif akut faz proteinlerinde (albumin ve transferrin) azalma da bu hastalarda dikkati çeken değişikliklerdendir.¹⁸⁷ Tayvan'da bir grup araştırmacı da RA'lı hastalarda artmış serum IL - 6 ve IL - 17 seviyeleri artriti indüklerken ve duygudurum semptomlarına, özellikle depresyon semptomlarına neden olduğunu belirtmişlerdir.²¹⁷

Çalışmamızda RA'lı hasta grupları 3 alt gruba ayrılmıştır: yeni tanı alması ya da tanıyı daha önce almasına rağmen düzenli tedavi almaması sebebiyle DMARD tedavisine yeni başlanan hastalar, DMARD yanıtızlığı nedeniyle Biyolojik ajan tedavisine yeni başlanan hastalar ve mevcut DMARD ya da Biyolojik ajan tedavisi ile hastalık aktivite skorları düşük-orta olan hastalar (DOHA) RA grubu alt gruplarına ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman DMARD kullanan RA hasta grubunun depresyon skorları DOHA ve Kontrol gruplarının skorlarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Biyolojik grubunun tüm ölçek skorları hem DOHA hem de Kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. DMARD ve Biyolojik grupları arasında tüm ölçek skorları incelendiğinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Altan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HAD depresyon skorunun gece ağrısı, şiş eklem sayısı ve hassas eklem sayısı; anksiyete skorunun Steinbrocker fonksiyonel sınıflaması, hastanın global değerlendirmesi ve duyarlı eklem sayısı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.³

DMARD ve Biyolojik grubunun ESH ve CRP gibi inflamasyon göstergeleri DOHA grubu ile karşılaştırıldığında beklendiği gibi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalık aktivite parametreleri olarak değerlendirdiğimiz HES, VAS ve DAS28 skoru DMARD ve Biyolojik grubunda DOHA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. DMARD ve Biyolojik grubu karşılaştırıldığında; Biyolojik grubunun HES, DAS28 ve ESH değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak VAS, ŞES ve CRP değerlerinde anlamlılık saptanmamıştır.

Sonra hastaların mevcut tüm verileri ile anksiyete ve depresyon ölçekleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde HES, VAS ve DAS28 skoru arasında tüm ölçek skorları ile korelasyon olduğu saptandı. Literatürde de DAS28'in öznel komponentleri olan HES ve VAS arasında ilişki olduğunu belirtmişlerdir.^{217,218} ŞES ile tüm ölçekler arasında negatif korelasyon saptandı; ancak bu anlamlı olarak değerlendirilmedi. ESH ile HAD-D; CRP ile HAD-A ve BECK-D arasında anlamlı ilişki saptandı. Literatürde yapılan çalışmalarda ESH ve CRP, kullanılan ölçeğe göre "anksiyetik" ve "depresif" olarak tanımlanan hastalarda bakılmıştır. Çalışmamızda kullandığımız ölçeklerde korelasyon analizlerinde kesme puanı kullanılmadı; çünkü kesme puanı uygulandığında elde kalan hasta sayısı istatistiksel analiz için yeterli değildi.

Ölçek skorunun ortalaması ile korelasyon bakıldı. Literatüre göre ESH ve CRP deki farklılığın bundan kaynaklanabileceğini düşünüldü.

İnflamasyonun şiddetinin de depresyon ve anksiyete skorları ile ilişki gösterdiği söylenebilir. Depresyonlu hastalarda gösterilen artmış proinflamatuvar sitokinlerin RA patogenezinde de rol alması depresyonla inflamasyon arasında girift bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Hastalığı aktif olan RA hastalarında mı depresyon geliyor yoksa eşlik eden depresyonu olan RA hastalarının mı hastalık aktiviteleri daha yüksek? sorusu hala net değerlendirilememektedir. Hastalığın aktivite durumunu değerlendirirken kullandığımız akut faz reaktanlarının majör depresyonda da yükseliyor olması, RA ve depresyon eştanıları olan hastaların aktivite skorlarını olduğundan daha yüksek bulmamıza neden oluyor olabilir. Literatürde bu yorumu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır.^{218,216} Hastalığın aktivite durumunu değerlendirmek, tedavi kararını vermek ve iyi tedavi sonuçları sağlamak için RA'da depresyon ve anksiyeteyi tanımak ve bir tedavi hedefi olarak görmek önemlidir. Literatürde de benzer yorumların bildirildiği yayınlar bulunmaktadır.²¹⁹

Matcham ve arkadaşlarının 56 RA'lı hastayı 1 yıllık süre hem hastalık aktivitesi hem de anksiyete ve depresyon açısından takip ettikleri bir çalışmada; artmış bazal depresyon ve anksiyetenin bir yıllık takipte artmış hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.²¹⁸ Depresyon ve anksiyete ile DAS28'in öznel bileşenleri olan hassas eklem sayısı ve hastanın global değerlendirmesi arasında 12 aylık takipte güçlü bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Tayvanlı araştırmacılar yaptıkları çalışmada hem kaygının hem de depresyonun, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak ağrı şiddeti ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.²¹⁷

Norveç'te yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada (NOR-DMARD çalışması) araştırmacılar RA'lı bireylerde VAS ve hassas eklem sayısı ile depresyon-anksiyete arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. ($p < 0,001$)²¹⁹ araştırmacılar RA'da bazal anksiyete ve depresyonun, 3 ve 6 aylık tedavinin ardından DAS28 remisyon hedeflerine ulaşmasının negatif prediktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızın diğer bölümünde ise DMARD ve Biyolojik grubu olarak isimlendirdiğimiz hastaları takip eden 3. ve 6. aylarda hastalık aktivitesi ve depresyon-anksiyete ölçek skorları açısından tekrar değerlendirdik. Ancak çalışmanın 3. ve 6.

Aylarında 0. aydaki hastaların tamamını değerlendiremedik. (DMARD grubu 0. Ay n=35, 3.ay n=34, 6.ay n=23; Biyolojik grubu 0. Ay n=41, 3. Ay n=39, 6. Ay n=31) DMARD ve Biyolojik gruplarındaki hastaların 6 aylık verileri ile DOHA grubunun verilerinin toplamı ile hastalık aktivitesi ile depresyon-anksiyete skorları arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. Anksiyete ve depresyon ölçekleri ile HES, VAS ve DAS28 skoru arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Ayrıca CRP değeri ile HAD-D ve BECK-D skoru arasında ve ESR ile BECK-D skoru arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Buna göre DAS28 skoru ve subjektif bileşenleri olan ağrılı eklem sayısı ve ağrı şiddeti ile hastaların anksiyete ve depresyon ölçek puanları korele görülmektedir. Ağrılı eklemi daha çok olan hastaların daha anksiyöz ve depresif olduklarını söylemek mümkündür. Yine ağrı şiddetinin artması da işlevselliğin bozulması, günlük hayatın etkilenmesi ve uyku sorunları yaratmakta ve depresyona eğilim yaratmaktadır. Öte yandan depresyonu olan hastaların ağrıyı algılama düzeyleri de (hiperaljezi) artmakta ve bu nedenle bir “ağrı-depresyon” kısır döngüsü oluşmaktadır. Bu nedenle ağrı kontrolü sağlamak hastalığı kontrol altına almada büyük önem arz etmektedir.

