

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA SAĞLIK İLE İLGİLİ
YAŞAM KALİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
BELİRLENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

Dr. Hanife Hale HEKİM BALOĞLU

**Tez Danışman
Yrd. Doç. Dr. Mahmut YENER**

ISPARTA - 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve bu tez çalışmasının oluşturulmasında büyük katkıları bulunan değerli Hocam Yrd. Doç. Dr. Mahmut YENER'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimimiz süresince bizimle sabırla, bire bir ilgilenen, yol gösteren, gelecekteki meslek hayatımızda bize yardımcı olacak deneyimleri kazanmamızda katkısı ve emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Serpil SAVAŞ, Prof. Dr. Selami AKKUŞ, Yrd. Doç. Dr. Feray SOYUPEK'e teşekkür ederim.

Bu uzun uzmanlık eğitim sürecinde, her zaman yanımda olan dostum Dr. Ayhan AŞKIN'a, asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm personeline sonsuz teşekkürler.

Tez çalışmama yaptığı katkılardan dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ersin Uskun'a,

Rotasyonlarımda değerli bilgilerinden yararlandığım Nöroloji Anabilim Dalı'nın, Romatoloji Anabilim Dalı'nın ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim AİLEME,

Her zaman desteğini ve sabrını benden esirgemeyen, her konuda olduğu gibi tezimi hazırlama sürecinin tamamını benimle birebir paylaşan, sevgisini ve anlayışını esirgemeyen hayat arkadaşım eşim Dr. Murat BALOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Romatoid Artrit.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etyoloji.....	2
2.1.2.1. Genetik Faktörler	3
2.1.2.2. Otoimmünite	4
2.1.2.2.1. Romatoid Faktör (RF).....	4
2.1.2.2.2. Anti-Siklik Sitrüline Peptid (Anti-Sitrüline Protein Antikor, Anti CCP).....	5
2.1.2.2.3. Tip II Kollajen	6
2.1.2.2.4. Gp39.....	6
2.1.2.2.5. Glukoz-6-fosfoizomeraz (GPI).....	6
2.1.2.2.6. Isı-Şok Proteinleri (HSP)	6
2.1.2.3. Yaş	7
2.1.2.4. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler	7
2.1.2.5. Sigara	8
2.1.2.6. Enfeksiyöz Ajanlar	8
2.1.2.7. Sosyoekonomik Faktörler	9
2.1.2.8. Kentleşme	9
2.1.2.9. Diyet.....	10
2.1.3. Patogenez.....	10
2.1.3.1. T-hücreleri	11
2.1.3.2. B Hücreler.....	14
2.1.3.3. Mast Hücreler	16
2.1.3.4. Monositler / Makrofajlar.....	17
2.1.3.5. Nötrofiller	18
2.1.3.6. İnflamatuvar Sitokinler	18

2.1.3.7. Fibroblast ve Osteoklastlar	20
2.1.4. Klinik	21
2.1.4.1. Eklem Tutulumu	22
2.1.4.1.1. El ve El Bileği	22
2.1.4.1.2. Dirsek	23
2.1.4.1.3. Omuzlar	23
2.1.4.1.4. Servikal Omurga	24
2.1.4.1.5. Torakal, Lomber ve Sakral Omurga	24
2.1.4.1.6. Kalçalar	24
2.1.4.1.7. Dizler	25
2.1.4.1.8. Ayak Bileği ve Ayak	25
2.1.4.1.9. Diğer Eklemler	25
2.1.4.2. Eklem Dışı Tutulum	26
2.1.4.2.1. Cilt Tutulumu	26
2.1.4.2.2. Solunum Sistemi Tutulumu	26
2.1.4.2.3. Kardiovasküler Sistem Tutulumu	27
2.1.4.2.4. Sinir Sistemi Tutulumu	27
2.1.4.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	27
2.1.4.2.6. Renal Sistem Tutulumu	28
2.1.4.2.7. Hematopoetik Sistem Tutulumu	28
2.1.4.2.8. Karaciğer Tutulumu	28
2.1.4.2.9. Göz Tutulumu	28
2.1.4.2.10. Romatoid Vaskülit	29
2.1.4.2.11. Felty Sendromu	29
2.1.4.2.12. Kaslar	29
2.1.4.2.13. Kemikler	29
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	30
2.1.5.1. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular	30
2.1.5.1.1. RF	30
2.1.5.1.2. Anti-CCP Antikor	30
2.1.5.1.3. Anti-Modifiye Sitrüline Vimentin (anti-MCV)	31
2.1.5.1.4. Kartilaj Oligometrik Matriks Protein (COMP)	31

2.1.5.1.5. Matris Metalloproteinaz-3 (MMP-3)	31
2.1.5.1.6. Anti-interlökin-1 α (Anti IL-1 α)	31
2.1.5.2. Akut Faz Proteinleri	31
2.1.5.2.1. C-reaktif Protein (CRP)	32
2.1.5.2.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)	32
2.1.5.3. Hematolojik Testler	32
2.1.5.4. Biyokimyasal Testler	33
2.1.5.5. Sinovyal Sıvı Analizi	33
2.1.6. Radyolojik Bulgular	33
2.1.6.1. Erken Evre Bulguları	33
2.1.6.2. Geç Evre Bulguları	34
2.1.7. Tanı	34
2.1.8. Ayırıcı Tanı	35
2.1.9. Tedavi	36
2.1.9.1. Nonfarmakolojik Tedavi	36
2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi	36
2.1.9.2.1. Non Steroidal Anti İnflamatuvar (NSAİ) İlaçlar	36
2.1.9.2.2. Kortikosteroidler	37
2.1.9.2.3. Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)	38
2.1.9.2.3.1. Metotreksat	39
2.1.9.2.3.2. Leflunamid	40
2.1.9.2.3.3. Sulfasalazin	41
2.1.9.2.3.4. Antimalaryal İlaçlar	43
2.1.9.2.3.5. Altın Tuzları	44
2.1.9.2.3.6. Siklosporin	45
2.1.9.2.3.7. Siklofosfamid	45
2.1.9.2.3.8. Azatioprin	45
2.1.9.2.3.9. D-penisilamin	46
2.1.9.2.4. Biyolojik Ajanlar	46
2.1.9.2.4.1. Etanersept	46
2.1.9.2.4.2. İnflksimab	47
2.1.9.2.4.3. Adalimumab	48

2.1.9.2.4.4. Anti-TNF İlaçların Yan Etkileri	48
2.1.9.2.5. Anakinra (IL-1 Ra)	48
2.1.9.2.6. Rituximab.....	49
2.1.9.2.7. Abatesept	49
2.1.9.2.8. Kombinasyon Tedavisi	50
2.1.9.3. Cerrahi Tedavi	50
2.1.10. Romatoid Artrit'te Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi ve Klinik İzlem	50
2.1.10.1. Şiş ve Hassas Eklem Sayıları.....	51
2.1.10.2. Ağrı.....	52
2.1.10.3. Hasta ve Doktor Hastalık Global Değerlendirmesi	52
2.1.10.4. Akut Faz Reaktanları	52
2.1.10.5. Diğer Değişkenler	52
2.1.10.5.1. Hastalık Aktivite Skoru (DAS) ve Türevi DAS-28	53
2.1.10.5.2. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)	53
2.1.10.5.3. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI).....	53
3. MATERYAL ve METOD	55
4. BULGULAR.....	59
4.1. Sonuçlar	75
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	78
ÖZET	84
SUMMARY	85
KAYNAKLAR	86
EKLER	99