Bir derlemede Anti-IL-6 ile tedavi edilen hastalarda ağrı ve yorgunluğun azalıp, duygudurumun iyileştiği; ancak bunun inflamasyonun ve RA aktivitesinin baskılanmasından mı yoksa direkt IL-6 inhibisyonundan mı kaynaklandığının net olmadığı belirtilmiştir.²²⁰

Traki ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif bir kohortta bazale göre Anti- IL-6 başlandıktan 6 ay sonra yapılan değerlendirmede hastaların VAS, HES, ŞES, ESR, CRP ve HAD-A skorlarının anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir.²²¹ Araştırmacılar aynı çalışmada IL-6'nın hiperaljezi ile ilişkili olduğundan da bahsetmişlerdir.

Uguz ve arkadaşları HAQ ölçeğini kullanarak yaptıkları çalışmada Anti-TNF- α alan grubun diğer tüm tedavi gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük sıklıkta anksiyete ve depresyon semptomları gösterdiklerini bildirmişlerdir.²²²

Çalışmamızın diğer bölümünde DMARD ve Biyolojik gruplarının 6 aylık takiplerinde hastalık aktivite parametrelerinin ve anksiyete-depresyon ölçek skorlarının değişimi değerlendirildi. 6. ayın sonunda Biyolojik ajan tedavisi alan hastaların ağrılı eklem sayısı DMARD alan gruba göre anlamlı daha çok azalmaktadır.

Bazal DAS28 skoru Biyolojik grubunda DMARD grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Tedavinin 3. Ve 6. Aylarında bu anlamlılık kayboldu. Biyolojik ajan tedavisi 3. Ayın sonunda daha yüksek oranda DAS28 düşüşü sağlanmaktadır.

Bazal VAS ortalamaları arasında 2 grup arasında anlamlı farklılık yoktu. 6 aylık tedavinin sonunda Biyolojik ajan ile tedavi edilen hastaların ağrı şiddetlerinde daha fazla azalma olmaktadır.

Tedavi edilen her 2 grubun da HAD-A skorları bazale göre anlamlı olarak azalmaktadır; ancak tedavi yöntemi ile bir bağlantı göstermemektedir. Anksiyetede azalmanın tedavideki farklılıktan ziyade ağırlı eklem sayısının, ağrı şiddetinin ve inflamasyonun azalması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Biyolojik ajan ile tedavi edilen grubun 3. ve 6. Aydaki HAD-D skorları bazale göre anlamlı olarak azalmıştır; ancak DMARD grubunda bazale göre zaman içinde anlamlı bir azalma saptanmamıştır. 6. ayın sonunda Biyolojik ajan tedavisi ile hastaların depresif semptomları da anlamlı olarak azalmaktadır.

DMARD alan grubun BECK-A skoru 6. Ayın sonunda bazale göre anlamlı olarak azalmıştır; ancak Biyolojik grubunun skor ortalamalarında 6 aylık tedavi sürecinde bir değişme olmamıştır. DMARD grubundaki anksiyete skorunun bazale göre 6. Ayda anlamlı olarak azalması hastaların tedavi yöntemi ile ilişkilendirilmedi. Anksiyeteyi değerlendiren 2 ölçek arasında farklılık olduğu gözlemlendi. Bu hastalara hastalık ile daha yeni tanışan gruptur ve hastalıkla ilgili bilinmezliğin yarattığı anksiyete zaman içinde ağrı şiddetlerinin ve ağırlı eklem sayılarının da azalması ile azalmaktadır şeklinde yorumlandı.

Biyolojik ajan ile tedavi edilen hastaların BECK-D skorlarının ortalaması 3.ve 6. Aylarda bazale göre anlamlı olarak azalmaktadır; ancak DMARD grubunda anlamlı bir azalma gözlenmemiştir. Biyolojik ajan ile tedavi edilen grubun depresyon skorları 6. ayın sonunda bazale göre anlamlı olarak azalmaktadır. Çalışmada kullanılan her 2 depresyon ölçeği de Biyolojik ajan tedavisi alan grubun skorlarının bazale göre anlamlı olarak azaldığını göstermiştir.

Çalışmamız göstermiştir ki Biyolojik ajan tedavisi alan hastaların 6 aylık takip sonucunda hastalık aktiviteleri bazale göre daha çok azalmaktadır; ancak bu azalma hastalık aktivite skoruna (DAS28) ait öznel bileşenlerde (ağrı şiddeti ve hassas eklem sayısı) istatistiksel anlamlılık arz etmektedir. Biyolojik ajan ile tedavi edilen grupta

hastalık aktivitesindeki azalmaya paralel olarak hastaların depresyon skorlarında da bazale göre anlamlı azalmalar gözlenmiştir, aynı durum anksiyete skorlarında görülmemiştir. Literatürde biyolojik ajanlarla benzer sonuçlar alınan çalışmalar vardır; ancak konunun aydınlatılması için daha uzun süreli hasta takiplerine ve her bir biyolojik ajan için ayrı değerlendirmeye ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda RA'lı popülasyonda depresyon ve anksiyete oranlarını sağlıklı popülasyona göre artmış olarak saptadık. Hastalığı pek çok açıdan etkileyen bu duygudurum bozukluklarının klinik takipte tanınması, takip ve tedavisi önerilmektedir.

2. Hastaların sosyodemografik verileri incelendiğinde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, komorbid hastalığının varlığı ve sigara içimi ile anksiyete-depresyon skorları arasında korelasyon saptamadık. Literatürde bu verilerle ilgili değişken bilgiler mevcuttur. RA tanısı olan hastaların depresyon ve anksiyete açısından risk altında olup her hasta kendi öznelinde değerlendirilmelidir. Buna karşın eğitim düzeyi ile anksiyete-depresyon ölçek puanları arasında negatif korelasyon saptadık. Eğitim düzeyi düşük olan hastaların bu açıdan değerlendirilmesi faydalı olabilir.

3. Hastalık aktivite skorları birbirinden farklı olan gruplar değerlendirildiğinde şiddetli hastalık aktivitesine sahip olan grupların (DMARD ve Biyolojik) anksiyete-depresyon skor ortalamalarının DOHA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. İnflamasyonun, hastalık aktivitesinin tedavi ile azaltılması ile depresyon ve anksiyete riskinin de azalacağı söylenebilir.

4. Çalışmamızda DMARD ve Biyolojik grubunun ESH ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerinin DOHA grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Ayrıca DMARD ve Biyolojik grubunun HES, VAS ve DAS28 ortalamalarının DOHA grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. HES, VAS ve DAS28 skorlarının tüm depresyon-anksiyete ölçekleri ile korelasyon gösterdiği saptandı. Ağrı şiddeti ve ağrılı eklem sayısı fazla olan RA'lı bireyler depresyon ve anksiyete açısından daha risklidir ve ağrının kontrolü temel tedavi noktalarından olmalıdır. Depresyon gelişmesi hiperaljezi nedeniyle şişkin DAS28 skorlarına neden oluyor olabilir.