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. ARA tarafından 1987 yılında revize edilmiş RA sınıflandırma kriterleri	35
Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri.....	59
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve VKİ açısından karşılaştırılması	60
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun SF-36 alt birimlerinin ortanca değerleri farkı.....	60
Tablo 5. Hasta grubunun sayısal değişkenlerinin dağılımı.....	61
Tablo 6. Hasta grubunun tamamlayıcı özelliklerinin SF-36 alt gruplarına göre farklılığı	63
Tablo 7. Hasta grubunun SF-36 alt grupları ile yaş, VKİ, hastalık süresi, VAS ağrı, VAS yorgunluk, DAS-28, Larsen skorları, anti CCP, RF değerleri arasındaki ilişki	65
Tablo 8. Hasta grubunun SF-36 alt grupları ile HAQ-DI, BDE, UFAA ve MSPSS skorları arasındaki ilişki.....	67
Tablo 9. Hasta grubunun tanımlayıcı özelliklerinin HAQ-DI göre farklılığı.....	68
Tablo 10. Hasta grubunun hastalığına ait bazı özellikleri ile HAQ-DI arasındaki ilişkisi.....	69
Tablo 11. Hasta grubunda SF-36'nın fiziksel fonksiyon parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu	70
Tablo 12. Hasta grubunda SF-36'nın fiziksel rol parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu.....	70
Tablo 13. Hasta grubunda SF-36'nın sosyal fonksiyon parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu	71
Tablo 14. Hasta grubunda SF-36'nın emosyonel rol parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu	71
Tablo 15. Hasta grubunda SF-36'nın vücut ağrı parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu.....	72
Tablo 16. Hasta grubunda SF-36'nın genel sağlık parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu.....	72
Tablo 17. Hasta grubunda SF-36'nın vitalite parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu.....	73
Tablo 18. Hasta grubunda SF-36'nın mental sağlık parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu	73
Tablo 19. Hasta grubunda HAQ-DI ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu	74

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA), etyolojisi bilinmeyen sinoviyal dokularda patolojik değişikliklerle başlayan, primer olarak periferik eklem ve dokularda harabiyetle sonuçlanan kronik poliartriküler eklem tutulumu ile karakterize, sistemik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (1-4).

RA'nın hastalar üzerindeki en önemli etkileri, sinovit ve ilerleyici eklem hasarının yol açtığı inatçı ağrı ve fonksiyonel kayıptır (4). Hastalığın kronik süreci ve oluşturduğu yetersizlikten dolayı hastalığın erken dönemlerinden itibaren hastaların fiziksel, emosyonel ve sosyal fonksiyonları etkilenir, fonksiyonel yetersizlik ve yaşam kalitesinde azalma meydana gelir (5,6).

Mevcut tedavi seçenekleri RA'ı ne önleyebilmekte ne de tam olarak tedavi edebilmektedir. Bu nedenle hastalığın tedavisinde ana amaç, yaşam kalitesini arttırmak ve özürllülüğü azaltmak yoluyla hastalığın, hastanın hayatı üzerindeki olumsuz etkisini en aza indirmektir (7). Etkili bir tedavi programının planlanabilmesi ve başarılı olabilmesi için semptomlar, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin iyi anlaşılır olması gerekmektedir (5). Bu ilişkilerin bilinmesi, hastalığın klinik seyri sırasında kişiye özel rehabilitasyon programı oluşturulmasında yardımcı olacaktır.

Bu çalışmanın amacı RA hastalarının klinik semptomlarının, hastalık aktivitelerinin, laboratuvar değerlerinin, radyolojik hasarlarının, fonksiyonel durumlarının, fiziksel aktivite düzeylerinin, psikolojik fonksiyonlarının ve algıladıkları sosyal desteğin yaşam kalitesi üzerine etkilerini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA) nedeni henüz tam olarak ortaya konamamış, periferik küçük eklemleri tutan simetrik, destrüktif poliartrit ile karakterize, ciddi deformiteler ve özürlülük geliştirebilen, kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (1,2).

Hastalık kısa sürede destrüktif hale geldiği ve deformiteye yol açtığı için erken dönemde tedavi uygulanmalıdır. Romatoid artrit kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, kontrol altına alınamayan bir hastalık da değildir. Kronik bir hastalık olan RA tedavisinde amaç normal, fonksiyonel, bağımsız bir yaşamın sağlanması ve sürdürülmesidir. Bu da eklem hasarının önlenmesi veya kontrol altına alınması ve ağrının azaltılmasıyla mümkün olur (3).

2.1.1. Epidemiyoloji

Bölgesel farklılıklarla beraber RA prevalansı yaklaşık %0,5–1,0'dır (2). Yapılan prevalans çalışmaları, RA sıklığının dünyanın tüm bölgelerinde benzer olmadığını ortaya koymuştur. En yüksek sıklık Amerikan Pima ve Chippewa yerlilerinde (%5,3 ve 6,8) bildirilmiştir (4). Güney Avrupa'da RA prevalansının, Kuzey Amerika - Avrupalı popülasyona göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yıllık insidansın 1000 kişi başına 0,2 – 0,4 arasında değiştiği bildirilmiştir. Yıllık insidansın oranı 100 000 kişide kadınlar için 36 ve erkekler için 14'tür. RA 43 yaşın altında erkeklerde nadir görülür. Erkeklerde RA görülme insidansı yaşla artarken, kadınlarda insidans 45 yaşına kadar artar, 75 yaşına kadar plato çizer ve sonrasında ise azalır (5).

2.1.2. Etyoloji

RA'nın etyolojisi bilinmemekle beraber hastalığın gelişmesinde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin önemli rolünün olduğu düşünülmektedir.

2.1.2.1. Genetik Faktörler

Genetik faktörler hastalığa yatkınlıkta %60 civarında katkıda bulunmaktadır. Şiddetli RA olan hastaların, birinci derece akrabalarında RA oluşma olasılığı 4 kat daha fazladır. Finlandiya ve Britanya’da toplum taraması ile belirlenen büyük ikiz serilerinde konkordans monozigot ikizlerde %12-15, dizigot ikizlerde %3,5 civarında bulunmuştur. Bu sonuçlar RA gelişiminde genetik faktörlerin çevresel faktörlere göre daha etkili olduğunu göstermektedir (6).

RA için HLA DR4 alleli ve ilişkili allellerin temel genetik risk unsurları olduğu bilinmektedir. Genetik etkinin yaklaşık %30-50’sinden sorumludurlar (7,8). 1970’lerde HLA DR ve RA arasındaki genetik ilişkiyi belirlemek için yapılan çalışmada RA olanlarda %70, kontrol grubu bireylerde ise %28 oranında HLA DR4 eksprese edildiği gözlenmiştir. Bu ilişkinin varlığı pek çok etnik grupta gösterilmiştir (8). Daha sonra aslında ilişkinin HLA DR4 ile değil, bu molekül üzerindeki bir aminoasit sekansı ve bu sekansı kodlayan genlerle ilgili olduğu ileri sürülmüştür. HLA DRB1 allellerinin (HLA-DRB*0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *1001, *1402) beta zincirlerinin üçüncü çok değişken bölgesinde, 70.-74. pozisyonlarda bulunan glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin (QKRAA), glutamin-arjinin – arjinin – alanin - alanin (QRRAA), arjinin-arjinin-alanin-alanin-alanin (RRAAA) gibi aminoasitlerin ortak bir dizini paylaştığı görülmüştür. Ortak epitop olarak isimlendirilen bu bölge sınıf-II molekülünün antijen bağlayıcı bölümünde yer almaktadır (9). Sınıf-II molekülünün bu bölümü peptit bağlama ile sınırlı kalmayıp T hücre reseptörleri ile direkt etkileşime girmektedir. Daha detaylı çalışmalar sonrasında 72.-74. pozisyonlardaki arjinin-alanin-alanin sekansı ile 70. ve 71. pozisyonundaki aminoasitlerin T hücre cevabını azalttığı ve bununda anti-sitrüline protein antikor/ anti-siklik sitriline peptid (anti CCP) pozitif RA riskini etkilediği düşünülmektedir. 70. pozisyonda arjinin ya da glutamin ve 71. pozisyonda lösin bulunması RF ve anti CCP gelişimi için yüksek risk oluştururken, 71. pozisyonda alanin ya da glutamin bulunması riski azaltmaktadır (10,11).

HLA DR4’ün RA’ya katkısının hastalığa yatkınlıktan çok, hastalığın kronikleşmesi ve erozyon gelişimi üzerine olduğu iddia edilmiştir (12). Homozigot olarak DR4 allellerini taşımak ağır hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. Özellikle

DRB1*0401/0404 allellerini heterozigot olarak taşıyanlarda hastalığın ağır seyretme riskinin en yüksek olduğu gösterilmiştir. Bunun ortak epitopu iki kopya olarak taşımak dışında, bu allellerle bağlantı dengesizliği gösteren diğer genlerdeki polimorfizmlere bağlı olarak artan bir riski yansıtabileceği de düşünülmüştür (13).

RA'ya genetik yatkınlığın açıklanmasında tek başına HLA sınıf-II molekülleri yeterli değildir. Genetik yatkınlığın araştırılmasında diğer bir yöntem, gen taramasıdır. Bu yaklaşımla 1. kromozomda bulunan protein tirozin fosfataz N22 (PTPN22) genindeki tek nükleotid polimorfizmi gündeme gelmiştir. Tip I diyabet, Grave's hastalığı, Hashimoto tiroidi ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarla ilişkisi olan PTPN22'nin (14), RF ve/veya anti CCP pozitif RA için HLA'dan bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (15).

STAT4 (signal transducer and activator of transcription 4), TNFAIP3/OLIG3 (Tumor necrosis factor-alfa induced protein 3/oligodendrocyte lineage transkripsiyon factor 3) ve TRAF1-C5 (tumor necrosis factor receptor associated factor 1-complement 5) kodlandığı genetik bölgelerde de polimorfizm saptanmıştır. Bunlar anti CCP pozitif RA için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (16).

Kromozom 6q23'de TNFAIP3 geni ile OLIG-3 geni arasındaki bölgede bazı tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. TNFAIP3 geni nükleer faktör-kapa B (NFkB)'nin negatif regülatörü olan ve böylece TNF-alfa aracılığı ile oluşan inflamasyonu sınırlayan A20 proteini kodlar. OLIG3 hakkındaki bilgiler sınırlı olup, RA ile olan polimorfizm hala tam olarak açıklamamıştır (17). Bazı tek nükleotid polimorfizmler ise kromozom 9'da C5 ve TRAF-1 kodlayan genler arasında belirlenmiştir. C5 artiküler inflamasyonda rol oynayan kompleman sistemin bir elemanı olurken, TRAF-1 TNF ve T hücre reseptörler sinyallerinin negatif regülatörüdür (18, 19).

2.1.2.2. Otoimmünite

2.1.2.2.1. Romatoid Faktör (RF)

Önce Waaler ve daha sonra Rose tarafından tarif edilen romatoid faktörün (RF) bir oto antikor olduğu gerçeği, 1950'lerin ortalarında Kunkel kesin olarak tanımlanmıştır. RF'nin otoantikor olarak tanımlanması ve karakterinin belirlenmesi,

otoimmüitenin RA'da rol oynadığına ait ilk direkt kanıttır (1). RF insan Ig G molekülünün Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikordur (20). RA'da RF'ler periferik kan ve sinoviyal B hücreleri tarafından oluşturulurlar. Otoantikordur en sık Ig M yapısında olmasına rağmen Ig A, Ig G, Ig E subtipleri de bulunmaktadır. Patogeneizde dolaşan RF'lerin anlamı belirgin değildir fakat eklemden bulunmalarının iltihabi reaksiyona katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Öncelikle immün kompleks yapmak üzere self asosiyasyon olurlar, bu vasküler permeabilitenin artmasına, immün etkili hücrelerin kuvvetlenmesine ve doku hasarına yol açmaktadır (21). RF'nin pozitifliği artrit gelişimini göstermede yetersizdir, çünkü enfeksiyon hastalıklarında, RA'dan başka diğer otoimmün hastalıklarda ve çoğu yaşlı olmak üzere sağlıklı insanların %15'inde de pozitif saptanabilir. RF'nin sensitivitesi %69, spesifitesi ise %85'dir (22).

2.1.2.2.2. Anti-Siklik Sitrüline Peptid (Anti-Sitrüline Protein Antikor, Anti CCP)

RA patogeneziyle en çok ilişkili olan otoantikordur atipik sitrülünü içeren proteinleri hedef alanlardır. Proteinlerin sitrülizasyonu, yüksek kalsiyum konsantrasyonlarında peptidil-arjinin deaminaz enzimiyle peptidil-arjin rezidülerinin peptidilsitrüline çevrildiği posttranslasyonel modifikasyondur (23). Kreatine karşı gelişen antikordur keşfedildikten sonra primer hedef antijenin sitrüline filagrin olduğu anlaşılmıştır (24). Sitrüline proteinler fibrin ve vimentinin alfa ve beta zincirlerini içeren sinoviyal sıvıda tanımlanmışlardır. Eklemden sitrüline proteinlerin varlığı RA'ya spesifik olmayıp, diğer artrit formlarında da gözlenebilir. Bu nedenle azalmış tolerans sonucu sitrüline protein antijenleri için gelişen otoimmünite RA'ya daha spesifiktir (25). Ortak epitop allelleri RA gelişimi için en güçlü genetik risk faktörleridir. Ancak ortak epitop varlığının yalnız anti CCP (+) RA ile ilişkili olduğu saptanmıştır (26). Bu da RA'da belirli bir genetik alt yapının anti-sitrülin immün cevap gelişimine olanak sağladığını göstermektedir. Anti CCP (+) RA hastalarının %60-70'inde bulunur. Anti CCP sağlıklı popülasyonda ve diğer hastalıklarda hemen hemen hiç saptanmadığı için RA'ya spesifite göstermektedir (25). Anti CCP, artrit klinik başlangıcından yıllar önce serumda saptanabilir (27). Anti CCP varlığı,

undiferansiye artritten RA'ya progresyonu belirler. Ayrıca şiddetli hastalıkla da ilişkilidir.

2.1.2.2.3. Tip II Kollajen

İnsanlardan elde edilen birçok veri RA'nın tip II kollajenlere karşı üretilen antikorlara bağlı oluşmadığı hipotezi ile uygunluk gösterir, ancak inflamatuvar cevap bunların üretilmelerine bağlı artar. RA'lı hastaların serumunda kontrol seruma göre denatüre olmuş bovin tip II kollajene karşı gelişmiş antikorların titresi daha yüksektir (28); ancak doğal kollajenlere karşı gelişen antikor titrelerinde fark olmaması, bağ dokusunun yıkılmasından sonra ortaya çıkan denatüre olmuş formun immünojen olarak görev aldığı fikrini destekler. RA'daki kollajeni bağlayan antikorlar (özellikle Ig G3 alt sınıfı arasında) patojenik potansiyele sahiptir (29). RA hastalarından elde edilen serumlardaki antikollajen antikorları kartilaja bağlandıklarında C5a yoluyla kompleman sistemini aktive edebilir.

2.1.2.2.4. Gp39

RA'da tip II kollajenin yanında birçok başka kartilaj komponentleri olası otoantijen olarak kabul edilmiştir. Bunlardan en uyarıcı olanı glikoprotein gp39'dur. Birçok gp39 peptidi HLA DR*0401 molekülüne bağlanabilir ve RA olan hastalarda T hücre proliferasyonunu stimüle edebilir. Anti gp39 antikorları çok az hastada tanımlanabilmesine rağmen, RA için oldukça spesifiktir (30).

2.1.2.2.5. Glukoz-6-fosfoizomeraz (GPI)

Anti GPI antikorları RA'lı hastaların oldukça az bir kısmında görülmektedir ve hastalık için spesifik değildir. Bununla beraber diğer çeşitli antikor sistemleriyle birlikte lokal kompleman fiksasyonuna ve inflamasyona katkıda bulunurlar (31).

2.1.2.2.6. Isı-Şok Proteinleri (HSP)

Isı şok proteinlerinin de artritlerde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu proteinler strese karşı tüm hücrelerde oluşan protein ailesidir. Bunlar major bakteriyel antijenlerdir ve T hücreleri ile reaksiyona girerler. Bakteriyel ısı şok proteinleri insan ısı şok proteinleri arasında aminoasit diziliminde moleküler

benzerlik vardır ve bu benzerlik çapraz reaksiyona neden olabilir. İnflamatuvar artritlerde sinoviyal hücrelerin HSP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmiştir (1).

2.1.2.3. Yaş

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalık insidans pik yaşının arttığına dair kanıtlar elde edilmiştir. İngiltere, Norveç ve Amerika'da insidans pik yaşının kadınlarda 55-64, erkeklerde 65-75 olduğu gösterilmiştir. Yaşla beraber kadınlar ve erkekler arasındaki relatif insidansın azalmasına rağmen kadınlarda RA başlangıç pik yaşı erkeklere göre 10 yıl kadar erken olmaktadır (32).