5. DMARD ve Biyolojik ajan alan gruplar üçer aylık ara ile 6 ay takip edildi. Buna göre Biyolojik başlanan grubun başlangıçtaki ağrılı eklem sayıları DMARD grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Tedavinin 6. Ayın sonunda bu anlamlılık kayboldu. Her iki grubun da başlangıç VAS skorları oldukça yüksekti ancak aralarında anlamlı bir farklılık yoktu. 6 ayın sonunda Biyolojik grubunun VAS ortalamaları

DMARD grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. Biyolojik ajanların ağrıyı azaltıcı-kesici etkinlikleri 6 aylık takipte DMARD'lara göre daha fazladır.

6. Biyolojik ajan ile tedavi edilen grupta hastalık aktivitesindeki azalma ile birlikte hastaların depresyon skorlarında da bazale göre anlamlı azalmalar gözlenmiştir. Biyolojiklerin yarattığı bu fark doğrudan hastalık aktivitesini azaltmadaki üstünlüklerinden mi kaynaklanıyor yoksa sitokin inhibisyonu ile santral sinir sistemi üzerine etki ederek doğrudan depresyonu mu tedavi ediyor sorusu aydınlatılmayı beklemektedir. Ancak her ne patogenetik yol ile olursa olsun RA hastalık aktivitesinin biyolojik ilaçlar gibi tedavi ajanları ile güçlü bir şekilde kontrol altına alınması ile hastaların anksiyete ve depresyon durumu da olumlu sonuç vermiştir.

7. Biyolojik ajanların herbiri ile yapılacak fazla hasta sayılı çalışmalara konunun aydınlatılması için ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Ucar, M.** The relationship between rheumatoid arthritis and depression. *Dicle Med. J. / Dicle Tip Derg.* 41, 548–551 (2015).
2. **Barlow, J. H., Cullen, L. A. & Rowe, I. F.** Comparison of knowledge and psychological well-being between patients with a short disease duration (≤ 1 year) and patients with more established rheumatoid arthritis (≥ 10 years duration). *Patient Educ. Couns.* (1999). doi:10.1016/S0738-3991(98)00144-X
3. **Altan, L. & Yurtkuran, M.** Romatoid artritli hastalarda anksiyete ve depresyon. (2015).
4. **Söderlin, M. K., Hakala, M. & Nieminen, P.** Anxiety and depression in a community-based rheumatoid arthritis population. *Scand. J. Rheumatol.* (2000).
5. **Matcham, F., Rayner, L., Steer, S. & Hotopf, M.** The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. (United Kingdom)* 52, 2136–2148 (2013).
6. **Kim, H. A., Jeon, J. Y., Koh, B. R., Park, S. B. & Suh, C. H.** Salivary cortisol levels, but not salivary α -amylase levels, are elevated in patients with rheumatoid arthritis irrespective of depression. *Int. J. Rheum. Dis.* (2016). doi:10.1111/1756-185X.12224
7. **Stebbing, S., Herbison, P., Doyle, T. C. H., Treharne, G. J. & Highton, J.** A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology* (2010). doi:10.1093/rheumatology/kep367
8. **El-Miedany, Y. M. & El Rasheed, A. H.** Is anxiety a more common disorder than depression in rheumatoid arthritis? *Jt. Bone Spine* (2002). doi:10.1016/S1297-319X(02)00368-8
9. **Zautra, A. J. & Smith, B. W.** Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Psychosom. Med.* (2001). doi:10.1097/00006842-200107000-00022
10. **Symmons, D. P. M.** Epidemiology of rheumatoid arthritis: Determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* (2002). doi:10.1053/berh.2002.0257
11. **Lipsky, PE; Braunwald, E; Fauci, AS; Kasper, DL; Hauser, SL; Longo, DL; Jameson, J.** *Harrison's Principles of Internal Medicine.* (McGraw-Hill, 2004).

12. **Ruddy, S; Harris, ED; Sledge, C.** *Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis.* (WB Saunders, 2001).
13. **Büyükoztürk, K; Atamer, T; Dilmener, M; Erzenin, F; Kaysı, A; Ökten, A.** *İç hastalıkları.* (2007).
14. **Crowson, C. S. et al.** The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* (2011). doi:10.1002/art.30155
15. **Alkaabi, J. K., Ho, M., Levison, R., Pullar, T. & Belch, J. J. F.** Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology* (2003). doi:10.1093/rheumatology/keg083
16. **Zvaifler, N.** *Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.* (1993).
17. **Hemminki, K., Li, X., Sundquist, J. & Sundquist, K.** Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum.* (2009). doi:10.1002/art.24328
18. **Nepom, GT; Nepom, B.** *Genetics of major histocompatibility complex in Rheumatoid Arthritis.* (1998).
19. **de Vries, N; Tijssen, H; van Riel, PL; van de Putte, L.** Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheumatol.* (2002).
20. **Remmers, E. F. et al.** STAT4 and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus . *N. Engl. J. Med.* (2007). doi:10.1056/nejmoa073003
21. **McInnes, I. B. & Schett, G.** Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology* (2007). doi:10.1038/nri2094
22. **Liao, K. P., Alfredsson, L. & Karlson, E. W.** Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* (2009). doi:10.1097/BOR.0b013e32832a2e16
23. **Saag, K. G. et al.** Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann. Rheum. Dis.* (1997). doi:10.1136/ard.56.8.463
24. **Wolfe, F.** The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* (2000).
25. **Makrygiannakis, D. et al.** Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann. Rheum. Dis.* (2008). doi:10.1136/ard.2007.075192

26. **Karlson, E. W., Mandl, L. A., Hankinson, S. E. & Grodstein, F.** Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the nurses' health study. *Arthritis and Rheumatism* (2004). doi:10.1002/art.20621
27. **Jawaheer, D., Lum, R. F., Gregersen, P. K. & Criswell, L. A.** Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2006). doi:10.1002/art.22120
28. **Wegner, N. et al.** Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews* (2010). doi:10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x
29. **Deighton, C. M., Gray, J., Bint, A. J. & Walker, D. J.** Specificity of the proteus antibody response in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* (1992). doi:10.1136/ard.51.11.1206
30. **Schaefferbeke, T.** Systematic detection of mycoplasmas by culture and polymerase chain reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. *Rheumatology* (1997). doi:10.1093/rheumatology/36.3.310
31. **Horowitz, S., Evinson, B., Borer, A. & Horowitz, J.** Mycoplasma fermentans in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *J. Rheumatol.* (2000).
32. **Hoffman, R. W. et al.** Mycoplasma infection and rheumatoid arthritis. Analysis of their relationship using immunoblotting and an ultrasensitive polymerase chain reaction detection method. *Arthritis Rheum.* (2007). doi:10.1002/art.1780400705
33. **Mikuls, T. R.** Help stop tooth decay...and prevent RA? *Journal of Rheumatology* (2010). doi:10.3899/jrheum.100173
34. **Mercado, F. B., Marshall, R. I., Klestov, A. C. & Bartold, P. M.** Relationship Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *J. Periodontol.* (2005). doi:10.1902/jop.2001.72.6.779
35. **E.D., R., R.A., G., L.J., K. & G., W.** Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* (2004). doi:10.1007/s10753-004-6641-z
36. **Marotte, H. et al.** The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann. Rheum. Dis.* (2006). doi:10.1136/ard.2005.036913
37. **Mercado, F. B., Marshall, R. I. & Bartold, P. M.** Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease: A review. *Journal of Clinical Periodontology* (2003). doi:10.1034/j.1600-051X.2003.00371.x
38. **De Pablo, P., Dietrich, T. & McAlindon, T. E.** Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J. Rheumatol.* (2008).