2.1.2.4. Cinsiyet ve Hormonal Faktörler

RA kadınlarda erkeklere göre 3:1 oranında daha fazla görülmektedir. Hastalığa yatkınlık ile cinsiyet farklılığının temeli bilinmemektedir, seks hormonlarının ve reproduktif faktörlerin hem RA gelişimi hem hastalık şiddeti üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir (33).

Son 30-40 yılda hastalığın genç kadınlarda gözlenen insidansının azalmasında oral kontraseptif kullanımının rol oynuyor olabileceği öne sürülmüştür (32). Oral kontraseptif kullanımının daha şiddetli hastalık gelişiminden koruyabildiğini gösteren yayınlar vardır (34). Östrojenlerin immün sistem stimülatör etkileri bilinmektedir. Menarj yaşı küçük olan kadınlarda RA gelişme riski nispeten daha azdır (35).

RA'nın gebelikte remisyona girdiği ve post-partum dönemde geliştiği veya aktive olduğu bilinmektedir. Postpartum dönemde RA tanısı konulması yaşamın diğer dönemlerine göre 3-5 kat daha sıktır. Korunmanın mekanizması belli değildir, ancak gebelik boyunca IL-10 gibi baskılayıcı sitokinlerin salınımına veya hücrel immüitedeki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir (35). Hastalığın gebelik sonrasındaki kötü seyri daha çok pro-inflamatuvar özellikleri olduğu bilinen prolaktin ile açıklanmaya çalışılmaktadır (32). Multipariete (>3 çocuk) hastalığın daha şiddetli olmasına neden olabilir ancak RA gelişim riskini arttırmamaktadır (35).

Hormon replasman tedavisi, anti CCP üretimine karşı koruyucu etkisi ile HLA DRB1*01 ve/veya *04 allelerini taşıyan kadınlarda RA gelişim riskini azaltabilir. Ancak bu durum daha fazla çalışmayla desteklenmelidir (36).

2.1.2.5. Sigara

RA patogenezinde genetik ile çevre arasındaki ilişkinin en belirgin örneği sigara içimidir. Sigara hem hastalık gelişim riskini hem de hastalık şiddetini etkiler. RA gelişim riski paket/yıl sayısı ile orantılı olarak artar. İlişki doz-bağımlı olup, ağır sigara içicilerinde daha belirgindir. Sigara hastalık şiddetini arttırmaktadır ancak hangi klinik karakterle ilişkili olduğu bilinmemektedir (37).

Sigara içimi anti CCP (+) RA gelişme riskini arttırırken anti CCP (-) RA gelişimini etkilemez. Risk ortak epitop allellerin varlığında artmaktadır (38). Ortak epitoplar kendileri tek başına anti CCP (+) RA gelişme riskini arttırmasına rağmen, sigara içimi protein sitrülizasyonunun indüklenmesine neden olabilir. Bu hipoteze dayanarak sigara içen kişilerin bronkoalveoler lavaj sıvısında sitriline proteinler saptanmıştır. Sigara alveoler hücrelerde apoptozisi ve ardından sitrülizasyonu indükler. Bilinmeyen bir mekanizma ile anti sitrulin spesifik immün cevabı indükler. Ancak bu cevabın eklemleri nasıl ve niçin hedefledikleri bilinmemektedir (39).

Sigaranın etkisi IL-1beta, IL-6 ve IL-8 ekspresyonunu arttıran tetraklorodibenzo-P-dioksin (TCDD) ile ilişkili olabilir. TCDD'nin inflamatuvar sitokinleri indüklemesi nükleer faktör-kB ve ekstraselüler sinyal regülatör kinaz sinyal kaskadı üzerinden transmisyonu etkileyen arilhidrokarbon reseptörlerine bağlanarak olmaktadır (40).

2.1.2.6. Enfeksiyöz Ajanlar

Çevresel faktörler olarak en fazla enfeksiyöz ajanların üzerinde durulmuştur. Bu konuda öne çıkan ajanlardan biri Epstein-Barr Virüsü (EBV)'dür. RA'lılarda bu virüse karşı artmış oranda antikörlerin bulunması ve hücresel bağışıklığı bozuk olan hastalarda virüsün, B lenfositleri içinde uzun süre yaşayabileceğinin anlaşılması, bu enfeksiyona etyolojik bir anlam yüklenmesine neden olmuştur. EBV kapsid antijenlerinden biri ile ortak epitopun QKRAA sekansları arasındaki homoloji de

virüsün RA'lılarda uzun süre vücutta kalabilmesine olanak sağlayan ikinci bir veri olarak gösterilmiştir (41). Ancak bütün bunlara rağmen EBV enfeksiyonu ile RA arasında direkt bir epidemiyolojik ilişki yoktur.

Üzerinde çalışılan ikinci ajan ise *M. tuberculosis*'dir. Çeşitli kırkırdak proteinleri ile mikobakteriyal proteinler arasında immünolojik çapraz reaksiyonların bulunması bu mikroorganizmanın etyolojik faktör olarak önemli olabileceğini düşündürmüştür ama RA ile arasında kesin bir etyolojik ilişki kurulamamıştır.

RA hastalarının sinoviyal sıvısında, sinoviyal hücrelerinde ve/veya sinoviyal dokularında parvovirüs B19'a ait viral DNA saptanmasına rağmen RA için spesifik olmadığı kabul edilmektedir.

RA'lı hastalarda artmış oranda Ig G cinsi proteus mirabilis antikörlerinin bulunması, bu mikroorganizmanın da hastalıktan sorumlu tutulmasına yol açmış, kadınlardaki üriner enfeksiyon odaklarında bulunan bu mikroorganizmanın RA'yı tetikleyebileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda da somut bir epidemiyolojik veri yoktur (42).

2.1.2.7. Sosyoekonomik Faktörler

İş, eğitim seviyesi, medeni hal ve sosyal grup hastalığa yatkınlık oluşturabilecek risk faktörleri ya da hastalık şiddeti ve sonucu için olabilecek prediktör faktörler olarak araştırılmıştır. Sosyoekonomik faktörlerin RA'nın seyrini ve sonucunu risk faktörü olmaktan daha fazla etkilediği gözlenmiştir (43).

2.1.2.8. Kentleşme

Kentleşme RA'nın artan prevalansı ile ilişkilidir. Örneğin Güney Afrika'nın Xhosa kabilesinde RA prevalansı şehirde yaşayan bireylerde kırsal kesimde yaşayanlardan daha yüksek saptanmış. Taiwan'da kentte, kenar mahallelerde ve kırsal kesimde yaşayan bireyler arasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar aynı genetik alt yapıyı paylaşan bireylerde çevresel faktörlerin RA'ya yatkınlığı etkileyebileceğini akla getirmektedir (43).

2.1.2.9. Diyet

Bazı epidemiyolojik çalışmalar yaşam boyu koruyucu etkilerinden dolayı balık, zeytinyağı ve pişmiş sebzelerin tüketilmesini önermektedir. Balık tüketiminin koruyucu etkisi, omega-3 uzun zincir poliansature yağ asitlerin etkisine dayanmaktadır. Akdeniz diyetinin RA gelişim riskini azalttığı ve hastalık şiddetine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir. Ancak bu gözlemler hastalık varlığının ve şiddetinin coğrafi varyasyonu kısmen açıklamaktadır (44, 45).

2.1.3. Patogenez

Self-tolerans kişinin kendi doku antijenlerine immün cevapsızlığını ifade eder. Sağlıklı kişilerde üç major mekanizmanın antiself reaktiviteyi önlediğine inanılır. Bunlar klonal delesyon, klonal anerji ve periferel supresyondur (46).

RA'da bu immünolojik toleransın bozulma nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Romatoid sinovitis, sinoviyumun çeşitli immün efektör hücreler (başlıca T ve B lenfositler, nötrofiller, monositler ve mast hücreler) tarafından masif infiltrasyonu ile karakterizedir (47).