39. **Mikuls, T. R. et al.** Antibody responses to Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int. Immunopharmacol.* (2009). doi:10.1016/j.intimp.2008.09.008
40. **Ford, D. K., Roza, D. M. D., Schulzer, M., Reid, G. D. & Denegri, J. F.** Persistent synovial lymphocyte responses to cytomegalovirus antigen in some patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (1987). doi:10.1002/art.1780300614
41. **Sato, K. et al.** Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. Clinical and immunopathologic features. *Arthritis Rheum.* (1991). doi:10.1002/art.1780340612
42. **Eguchi, K. et al.** High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (1996). doi:10.1002/art.1780390314
43. **Rawson, A. J., Lee Hollander, J., Quismorio, F. P. & Abelson, N. M.** Experimental Arthritis In Man And Rabbit Dependent Upon Serum Anti- Immunoglobulin Factors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (1969). doi:10.1111/j.1749-6632.1969.tb43107.x
44. **Aho, K., Heliovaara, M., Maatela, J., Tuomi, T. & Palosuo, T.** Rheumatoid factors antedating clinical rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* (1991).
45. **Rantapää-Dahlqvist, S. et al.** Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* (2003). doi:10.1002/art.11223
46. **Nielen, M. M. J. et al.** Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis: A Study of Serial Measurements in Blood Donors. *Arthritis Rheum.* (2004). doi:10.1002/art.20018
47. **Berglin, E. et al.** A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* (2004). doi:10.1186/ar1187)ht
48. **Nielsen, S. F., Bojesen, S. E., Schnohr, P. & Nordestgaard, B. G.** Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *BMJ* (2012). doi:10.1136/bmj.e5244
49. **Kokkonen, H. et al.** Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2010). doi:10.1002/art.27186
50. **Rantapää-Dahlqvist, S.** What happens before the onset of rheumatoid arthritis? *Current Opinion in Rheumatology* (2009). doi:10.1097/BOR.0b013e32832a2e44

51. **Pedersen, M. *et al.*** Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res. Ther.* (2006). doi:10.1186/ar2022
52. **Crowson, C. S., Matteson, E. L., Davis, J. M. & Gabriel, S. E.** Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* (2013). doi:10.1002/acr.21660
53. **Sengul, C. & Akkaya, N.** Rheumatic Diseases and Depression. *Psikiyatr. Guncel Yaklasimlar - Curr. Approaches Psychiatry* 6, 1 (2014).
54. **Lee, Y. C. *et al.*** Post-Traumatic Stress Disorder and Risk for Incident Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* (2016). doi:10.1002/acr.22683
55. **Schmitt, J. *et al.*** Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2016). doi:10.1016/j.jaci.2015.06.029
56. **Lundström, E., Källberg, H., Alfredsson, L., Klareskog, L. & Padyukov, L.** Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: All alleles are important. *Arthritis Rheum.* (2009). doi:10.1002/art.24572
57. **Bottini, N. & Firestein, G. S.** Epigenetics in rheumatoid arthritis: A primer for rheumatologists. *Curr. Rheumatol. Rep.* (2013). doi:10.1007/s11926-013-0372-9
58. **De Hair, M. J. H. *et al.*** Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: Implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* (2014). doi:10.1002/art.38273
59. **Liu, Y. *et al.*** Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat. Biotechnol.* (2013). doi:10.1038/nbt.2487
60. **Whitaker, J. W. *et al.*** An imprinted rheumatoid arthritis methylome signature reflects pathogenic phenotype. in *Specific Gene Expression and Epigenetics: The Interplay Between the Genome and its Environment* (2014). doi:10.1201/b16680
61. **Nakano, K., Boyle, D. L. & Firestein, G. S.** Regulation of DNA Methylation in Rheumatoid Arthritis Synoviocytes. *J. Immunol.* (2013). doi:10.4049/jimmunol.1202572
62. **Filková, M., Jüngel, A., Gay, R. E. & Gay, S.** MicroRNAs in rheumatoid arthritis: Potential role in diagnosis and therapy. *BioDrugs* (2012). doi:10.2165/11631480-000000000-00000
63. **Liu, L., Xu, N. & Wang, L.** Moderating role of self-efficacy on the associations of social support with depressive and anxiety symptoms in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 13, 2141–2150 (2017).

64. **MacDonald, K. P. A., Nishioka, Y., Lipsky, P. E. & Thomas, R.** Functional CD40 ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* (1997). doi:10.1172/JCI119781
65. **Rissoan, M. C. et al.** The functional CD40 antigen of fibroblasts may contribute to the proliferation of rheumatoid synovium. *Clin. Exp. Immunol.* (1996). doi:10.1046/j.1365-2249.1996.d01-858.x
66. **Firestein, G. S.** Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis: Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis and Rheumatism* (1996). doi:10.1002/art.1780391103
67. **Firestein, G. S., Echeverri, F., Yeo, M., Zvaifler, N. J. & Green, D. R.** Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2002). doi:10.1073/pnas.94.20.10895
68. **Grinnell, S., Yoshida, K. & Jasin, H. E.** Responses of lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis to IgG modified by oxygen radicals or peroxynitrite. *Arthritis Rheum.* (2005). doi:10.1002/art.20760
69. **Uesugi, M., Hayashi, T. & Jasin, H. E.** Covalent cross-linking of immune complexes by oxygen radicals and nitrite. *J. Immunol.* (1998).
70. **Cush, J. J. et al.** Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (1995). doi:10.1002/art.1780380115
71. **Moura, R. A. et al.** Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology* (2011). doi:10.1093/rheumatology/keq338
72. **Jasin, H. E.** Autoantibody specificities of immune complexes sequestered in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* (1985). doi:10.1002/art.1780280302
73. **Jasin, H. E. & Taurog, J. O.** Mechanisms of disruption of the articular cartilage surface in inflammation: Neutrophil elastase increases availability of collagen type II epitopes for binding with antibody on the surface of articular cartilage. *J. Clin. Invest.* (1991). doi:10.1172/JCI115164
74. **Mathsson, L., Lampa, J., Mullazehi, M. & Rönnelid, J.** Immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluid induce FcγRIIa dependent and rheumatoid factor correlated production of tumour necrosis factor-α by peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Res. Ther.* (2006). doi:10.1186/ar1926
75. **Brennan, F. M., Maini, R. N. & Feldmann, M.** TNF alpha--a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br. J. Rheumatol.* (1992).
76. **Valencia, X. et al.** TNF downmodulates the function of human CD4 + CD25 hi T-regulatory cells. *Blood* (2006). doi:10.1182/blood-2005-11-4567