Normal sinoviyum, az sayıda hücre içeren iki tabakadan oluşur. Sinoviyal sıvı ile komşu olan intima gevşek bir şekilde organize olmuş, 1-2 hücre kalınlıkta ve bazal membranı olmayan bir tabakadır. Temel görevi eklem içi sıvının viskozitesini sağlayan glikoz aminoglikanların sentezi ve subintimadaki vasküler yapılardan eklem boşluğuna ultrafiltrat geçişinin düzenlenmesidir. Subintimada da seyrek hücreler ve vasküler yapılar vardır. Subintima hücre dışı matriksi ağırlıklı olarak kollajen, fibronektin ve glikoz aminoglikan içerir. Ultrastrüktürel çalışmalarda iki tip sinoviyal hücre (sinovisit) olduğu gösterilmiştir. Tip A sinovisitler doku makrofajı karakterindedirler ve kemik iliğinden köken alırlar. CD68, CD14, Fc reseptörleri ve bol HLA-DR gibi makrofaj yüzey işaretleyicilerini eksprese ederler. Tip B sinovisitler ise fibroblast benzeri, mezankimal kökenli hücrelerdir. Bunlar vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), CD55, kadherin 11 ve üridin difosfoglukoz dehidrogenaz gibi proteinleri eksprese ederler ancak Fc reseptörü ve HLA DR molekülü taşımazlar. Normal sinoviyumda tip A ve tip B hücre sayısı hemen hemen eşittir (1,47)

RA'da sinoviyumda ilk dönemlerde ödem ve anjiogenez ön plandadır, geç dönemde ise hücre hiperplazisi ile karakterize sinovit gelişir. T, B lenfositler ve plazma hücrelerinin yanında tip A ve tip B sinovisitlerde de artış görülür (1,47)

Mononükleer hücreler diffüz infiltrasyonlar yanında lenf bezlerine benzer şekilde agregatlar oluştururlar. Granülom benzeri görünüm alan bu agregatlar içinde makrofajların birleşmesiyle oluşan dev hücreler de bulunabilir (1,47).

İltihaplı sinoviyum özellikle kıkırdak ve kemiği birleştiren alanlarda invaziv bir nitelik kazanır. Pannus, sinoviyumun kartilaj ve kemikle birleştiği bölgede bulunan hiperplastik karakterde, yüksek vasküleriteli dokuya verilen addır. RA'nın tipik erozyonlarını başlatan pannustur. Pannusun ana hücre grubu tip B sinovisitlerdir. Pannus hücreleri özellikle matriks metalloproteinazları olarak adlandırılan, kıkırdak ve kemik harabiyetinden sorumlu olan proteolitik enzim mRNA'larını bol miktarda içerirler. Pannusun otonom büyüme karakterleri ve proto-onkojen ekspresyonu nedeniyle neoplastik bir doku olduğu ve eroziv RA'nın etyopatogenezinden tek başına sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (1,47).

2.1.3.1. T-hücreleri

T hücreleri, sinoviyal membran hücrelerinin %30-50'sini oluştururlar. Egemen T hücre grubu CD4+ yardımcı T hücreleridir. Bu hücrelerin çoğu yüzeylerinde antijen ile karşılaşmış hafıza hücrelerin bir işareti olan CD45RO antijeni taşırlar. Sinoviyal sıvıda ise CD4+/CD8+ oranları eşittir. RA sinoviyal T lenfositleri HLA-DR antijenleri ve CD27'nin yüksek ekspresyonu ile aktive edilmiş yüzey fenotip özelliği göstermektedir. CD40 RA sinoviyum tarafından eksprese edilir ve ligandı CD40L T hücreleri üzerindedir. CD40L sitokin üretimi için IL-1 ile sinerji gösterebilir. İnflamatuvar yanıt, sinoviyum içinde lokalize olabilme ve sebat edebilme özelliğine sahip çok geç aktivasyon antijeni (VLA) ve lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA) gibi integrin ailesinden adhezyon moleküllerini taşımaktadır. Aynı zamanda yüksek telomeraz aktivitesi vardır. Telomeraz aktivite düzeyleri intimal astar hiperplazisi, anjiogenezis ve lokal lenfosit birikimi ile uyum göstermektedir (1,47).

Otoantijenler ilk olarak efektör T hücreleri tarafından yabancı olarak tanınırlar. Böylece anitijen spesifik aktivasyon başlar ve otoantikör üretimi için B hücrelere yeterli yardım sağlanır. Aktivasyonda bu efektör hücreler proliferer olur ve proinflatuvar hücreler üretir, böylece inflamatuvar immün cevabı yönetirler. Diğer taraftan regülatör T hücreler (Treg) bu otoreaktif immün cevabın kontrolünde yetersiz görünmektedirler. RA'da Treg hücrelerin fonksiyonel olarak kusurlu olup olmadığı hala tartışma konusudur. Ancak veriler Treg hücre fonksiyonlarının downregülasyonuna TNF-alfa'nın yol açtığını göstermektedir (47).

Naiv CD4+ hücrelerin, Th1 ya da Th2 olarak adlandırılan hücre popülasyonlarına farklılaşması patogenezin önemli adımlarından birini oluşturur. Bu aşamada yanıt ya makrofaj aktivasyonuna ve hücrel bağışıklığa (Th1) sapacak ya da humoral yanıt (Th2) yoluna girecektir. IFN- γ ve IL-12 varlığında uyarılmış T hücreleri Th1 yönüne, IL-4 ya da IL-10 varlığında uyarılmış T hücreleri Th2 yönüne doğru yönelir. Th1 ve Th2 arasındaki denge immün yanıtın en önemli öğelerindedir. Romatoid sinoviyumdaki T hücre klonları incelendiğinde ana hücre popülasyonunun Th1 yönüne doğru farklılaştığı görülür. Bu nedenle RA Th1 aracılıklı otoimmün hastalık olarak bilinmektedir. RA hastalarında Th1 sitokinlerin bol olması ve Th2 sitokinlerin azlığı, daha sonraları RA'da TNF-alfa'nın ana kaynağı olan monositlerin Th1 hücreleri tarafından aktive edilebilmesi bu kavramı desteklemiştir (48). Ancak son dönemde Th1/Th2 arasındaki dengeyle ilgili yeni bilgilerden dolayı bu görüş önemli ölçüde değişikliği uğramıştır. (49)

Th1 gelişimini ve IFN- γ üretimini yürüten IL-12'nin, son dönemde keşfedilen IL-23 ile ortak bir subüniti paylaştığı bulunmuştur (IL-12p40 ve IL-23p19). IL-23, Th17 olarak isimlendirilen T yardımcı hücrelerinin yeni bir alt grubunca üretilen IL-17 için önemlidir. 12p40'ın kırılma modelleri yalnız IL-12'nin değil ayrıca IL-23'ün de yokluğunu göstermiştir. Farelerde kollajen ile indüklenen artrit modellerinde IFN- γ 'ı değil IL-17'i üreten CD4+ T hücrelerin patojen olduğu kanıtlanmıştır. Bu gözlem doğrultusunda yalnız IL-23 defisiti olan farelerin, kollajen ile indüklenen artritte dirençli olduğu oysaki IL-12 yokluğunun, daha şiddetli hastalığı indüklediği gösterilmiştir. Tüm bu bulgular IL-17 üreten hücrelerin RA patogenezinde patojenik rol oynadığını göstermektedir (49).

Th17'nin oluşumu tam olarak anlaşılamamıştır. Mürin Th17 hücrelerin, Foxp3+ regülatör hücrelerle ortak bir orjin paylaştığı bulunmuştur. Farenin naiv CD4+ T hücreleri TGF- β 'e cevap olarak Treg hücre haline gelişirken, IL-6 varlığı Th17 hücrelere farklılaşmaya yol açar. Ancak insan Th17 hücrelerinin gelişimi farelerden farklı gibi görünmektedir. Çünkü umlikal kord kanındaki insan naiv CD4+ T hücreleri Th17 hücrelerine farklılaşmak için IL-1 β ve IL-23'e ihtiyaç duyar. İnsan Th17 hücrelerinin alt popülasyonu IL-17'e ek olarak IFN- γ ya da IL-10 üreten olarak tanımlanmıştır. Bu sitokinlerden başka Th17 hücreler TNF- α , IL-6, IL-22 ve GM-CSF üretebilirler. (50)

RA hastalarında hem IL-17 hem de IL23p19 serum, sinoviyal sıvı ve sinoviyal biyopsilerde bulunurken, osteoartrit hastalarında büyük ölçüde yoktur. IL-17, TNF- α ile birlikte IL-1'in üretimi için makrofajları stimüle eder ve osteoklastogenezis indüksiyonuna karışır. Ayrıca IL-6 üretimini, kollajen destrüksiyonunu ve kollajen sentezini artırır. Ek olarak IL-17, TNF- α , IL-1 β ve IL-10'nun sinoviyal mRNA seviyeleri, progresif eklem hasarı ile korelasyon gösterir. Sonuç olarak, IL-17 fibroblast benzeri sinovitler aracılığıyla IL-1 β , IL-6, IL-23, IL-8, G-CSF, GM-CSF, VEGF, Cox2 ve PGE2 üretimini indüklemektedir (51).