77. **Dinarelo, C. A.** Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* (2011). doi:10.1182/blood-2010-07-273417
78. **Dai, S. M., Matsuno, H., Nakamura, H., Nishioka, K. & Yudoh, K.** Interleukin-18 Enhances Monocyte Tumor Necrosis Factor α and Interleukin-1 β Production Induced by Direct Contact with T Lymphocytes: Implications in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* (2004). doi:10.1002/art.20064
79. **Joosten, L. A. B. et al.** Association of interleukin-18 expression with enhanced levels of both interleukin-1 β and tumor necrosis factor α in knee synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2003). doi:10.1002/art.10814
80. **Roberts, A. B. & Sporn, M. B.** Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor- β (TGF- β). *Growth Factors* (1993). doi:10.3109/08977199309029129
81. **O'Shea, J. J. et al.** The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu. Rev. Med.* (2015). doi:10.1146/annurev-med-051113-024537
82. **Lee, David M; Weinbatt, M.** Rheumatoid arthritis Rheumatoid arthritis. *Lancet* (2001).
83. **Fleming, A., Crown, J. M. & Corbett, M.** Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann. Rheum. Dis.* (1976). doi:10.1136/ard.35.4.357
84. **Jacoby, R. K., Jayson, M. I. V & Cosh, J. A.** Onset, Early Stages, and Prognosis of Rheumatoid Arthritis: A Clinical Study of 100 Patients with II-year Follow-up. *Br. Med. J.* (1973). doi:10.1136/bmj.2.5858.96
85. **Lineker, S., Badley, E., Charles, C., Hart, L. & Streiner, D.** Defining morning stiffness in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* (1999).
86. **Maksymowych, W. P. et al.** HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* (2002).
87. **Katz, SJ; Russell, A.** Palindromic rheumatism: a pre-rheumatoid arthritis state? *Journal Rheumatol.* (2012).
88. **Lehtinen, J. T. et al.** Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: A 15 year endpoint study. *J. Rheumatol.* (1999).
89. **Turesson, C., O'Fallon, W. M., Crowson, C. S., Gabriel, S. E. & Matteson, E. L.** Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann. Rheum. Dis.* (2003).

90. **Myasoedova, E., Crowson, C. S., Turesson, C., Gabriel, S. E. & Matteson, E. L.** Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in olmsted county, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: A population-based study. *J. Rheumatol.* (2011). doi:10.3899/jrheum.101133
91. **Turesson, C. et al.** Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2006). doi:10.1002/art.22057
92. **Turesson, C. et al.** The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* (2005). doi:10.1186/ar1837
93. **Turesson, C. et al.** Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* (2007). doi:10.1136/ard.2006.054445
94. **Turesson, C., O'Fallon, W. M., Crowson, C. S., Gabriel, S. E. & Matteson, E. L.** Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* (2002).
95. **Gabriel, S. E. et al.** Survival in rheumatoid arthritis: A population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* (2003). doi:10.1002/art.10705
96. **Rathbun, A. M., Reed, G. W. & Harrold, L. R.** The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: A systematic review. *Rheumatol. (United Kingdom)* 52, 1785–1794 (2013).
97. **Deal, C.** Bone loss in rheumatoid arthritis: Systemic, periarticular, and focal. *Curr. Rheumatol. Rep.* (2012). doi:10.1007/s11926-012-0253-7
98. **Kanis, J. A., Johnell, O., Oden, A., Johansson, H. & McCloskey, E.** FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos. Int.* (2008). doi:10.1007/s00198-007-0543-5
99. **Sayah, A. & English, J. C.** Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2005). doi:10.1016/j.jaad.2004.07.023
100. **Öien, R. F., Håkansson, A. & Hansen, B. U.** Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis - A prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. *Rheumatology* (2001). doi:10.1093/rheumatology/40.7.816
101. **Balbir-Gurman, A., Yigla, M., Nahir, A. M. & Braun-Moscovici, Y.** Rheumatoid Pleural Effusion. *Semin. Arthritis Rheum.* (2006). doi:10.1016/j.semarthrit.2006.03.002
102. **Kelly, C. A.** Rheumatoid arthritis: classical rheumatoid lung disease. *Baillieres. Clin. Rheumatol.* (1993). doi:10.1016/S0950-3579(05)80265-1

103. **Basoglu, A., Celik, B. & Yetim, T. D.** Massive Spontaneous Hemopneumothorax Complicating Rheumatoid Lung Disease. *Ann. Thorac. Surg.* (2007). doi:10.1016/j.athoracsur.2006.09.052
104. **Tanoue, L.** Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med.* 19(4):667 (1998).
105. **Lee, H. K. et al.** Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* (2005). doi:10.1378/chest.127.6.2019
106. **Yoshinouchi, T. et al.** Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* (2005). doi:10.1007/s00296-004-0527-0
107. **Gabriel, S. E.** Heart disease and rheumatoid arthritis: Understanding the risks. *Annals of the Rheumatic Diseases* (2010). doi:10.1136/ard.2009.119404
108. **Lindhardsen, J. et al.** Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ* (2012). doi:10.1136/bmj.e1257
109. **Sigal, L. H. & Friedman, H. D.** Rheumatoid pancarditis in a patient with well controlled rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* (1989).
110. **Turesson, C., McClelland, R. L., Christianson, T. J. H. & Matteson, E. L.** Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* (2007). doi:10.1136/ard.2006.052506
111. **Kitas, G., Banks, M. J. & Bacon, P. A.** Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin. Med. (Northfield, Ill.)*. (2001). doi:10.7861/clinmedicine.1-1-18
112. **Ahern, M; Lever, JV; Cosh, J.** Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 42(4):389, (1983).
113. **Chatzis, A. et al.** Unusual Cause of a Stroke in a Patient with Seronegative Rheumatoid Arthritis. *Vascular* (1999). doi:10.1177/096721099900700617
114. **Mounet, FS; Soula, P; Concina, P; Cerene, A.** A rare case of embolizing cardiac tumor: rheumatoid nodule of the mitral valve. *J Hear. Valve Dis* 6(1):77, (1997).
115. **Kang, H. & Baron, M.** Embolic Complications of a Mitral Valve Rheumatoid Nodule. *J. Rheumatol.* (2004).
116. **Del Rincón, I., Haas, R. W., Pogolian, S. & Escalante, A.** Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* (2005). doi:10.1136/ard.2003.018671