MHC-moleküllerinin varlığında saf T hücreler tarafından antijen tanınması, yeterli T hücre aktivasyonu için ek kostimülatör sinyallere ihtiyaç duyar. Bu kostimülatör sinyaller olmadan, T hücreler anerjik hale gelirler. CD28 ve CD80/86'nın etkileşimi, natürel inhibitörlerin ekspresyonu ile kontrol edilen en önemli kostimülatör sinyallerden biri olan CTLA-4'ü üretir. Direkt hücre hücreye kontakt yoluyla CD4+ efektör T hücreler, antikor üretimi için B hücrelere önemli bir yardım sağlar ve RANKL ekspresyonuyla osteoklastogenezisi direkt olarak indükleyebilirler. (48).

RA'da insan regülatör T hücre fonksiyonunun detaylı incelemesi, bu hücreler için uygun fenotipin tanımlanmasındaki zorluklar nedeniyle engellenmektedir. Başlangıçta non-regülatör T hücreleri, spesifik sitokinlerin periferik stimülasyonunda regülatör fenotip kazanırlar. Diğer taraftan timusta gelişen doğal olarak bulunan regülatör T hücreler insanda homojen bir popülasyon oluşturmaz. Bu da, RA hastalarında T regülatör hücrelerin fonksiyonlarıyla ilgili yayınlardaki çelişkiyi

açıklamaktadır (52). İlk yayınların RA'nın fonksiyonel bozukluğunun T regülatör hücrelerden kaynaklandığı bulamamalarına rağmen, daha sonraki çalışmalar RA hastalarının Treg hücrelerinin, efektör T hücreler tarafından oluşan sitokin ürünlerinin supresyonunda yetersiz olduğunu iddia etmiştir. İlginç olarak TNF-antagonistleri ile tedavinin ardından fonksiyonel defisit restore edilmiştir (53). Bu çalışmalar daha sonra TNF-antagonistler ile tedavinin TGF- β ve IL-10 sekrete ederek Treg hücrelerden fonksiyonel olarak farklı yeni bir jenerasyona neden olduğunu göstermek için genişletilmiştir (54). Treg hücreler, kendilerini TNF- α 'nın zararlı etkilerine karşı hassas yapan TNFR-II'i eksprese ederler. TNF- α 'nın Treg hücrelerin fonksiyonlarını inhibe ettiği ve TNF-antagonistleri ile RA hastalarının tedavisinin Treg hücre fonksiyonlarını restore ettiği deneysel olarak gösterilmiştir (lit55).

2.1.3.2. B Hücreler

RA patogeneğinde B hücrelerin önemi son dönemde değerlendirilmiştir. Artritin klinik başlangıcından yıllar önce RF ve anti CCP varlığı otoantijen-spesifik B hücre aktivasyonu ve plazma hücre farklılaşmasının olduğunu göstermektedir. RA sinoviyumu sıklıkla lokal immün cevaptaki B hücre tutulumunu benzer germinal merkezli lenfoid folikül formasyonu sergiler. Aslında RA sinoviyumundaki T hücre aktivasyonunun B hücrelere bağımlı olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak periferik B hücrelerin azaltılmasının TNF- α antagonistlerine yetersiz cevap veren hastalarda bile fazlasıyla etkili olduğu gösterilmiştir (47).

RA'da B hücrelerin fonksiyonları, sitokin üretimi (örn: TNF- α , IL-6, IL-10), antijen prezentasyonu, T hücre cevap modülasyonu ve antikor üretimidir. Ek olarak B hücreler doğal immünitinin tetikleyicilerinden sorumludur (örn: immün kompleksler, bakteriyel DNA), böylece spesifik immün cevap ile non-spesifik immün cevap arasında köprü oluştururlar (47).

TNF- α ve IL-6 üretimi ile B hücreler makrofaj aktivasyonuna yardımcı olur ve direkt olarak inflamasyona katılır. IL-6 ayrıca B hücrelerin kendisi içinde önemli bir farklılaşma faktörüdür. B hücre ürünü IL-10 ise immün cevapta downregülasyonla ilişkili olup, rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (47).

İnflamasyon süresince B hücreler RA sinoviyuma sızarlar. Sinoviyumda fibroblast benzeri sinovisitler ve dendritik hücreler B hücrelerini ortama çeken ve farklılaşmalarını ve sağ kalımlarını etkileyen faktörler (örn: BAFF, CXCL12, CXCL13, APRIL) sekrete ederler (47).

B hücreler yüzey Ig yoluyla antijenleri yakalar, antijen yükünü MHC sınıf II molekülleri üzerinden T hücrelere yönlendirir ve sunarlar. Diğer taraftan T hücreler yeterli antijen ürünü için B hücrelere yardım ederler. Ig-sınıf değişimi ve somatik hipermutasyon genellikle T hücre varlığına dayanmaktadır ve CD40-CD40L etkileşimine gerek duyar. Ancak son bulgular, B hücrelerdeki Ig-sınıf değişiminin T hücrelerden bağımsız olarak bulunabileceğini göstermektedir. Bu süreç için B hücrenin sağ kalımını uzatan ve RA sinoviyumunda artmış miktarlarda sunulan BAFF gereklidir (56).

B hücrelerin önemli bir diğer özelliği bazı toll-like reseptörleri (TLRs) eksprese etmesidir. Bunlar doğal ve kazanılmış immünite arasında önemli bir bağlantı sağlarlar. TLRs bakteri hücre duvarı komponentlerine ve DNA'ya bağlanarak tehlike sinyalleri yayarlar (buna patojenle ilişkili model denir). Örneğin TLR-9 CpG motiflerinin hipometilasyonu ile mikrobiyal DNA'ya hasar verirler. RA'nın fare modelleri memeli kromatinindeki Ig G içeren immün kompleksler, B hücre reseptör ve TLR-9'ların ardışık olarak çarpışmasıyla B hücre aktivasyonu gösterirler (57). Benzer bir mekanizma BCR ve TLR-7 yoluyla tek iplikli RNA ile ilişkili antijenler içinde önerilebilir (58). Hipometile mitokondriyal DNA, RA sinoviyumdaki ölü hücrelerden salıverildiği için bu bulgular önemlidir. TLR-9'un tetikleyicisinin, sınıf değişimine yol açan germline genlerin transkripsiyonunun başlaması olduğu gösterilmiştir (59). Bu durum sinoviyal sıvı içindeki protein olmayan komponentlerin aniden otoreaktif B hücrelerin aktivasyonunu sağladığını göstermektedir. Böylece antikor üretimi ve immün kompleks oluşumları sürdürülebilmektedir.

RA'da IgM, IgG ve IgA RF yapımı vardır ve bu RF'ler serumda IgG1, IgG2 ve IgG4 kuvvetli, IgG3'e ise zayıf bağlanırlar. Sinoviyumda üretilen RF'ler ise özellikle IgG3'e kuvvetli bağlanırlar. RF, RA için daha az spesifik olmasına rağmen hastalık şiddeti ve progresyonu ile ilişkilidir. RF hastalık başlamasından daha çok

inflamasyonun sürdürülmesinde etkilidir. İmmün kompleksler oluşturabilen RF'lerin doku hasarını indüklediği ve romatoid nodül, vaskülit ve artrit sorumlu olduğu düşünülmektedir. RF'ler komplemanı fikse edip nötrofil aktivasyonuna da yol açarlar. Ayrıca makrofajlar tarafından alınır ve inflamatuvar sitokin sekresyonunu indüklerler (60).