117. **Liang, K. P. et al.** Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum.* (2006). doi:10.1002/art.21628
118. **Bacani, A. K., Gabriel, S. E., Crowson, C. S., Heit, J. A. & Matteson, E. L.** Noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis: Increase in venous thromboembolic events? *Arthritis Rheum.* (2012). doi:10.1002/art.33322
119. **Holmqvist, M. E. et al.** Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* (2012). doi:10.1001/2012.jama.11741
120. **Karie, S. et al.** Kidney disease in RA patients: Prevalence and implication on RA-related drugs management: The MATRIX study. *Rheumatology* (2008). doi:10.1093/rheumatology/kem370
121. **Helin, H. J., Korpela, M. M., Mustonen, J. T. & Pasternack, A. I.** Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (1995). doi:10.1002/art.1780380213
122. **Nakano, M. et al.** Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Nephrol.* (1998).
123. **Stokes, M. B. et al.** Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha; therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2005). doi:10.1093/ndt/gfh832
124. **Gertz, M. A. & Kyle, R. A.** Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. *Med. (United States)* (1991). doi:10.1097/00005792-199107000-00002
125. **Berglund, K., Keller, C. & Thysell, H.** Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.* (1987). doi:10.1136/ard.46.10.757
126. **Panush, R. S., Franco, A. E. & Schur, P. H.** Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Ann. Intern. Med.* (1971). doi:10.7326/0003-4819-75-2-199
127. **Farr, M. et al.** Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann. Rheum. Dis.* (1983). doi:10.1136/ard.42.5.545
128. **Vidal, F; Fontova, R; Richart, C.** Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. *Ann Intern Med.* 139(3):W, (2003).
129. **Whiting, P. F. et al.** Systematic review: Accuracy of anti-citrullinated peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* (2010). doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00010

130. **Nishimura, K. et al.** Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.* (2007).
131. **Finckh, A. & Liang, M. H.** Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis: Bayes clears the haze. *Annals of Internal Medicine* (2007). doi:10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00011
132. **Lee, D. M. & Schur, P. H.** Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* (2003). doi:10.1136/ard.62.9.870
133. **İliçin, G; Biberoglu, K; Süleymanlar, G; Ünal, S.** *İç Hastalıkları.* (2012).
134. **Koh, J. H. et al.** Radiographic structural damage is worse in the dominant than the non-dominant hand in individuals with early rheumatoid arthritis. *PLoS One* (2015). doi:10.1371/journal.pone.0135409
135. **McQueen, F. M.** The use of MRI in early RA. *Rheumatology* (2008). doi:10.1093/rheumatology/ken332
136. **McQueen, F. M. et al.** Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (2003). doi:10.1002/art.11162
137. **Szkudlarek, M. et al.** Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* (2004). doi:10.1002/art.20333
138. **Aletaha, D; Neogi, T; Silman, AJ; Funovits, J; Felson, DT; Bingham, CO 3rd; Birnbaum, NS; Burmester, GR; Bykerk, VP; Cohen, MD; Combe, B; Costenbader, KH; Dougados, M; Emery, P; Ferraccioli, G; Hazes, JM; Hobbs, K; Huizinga, TW; Kavanaugh, A; Kay, J; Kvie, G.** 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 62(9):2569, (2010).
139. **Pincus, T. & Callahan, L. F.** How many types of patients meet classification criteria for rheumatoid arthritis? *Journal of Rheumatology* (1994).
140. **Arnett, F. C. et al.** The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* (1988). doi:10.1002/art.1780310302
141. **O'Dell J.R.:** Romatoid Artrit Goldman, L; Ausiello, D; Ünal, S. *Goldman-Cecil Textbook of medicine.* (Elsevier and Saunders, 2011).

142. **Schneider, M; Blumenroth, M; Fischer-Betz, R.** The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol* 9(2):56–61, (2011).
143. **Gavrila, BI; Ciofu, C; Stoica, V.** Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? *J Med Life* 9:144-148, (2016).
144. **Rintelen, B. et al.** Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand. J. Rheumatol.* (2009). doi:10.1080/03009740902932835
145. **Anderson, JJ; Wells, G; Verhoeven, AC; Felson, D.** Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 43, 22–29 (2000).
146. **Hochberg, MC; Silman, AJ; Smolen, JS; Weinblatt, ME; Veismann, M.** *Rheumatology*. (Rotatıp Kitabevi, 2011).
147. **Smolen, J. S. et al.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum* (2014). doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
148. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5.* American Psychiatric Association. *DSM* (2014). doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
149. **Groves, MS; Muskin, P.** *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine and Consultation-Liaison Psychiatry.* (American Psychiatric Publishing, 2019).
150. **Schindler, B. A.** Stress, affective disorders, and immune function. *Med. Clin. North Am.* (1985). doi:10.1016/S0025-7125(16)31034-3
151. **L Osterberg, T. B.** Adherence to Medication — NEJM. *Nejm* (2005).
152. **Serper, M. et al.** Medication misuse, nonadherence, and clinical outcomes among liver transplant recipients. *Liver Transpl.* (2015). doi:10.1002/lt.24023
153. **Krantz, D. S. et al.** Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Psychosom. Med.* (1991). doi:10.1097/00006842-199101000-00001
154. **Gouin, J. P., Hantsoo, L. & Kiecolt-Glaser, J. K.** Immune dysregulation and chronic stress among older adults: A review. *NeuroImmunoModulation* (2008). doi:10.1159/000156468
155. **Blume, J., Douglas, S. D. & Evans, D. L.** Immune suppression and immune activation in depression. *Brain, Behavior, and Immunity* (2011). doi:10.1016/j.bbi.2010.10.008

156. **Patten, S. B.** Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *J. Affect. Disord.* (2001). doi:10.1016/S0165-0327(00)00186-5
157. **Smit, F., Beekman, A., Cuijpers, P., De Graaf, R. & Vollebergh, W.** Selecting key variables for depression prevention: Results from a population-based prospective epidemiological study. *J. Affect. Disord.* (2004). doi:10.1016/j.jad.2003.08.007
158. **Goldberg, D.** The detection and treatment of depression in the physically ill. *World Psychiatry* (2010). doi:10.1002/j.2051-5545.2010.tb00256.x
159. **Dworkin, S; von Korff, M; LeResche, L.** Multiple pains, psychiatric and psychosocial disturbance: an epidemiologic association. *Arch Gen Psychiatry* 47, 1025–1037 (1990).
160. **Rittner, H. L., Brack, A. & Stein, C.** Pro-algesic versus analgesic actions of immune cells. *Current Opinion in Anaesthesiology* (2003). doi:10.1097/00001503-200310000-00014
161. **Çakır, S.** Genel tıpta depresyon. *Klin. Gelişim Psikiyat.* 22, 61–64 (2009).
162. **Nicholson, A., Kuper, H. & Hemingway, H.** Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur. Heart J.* (2006). doi:10.1093/eurheartj/ehl338
163. **Boztaş, HM; Arısoy, Ö.** Tıbbi hastalıklarda depresyon: tanısal sorunlar. *Psikiyat. Güncel Yaklaşımlar* 2, 318–332 (2010).
164. **Sertöz, ÖÖ; Mete, H.** Bedensel hastalıklarda depresyon. *Klin. Psikiyat. Derg.* 7(ek 2), 63–69 (2004).
165. **Egede, L. E.** Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen. Hosp. Psychiatry* (2007). doi:10.1016/j.genhosppsy.2007.06.002
166. **Oğuzhanoğlu, N.** Tıbbi durumlar ve depresyon. *Duygudurum Dizgisi* 3, 116–125 (2001).
167. **Mann, J. J.** A current perspective of suicide and attempted suicide. *Annals of Internal Medicine* (2002). doi:10.7326/0003-4819-136-4-200202190-00010
168. **Öykeçin, DG; Şahin, E.** Ayaktan takibi yapılan psikiyatrik hastalarda intihar düşünce ve davranışları. *Nobel Med. J.* 9, 61–66 (2013).
169. **Rossau, C. D. & Mortensen, P. B.** Risk factors for suicide in patients with schizophrenia: Nested case- control study. *Br. J. Psychiatry* (1997).

170. **Rouchell, AM; Pounds, R; Tierney, J.** *Depression. In Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry.* (American Psychiatric Publishing, 2002).
171. **Merskey, H.** The Taxonomy of Pain. *Med. Clin. North Am.* (2007). doi:10.1016/j.mcna.2006.10.009
172. **Gonzales, VA; Martelli, MF; Baker, J.** Psychological assessment of persons with chronic pain. *NeuroRehabilitation* 14, 69–83 (2000).
173. **Bair, M. J., Robinson, R. L., Katon, W. & Kroenke, K.** Depression and Pain Comorbidity. *Arch. Intern. Med.* (2003). doi:10.1001/archinte.163.20.2433
174. **Greist, J. H., Greden, J. F., Jefferson, J. W. & Trivedi, M. H.** Depression and pain. *Journal of Clinical Psychiatry* (2008). doi:10.4088/JCP.v69n1217
175. **Tütüncü, R; Günay, H.** Kronik ağrı, psikolojik etmenler ve depresyon. *Dicle Tıp Derg.* 38, 258–263 (2011).
176. **Waheed, A., Hameed, K., Khan, A. M., Syed, J. A. & Mirza, A. I.** The burden of anxiety and depression among patients with chronic rheumatologic disorders at a tertiary care hospital clinic in Karachi, Pakistan. *J. Pak. Med. Assoc.* (2006).
177. **Hansen-Grant, S; Pariante, CM; Kalin, NH, Miller, A.** Textbook of psychopharmacology. in 171–5 (American Psychiatric Press, Inc, 1998).
178. **SEIDEL, A. et al.** Cytokine Production and Serum Proteins in Depression. *Scand. J. Immunol.* (1995). doi:10.1111/j.1365-3083.1995.tb03604.x
179. **Stein, M., Miller, A. H. & Trestman, R. L.** Depression, the immune system, and health and illness: Findings in search of meaning. *Arch. Gen. Psychiatry* (1991). doi:10.1001/archpsyc.1991.01810260079012
180. **Glaser, R. et al.** Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom. Med.* (1992). doi:10.1097/00006842-199201000-00005
181. **Lanquillon, S., Krieg, J. C., Bening-Abu-Shach, U. & Vedder, H.** Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* (2000). doi:10.1016/S0893-133X(99)00134-7
182. **Seidel, A. et al.** Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatr. Scand.* (1996). doi:10.1111/j.1600-0447.1996.tb09849.x
183. **LeMay, L. G., Vander, A. J. & Kluger, M. J.** The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats. *Physiol. Behav.* (1990). doi:10.1016/0031-9384(90)90024-X

184. **Zhou, D., Kusnecov, A. W., Shurin, M. R., Depaoli, M. & Rabin, B. S.** Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: Relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology* (1993). doi:10.1210/endo.133.6.8243274
185. **Maes, M.** A Review on the Acute Phase Response in Major Depression. *Reviews in the Neurosciences* (1993). doi:10.1515/REVNEURO.1993.4.4.407
186. **Sluzewska, A. et al.** Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Res.* (1996). doi:10.1016/S0165-1781(96)02783-7
187. **Maes, M. et al.** Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *J. Affect. Disord.* (1995). doi:10.1016/0165-0327(95)00028-L
188. **Kent, S., Bluthé, R. M., Kelley, K. W. & Dantzer, R.** Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends Pharmacol. Sci.* (1992). doi:10.1016/0165-6147(92)90012-U
189. **Gleason, O. C. & Yates, W. R.** Five cases of interferon-alpha-induced depression treated with antidepressant therapy. *Psychosomatics* (1999). doi:10.1016/S0033-3182(99)71190-4
190. **Dunn, A. J. & Wang, J.** Cytokine effects on CNS biogenic amines. *NeuroImmunoModulation* (1995). doi:10.1159/000097211
191. **Besedovsky, HO, Rey, A.** Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr. Rev.* 17(1), 64–102 (1996).
192. **Hori, T., Katafuchi, T., Take, S., Shimizu, N. & Nijima, A.** The autonomic nervous system as a communication channel between the brain and the immune system. *NeuroImmunoModulation* (1995). doi:10.1159/000097198
193. **Munn, D. H. et al.** Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science* (80). (1998). doi:10.1126/science.281.5380.1191
194. **M., M., E., B., H.Y., M., S., S. & E., S.** Interleukin-1 β : A putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *Am. J. Psychiatry* (1993).
195. **Mittwoch-Jaffe, T., Shalit, F., Srendi, B. & Yehuda, S.** Modification of cytokine secretion following mild emotional stimuli. *Neuroreport* (1995). doi:10.1097/00001756-199503270-00021
196. **Kiecolt-Glaser, J. K., Marucha, P. T., Mercado, A. M., Malarkey, W. B. & Glaser, R.** Slowing of wound healing by psychological stress. *Lancet* (1995). doi:10.1016/S0140-6736(95)92899-5

197. **Janssen, D. G. A., Caniato, R. N., Verster, J. C. & Baune, B. T.** A psychoneuroimmunological review on cytokines involved in antidepressant treatment response. *Human Psychopharmacology* (2010). doi:10.1002/hup.1103
198. **Hannestad, J., Dellagioia, N. & Bloch, M.** The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* (2011). doi:10.1038/npp.2011.132
199. **O'Dell, J.** Rheumatoid arthritis: the clinical Picture. in *Arthritis and Allied Conditions* (ed. Koopman, W.) 1157–1186 (Lippincott Williams & Wilkins, 2011).
200. **Peck, JR; Smith, TW; Ward, J.** Disability and depression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 32, 1100–1106 (1989).
201. **Hawley, D. J. & Wolfe, F.** Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study of 400 patients. *J. Rheumatol.* (1988).
202. **Zautra, A. J., Burleson, M. H., Matt, K. S., Roth, S. & Burrows, L.** Interpersonal Stress, Depression, and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Patients. *Heal. Psychol.* (1994). doi:10.1037/0278-6133.13.2.139
203. **Barlow, J. H., Cullen, L. A. & Rowe, I. F.** Educational preferences, psychological well-being and self-efficacy among people with rheumatoid arthritis. *Patient Educ. Couns.* (2002). doi:10.1016/S0738-3991(01)00146-X
204. **Newman, S. P., Fitzpatrick, R., Lamb, R. & Shipley, M.** The origins of depressed mood in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* (1989).
205. **Irwin, M.** Psychoneuroimmunology of depression: clinical Implications. *Brain Behav Immun* 16, 1–16 (2002).
206. **Chrousos, G. P.** The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. *N. Engl. J. Med.* (2002). doi:10.1056/nejm199505183322008
207. **Eren, I, Sahin, M, Tunc, SE, Cure, E, C. I.** Psychiatric symptoms and quality of life in patients with Behçet's disease. *Neurol Psychiatr Brain Res* 13, 169–74 (2006).
208. **Hisli, N.** Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikol. Derg.* 7, 13 (1989).
209. **Aydemir, Ö, Köroğlu, E.** *Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler.* (Hekimler yayın birliği, 2009).
210. **Aydemir, Ö, Güvenir, T, Küey, L.** Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyat. Derg.* 280–287 (1977).