2.1.3.3. Mast Hücreler

RA çalışmalarında sıklıkla ihmal edilen hücre tipi mast hücrelerdir. Oldukça fazla sayıda mast hücresi insan RA sinoviyumunda bulunur ve varlıkları hastalık progresyonu ile koreledir. Fibroblastlar, stromal hücreler ve epitelyal hücreler stem-cell faktörü sekrete ederler. Bu, mast hücreleri için önemli farklılaşma faktörüdür. TGF- β , kompleman sistem elemanı C3a ve C5a, serum amiloid A ve platelet aktive edici faktör mast hücrelerin güçlenmesi için önemlidirler (47).

Mast hücreleri sitokinler, proteazlar, biyojenik aminler ve proteazlarla dolu granüllerle yüklüdür. IgE antikorlarla Fc ϵ reseptör I çapraz bağlandığında, mast hücreler bu molekülleri büyük miktarda ortama bırakır. Ek olarak, spesifik reseptörlerin ekspresyonundan dolayı bu hücreler pek çok sitokinlere (örn: IL-4), kemokinlere ve bakteriyel komponentlere hassastır. Mast hücreler hipersensitivite reaksiyonları süresince çok hızlı degranüle olurken; kronik inflamasyonda, inflamatuvar mediyatörlerin daha seçici sekresyonuna doğru fonksiyonel değişikliği indükleyebilirler. Mast hücreleri tarafından üretilen bu mediyatörlerin pek çoğu RA patogeneğinde önemli olan diğer hücre tiplerini direkt olarak etkiler. Mast hücreleri hisamin, heparin, kimaz, triptaz, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , RANTES, lökotrien C4, prostaglandin D2, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörünü serbest bırakırlar. Mast hücrelerin anjiogenezisin sürdürülmesinde hayati bir rol oynadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla immün efektör hücrelerin migrasyonunu kolaylaştırır ve pannus oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar. Diğer taraftan kimaz ve triptaz sekresyonu, fibroblastların ürünü olan matriks-metalloproteinazları aktive ederek kırık ve kemik yıkımını sürdürmektedir. (61)

2.1.3.4. Monositler / Makrofajlar

RA sinoviyumunda aktive makrofajlar, kronik inflamasyonun oluşumunun ve sürdürülmesinin merkezidir. Makrofajlar doğal ve sonradan kazanılmış immün cevapları birleştirmede oldukça etkili multipotent efektör hücrelerdir. Romatoid sinoviyal membranda ve kartilaj-pannus bileşkesinde yoğun olarak bulunurlar. Güçlü fagositik aktivite, antijenin işlenmesi ve sunulması, proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonu, antikörelara ve immün komplekslere cevap olarak Fc-reseptör ekspresyonu, kompleman aktivasyonu ve regülasyonu, toll-like reseptör (TLR) ekspresyonu, doku bozulması ve yeniden şekillenmesi, fibroblastlar ile T hücreler arasındaki direkt etkileşimi sağlamak önemli fonksiyonlarıdır (47).

Şimdiye kadar makrofajlar ile romatoid inflamasyon başlangıcı arasında direkt nedensel ilişki saptanamamıştır. Fakat makrofajlar, çoğu organda dokuya yerleşik oldukları için büyük olasılıkla kendinden olmayan antijenle ilk onlar karşılaşır ve patojen kaynaklı antijenleri otreaktif T hücelere sunulmasını sağlarlar. Böylece immün cevabın başlaması için gerekli olan ilk tetiği çekmiş olurlar (62).

Sinoviyal makrofajlar, T hüceler ve fibroblastlar ile direkt hücre kontağına cevap verirler. Fibroblast kültürleri, in vitro ortamda yalnız IL-6, IL-8 ve GM-CSF sekresyonunu indüklemey aynı zamanda kartilaj hasarını artırır (63). Bakteriyal hücre duvarı ve nükleer komponentleri, hiyaluranik asit gibi kartilaj hasar ürünleri makrofajların güçlü aktivatörleridir.

RA'da aktive makrofajlardan sekrete edilen en önemli sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 ve IL-27'dir. Ayrıca MMP-9, MMP-12, makrofaj migrasyon faktör (MIF), GM-CSF ve trombospondin de üretilir (64). Hamilelik döneminde hastalık aktivasyonundaki değışmeler makrofajların östrojene cevabı ile açıklanabilir. Yüksek östrojen seviyeleri (hamilelikte olduğu gibi) IL-1 sekresyonunu inhibe ederken, fizyolojik östrojen seviyeleri IL-1 ekspresyonunu indüklemektedir (65).

Makrofaj fonksiyonları otokrin etkisine sahip çeşitli sitokinler ile regüle olmaktadır. Örneğın IL-4 TNF- α , IL-1 β ve PGE2 ekspresyonunu azaltarak makrofaj fonksiyonlarının downregülasyonuna neden olmaktadır. IL-10 HLA-DR

ekspresyonunu, antijen işlenmesi ve Fc-reseptörlerin ekspresyonunu azaltmaktadır (66)

2.1.3.5. Nötrofiller

Bu hücrelere sinoviyumdan ziyade sinoviyal sıvı içerisinde rastlanılmaktadır. IL-1 ve TNF- α , nötrofil-endotelyal yapışmayı sağlayan LFA-1 ve E-selektin gibi moleküllerin ekspresyonunu sağlar. Ancak hücre-dışı matrikse ve sinoviyal yüzey hücrelerine yapışması için gerekli β 1 integrinler (VLA-4, VLA-5) nötrofiller üzerinde yoktur. Bu nedenle nötrofiller sinoviyal membranda tutulmadan sinoviyal sıvıya geçerler. RA patogenezinde rolleri çok belirgin değildir. İmmün kompleksleri sindirdikten sonra lizozomal enzim ve oksijen serbest radikalleri salgırlar ve kıkırdak harabiyetine katkıda bulunurlar (47).

2.1.3.6. İnflamatuvar Sitokinler

RA sinoviyumun sitokin profili, inflamatuvar duruma farklı hücre tiplerinin katkıda bulunduğunu göstermektedir. Çalışmalar sitokin profilini, hastalık gelişiminin farklı evrelerinde hangi hücrelerin baskın olduğunu belirlemeyebilmek için değerlendirmiştir. Özellikle inflamasyon başlangıcının, kronik fazdan farklı olduğu düşünülür. Son dönemde RA'ya ilerleyen erken artritli hastalar (semptom süresi 3 aydan daha kısa) artritli hafifleyen ya da diğer artritler gelişen hastalara göre farklı sinoviyal sitokin profili sergilerler. RA gelişme eğilimi olan hastalarda T hücre kaynaklı (IL-2, IL-4, IL-13 ve IL-17), stromal ve makrofaj ilişkili sitokinlerin (EGF, b FGF, IL-1 ve IL-15) seviyelerinde yükselme gözlenir. Bu olgularda IFN- γ saptanmamıştır ve IL-6'nın ise altta yatan hastalık fenotipinden bağımsız olarak inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak bu profil yerleşmiş RA olan hastalarda yoktur ya da geçici olarak görülmüştür (67). Bu bulgular RA'nın başlangıç fazında T hücrelerin önemli bir role sahip olduğunu vurgulamaktadır. Th1 sitokin olan IFN- γ 'nın yokluğu ve IL-4 ile IL-13 gibi Th2 sitokinlerin Th17 kaynaklı IL-17 ile beraber bulunması Th1/Th2 paradigmasını desteklemektedir (47).

T hücreler, makrofajlar ve stromal hücreler yerleşmiş RA'da sitokinlerin ana kaynağıdır. Makrofaj kaynaklı sitokinler baskın olurken, T hücre kaynaklı olanlar daha azdır. Sinoviyal biyopsilerin incelenmesi hastalık subtipine spesifik paternlerin

olabileceğini işaret etmiştir. Farklı sitokin profillerinin aktif RA'da lenfosit infiltrasyon subtipleri ile korele olduğu bulunmuştur. Diffüz lenfosit infiltrasyonu, düşük seviye IFN- γ , IL-4, IL-1 β ve TNF- α sergileyen ve RF negatif RA ile ilişkili bulunmuştur. Diğer taraftan germinal merkez oluşumu IFN- γ ve IL-10'nun yüksek seviyeleri ve IL-4 yokluğu ile korele olduğu gösterilmiş. Ekstra-artiküler tutulumu olan hastalarda sinoviyal granülomların IFN- γ , IL-4, IL-1 β ve TNF- α 'nın yüksek seviyeleriyle ilişkili olduğu görülmüş (68).