211. **Ho, R. C. M., Fu, E. H. Y., Chua, A. N. C., Cheak, A. A. C. & Mak, A.** Clinical and psychosocial factors associated with depression and anxiety in Singaporean patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* (2011). doi:10.1111/j.1756-185X.2010.01591.x
212. **Marrie, R. A. et al.** Increased incidence of psychiatric disorders in immune-mediated inflammatory disease. *J. Psychosom. Res.* 101, 17–23 (2017).
213. **Abdel-Nasser, A. M. et al.** Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients: An analysis of their occurrence and determinants. *Br. J. Rheumatol.* (1998).
214. **Marrie, R. A. et al.** Increased Burden of Psychiatric Disorders in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 70, 970–978 (2018).
215. **Isik, A., Koca, S. S., Ozturk, A. & Mermi, O.** Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* (2007). doi:10.1007/s10067-006-0407-y
216. **Boer, A. C., Huizinga, T. W. J. & Van Der Helm-Van Mil, A. H. M.** Depression and anxiety associate with less remission after 1 year in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 78, 2017–2018 (2018).
217. **Li, Y. C., Chou, Y. C., Chen, H. C., Lu, C. C. & Chang, D. M.** Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 1–6 (2019). doi:10.1111/1756-185X.13529
218. **Matcham, F., Ali, S., Irving, K., Hotopf, M. & Chalder, T.** Are depression and anxiety associated with disease activity in rheumatoid arthritis? A prospective study. *BMC Musculoskelet. Disord.* (2016). doi:10.1186/s12891-016-1011-1
219. **Michelsen, B. et al.** Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann. Rheum. Dis.* (2017). doi:10.1136/annrheumdis-2017-211284
220. **Choy, E. H. S. & Calabrese, L. H.** Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. (United Kingdom)* 57, 1885–1895 (2018).
221. **Traki, L. et al.** Responsiveness of the EuroQol EQ-5D and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab. *Clin. Rheumatol.* 33, 1055–1060 (2014).
222. **Uguz, F., Akman, C., Kucuksarac, S. & Tufekci, O.** Anti-tumor necrosis factor- α therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry Clin. Neurosci.* (2009). doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01905.

EKLER

Ek-1: Anket Formu

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kavgılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHL, SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirtiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya kınncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SONÇUR, M.D.

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşındaki dört cevabi olasılıca okuduktan sonra, size en çok uyana, yani sizin durumunuza en iyi anlatımı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzütülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzütülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanmıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişte bakıldığında başarılarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tamamen başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunuz.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgım.
(3) Kendimden nefret ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğuma sanmıyorum.
(1) Hastaları ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hastalardan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Her şeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek istedim.
(3) Fırsatı bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabiliirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızgırım.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canım sıkın şeylere bile artık kızmıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.
(1) Aynıda kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynıda bakıldığında kendimi yağlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufak bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uyku her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıfladım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlıkla ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tatlandırıyor.
(2) Sağlıkla ilgili kaygılarımdan çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere veremekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilginde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla seksle ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel ilişik duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapmamı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılacağıma düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

Designed by Emrah SANCAR M.D.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

(Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin "patlayacak gibi" hissediyorum.

- 3 Çoğu zaman 1 Zaman zaman, bazen
2 Birçok zaman 0 Hiçbir zaman

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- 0 Aynı eskisi kadar 2 Yalnızca biraz eskisi kadar
1 Pek eskisi kadar değil 3 Hiçbir zaman

3. Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- 3 Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
2 Evet, ama çok da şiddetli değil
1 Biraz, ama beni pek endişelendirmiyor
0 Hayır, hiç de öyle değil

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- 0 Her zaman olduğu kadar 2 Kesinlikle o kadar değil
1 Şimdi pek o kadar değil 3 Artık hiç değil

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- 3 Çoğu zaman 1 Zaman zaman, çok sık değil
2 Birçok zaman 0 Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

- 3 Hiçbir zaman 1 Bazen
2 Sık değil 0 Çoğu zaman

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi rahat hissediyorum.

- 0 Kesinlikle 2 Sık değil
1 Genellikle 3 Hiçbir zaman

8. Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- 3 Hemen hemen her zaman 1 Bazen
2 Çok sık 0 Hiçbir zaman

9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- 0 Hiçbir zaman 2 Oldukça sık
1 Bazen 3 Çok sık

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- 3 Kesinlikle
2 Gerektiği kadar özen göstermiyorum
1 Pek o kadar özen göstermeyebilirim
0 Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- 3 Gerçekten de çok fazla 1 Çok fazla değil
2 Oldukça fazla 0 Hiç değil

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

- 0 Her zaman olduğu kadar
1 Her zamankinden biraz daha az
2 Her zamankinden kesinlikle daha az
3 Hemen hemen hiç

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- 3 Gerçekten de çok sık 1 Çok sık değil
2 Oldukça sık 0 Hiçbir zaman

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- 0 Sıklıkla 2 Pek sık değil
1 Bazen 3 Çok seyrek

Mavi renkli kutu içinde şıkları olan sorular anksiyete, turuncu renkli altı çizgili şıkları olan sorular depresyon skorlarını verir.
0-7 puan: normal ||| 8-10puan: sınırdan ||| 11ve üstü anormal

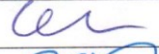

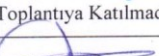
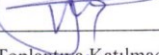
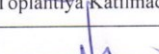
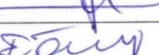
Toplam Puan: Depresyon _____ Anksiyete _____

Ek-2: Etik Kurul Onay Formu

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
79	6 Temmuz 2018

KARAR NO 44- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Süleyman Özbek yönetiminde, Uzm. Dr. Esra Kayacan Erdoğan'ın katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Merve Sungur Özgüven, tarafından yürütülmesi öngörülen, "Romatoid Artritli Hasta Grubunda Klinik ve Laboratuvar Tedavi Yanıtı ile Beck's Depresyon, Beck's Anksiyete ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeklerinin İlişkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balçaltı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Merve SUNGUR ÖZGÜNEN
Doğum Tarih ve Yeri : 01.01.1990 Kırıkkale
Medeni Durumu : Evli
Adres : Gürselpaşa Mh. 75111 sk Bekaroğlu Skycity A
blok k:7 d:14 Seyhan/ Adana
Telefon : 05398577499
E.posta : merve.sungur.dr@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakóltesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : 10
Görev Yerleri : Şemdinli Devlet Hastanesi
Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi İç
Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil(ler) : İngilizce