IL-1, TNF- α , IL-6, IL-18 ve GM-CSF patogeneizde önemli rol oynayan kritik sitokinlerdir. IL-1 en çok monosit-makrofaj kökenli tip A sinovisitlerce yapılmakla beraber fibroblastlar, endotel hücreleri ile T ve B hücrelerinden de salgınır. IL-1, T hücrelerinin IL-2 salgınımı ve IL-2'ye yanıtları yanında endotel hücrelerinin çoğalmasını, prostasiklin salgınımını ve nötrofil-endotel yapışmasını artırır. Fibroblastların çoğalması, kollajen yapımı ve kemik rezorpsiyonu da IL-1 varlığında artar. IL-1 daha çok hastalığın yıkıcı etkilerinden sorumludur. Proteoglikan ve kıkırdak yıkımını gerçekleştirir. IL-1 ve TNF- α 'nın etkileri sinerjiktir. TNF- α 'nın etkileri kemik ve kıkırdak rezorpsiyonu, HLA sınıf II ekspresyonu, kollejenaz ve PGE2 indüksiyonu, IL-8'i uyarak kemotaksis, IL-1, IL-6 ve GM-CSF gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin salgınımını arttırmak, adhezyon molekülleri üzerinden endotel hücreleri aktive etmek, T ve B hücreleri uyarmaktır. TNF- α daha çok proliferatif ve inflamatuvar olaylardan sorumludur. IL-6 tip B sinovisitlerce yapılır, sinoviyal sıvı ve membranda yüksek düzeyde bulunur. IL-1 salgınımını arttırır, B hücrelerini uyarak otoantikörlerin yapımını etkiler. Ayrıca artmış akut faz parametrelerinden sorumludur (47). IL-18, IL-12 ve IL-15 ile beraber makrofaj aktivasyonun sürdürülmesini sağlayan proinflamatuvar sitokindir. IL-18 RA sinoviyumunda fazla üretilir, T hücrelerdeki RANKL ekspresyonunu indükler ve deneysel artriti ağırlaştırır. IL-18 bağlama proteini gibi doğal inhibitörlerin varlığı IL-18'i terapötik hedef haline getirir (69). IL-15 T hücreleri etkiler ve IL-15 ile aktive edilen T hücreler, makrofajları aktive eder. IL-15, sinoviyal membranda ve makrofajların kendisi tarafından eksprese edilir. GM-CSF sinoviyal sıvıda yüksek olan bir sitokindir ve makrofajlarda HLA DR ekspresyonunu arttırır. TGF- β doku hasarının ve yeniden şekillenmesinin önemli bir regülatördür. RA sinoviyumda makrofajlar tarafından üretilir. Hastalık şiddeti ile ilişkili genetik polimorfizm TGF-

β 'nın yetersiz üretimine neden olur. TGF- β regülatör, T hücrelerin gelişimini sürdürür, ancak IL-6 varlığında Th-17 gelişimini artırabilir (47). T hücre kökenli sitokinlerden IFN- γ , monosit-makrofajlarda sınıf I ve II HLA moleküllerinin ekspresyonunu, Fc reseptörlerini ve oksidatif patlamayı artırır, fibroblastlardan kollajenaz sentezini ve kemikten de IL-1 ve TNF- α 'ya bağlı rezorpsiyonu azaltır.

2.1.3.7. Fibroblast ve Osteoklastlar

RA'da sinoviyal fibroblastlar sıklıkla sinoviyal tabakanın altında bulunur. Çeşitli transkripsiyon faktörlerinin sentezi fibroblastların lokal olarak proliferasyonunu indükler böylece sinoviyal hiperplaziye katkıda bulunmuş olur. RA'da sinoviyal fibroblastların sağ kalımları daha uzundur ve apoptozise dirençlidirler. Fibronektin, kollajen tip IV ve kartilaj oligometrik matriks proteinleri aracılığıyla kartilaja bağlanır ve agresif invazyon sergiler. Sinoviyal fibroblastlar çok fazla IL-15, IL-16 ve IL-17 kaynağıdır. Ayrıca CXCL12, CXCL13 ve IL-6 ailesinin üyelerini sekrete eder. Bu sitokinler T hücrelerini aktive eder ve B hücrelerin sağ kalım ve migrasyonunu etkiler. Kartilaj hasarı matriks metalloproteinazlar (MMP) ve katepsinlerden kaynaklanır. Sinoviyal fibroblastlar MMP-1, MMP-3, MMP-13, MMP-14, MMP-15 ile katepsin B, K ve L'i üretirler. Bu enzimler, T ve B hücre poliklonal proliferasyonu için sayısız miktarda olası antijen üreten ekstrasellüler matrikse zarar vermektedirler (47).

RA'da kemik hasarı asıl olarak osteoklast aracılığıyla olur. Osteoklastogeneziste prekürsör hücrelerden osteoklastların farklılaşabilmesi için M-CSF ve osteoklast farklılaşma faktörüne (ODF) ihtiyacı vardır. Osteoprotegrin ise osteoklast farklılaşmasının ve aktivitesinin etkili bir inhibitörüdür. Osteoklast prekürsörleri, üzerinde bulunan RANKL (reseptör aktivatör nükleer faktör B ligand) ile etkileşirse osteoklastik aktiviteyi inhibe eder. RANKL sadece T hücrelerden eksprese edilmez ayrıca nötrofillerden ve sinoviyal fibroblastlardan sentezlenir. RANKL eksikliğinin farelerde aktif inflamasyona rağmen kemik hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir. TNF- α bu süreci RANKL ekspresyonunu indükleyerek ve RANKL sinyalini artırarak hızlandırır. Th1 ve Th2 sitokinler, IL-12 ve IL-18 ile birlikte osteoklastogenezisi inhibe ederler. Fakat IL-17 osteoblastlardaki RANKL ekspresyonunu indükler ve osteoklast oluşumuna katkıda bulunur (47).

RA muhtemelen T hücreye bağımlı antijen spesifik bir süreç sonucu başlar. Risk oluşturan HLA halotipleri ve diğer genetik özellikleri olan duyarlı kişilerde immün reaksiyon tetiklenir ve T hücre yanıtı oluşur. T hücre sitokinleri salınır, nötrofil, makrofaj ve B hücreleri ortama çekilir. Süreç olgunlaştıktan sonra makrofaj kaynaklı sitokinler devreye girer. Sonuç olarak RA patogeneğinde T hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar önemli rol oynamaktadırlar.

2.1.4. Klinik

RA genellikle haftalar, aylar boyunca yavaş, sinsi bir başlangıç gösterir. Vakaların %55-65'i bu şekilde başlar. Başlangıç semptomları sistemik veya artiküler olabilir. Bazı bireylerde yorgunluk, halsizlik, ellerde şişlik veya yaygın kas ağrıları gibi non-spesifik şikayetler eklem bulgularından önce başlayabilir. Hikayede hasta sıklıkla ilk olarak bir eklem tutulduğunu, daha sonra diğer eklemlerin tutulduğunu ifade eder. Klasik eklem tutulumu simetrik olarak bilinse de, asimetrik tutulum nadir değildir. Genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde simetri daha belirgin hale gelir (47).

Hastaların %8-15'inde akut başlangıç görülür. Birkaç gün içinde semptomlar tepe noktasına ulaşır. Sinsi başlangıca göre daha az simetrik patern vardır. %15-20 hastada ise subakut başlangıç vardır. Sistemik komplikasyonlar sinsi başlangıca göre bu grupta çok daha fazladır (47).

RA'da tipik eklem tutulumu çok sayıda eklemden aynı anda başlayan ve genellikle simetrik olarak görülen şişlik, ağrı, hassasiyet ve fonksiyon kaybıdır. Eklem ağrısı pek çok hastanın en önemli problemi ve hastalığın seyrini belirlemede, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan ölçütlerden biridir. Sabah tutukluğunun varlığı ağrının inflamatuvar özellikte olduğunu gösterir ve uzun süren sabah tutukluğu RA'nın tipik bir bulgusudur. Eklem hassasiyeti direkt palpasyon ile tespit edilir. Eklem şişliği eklem içinde sıvı varlığından veya sinoviyal proliferasyondan kaynaklanabilir. Sinoviyal proliferasyon cilt ile altta yatan kemik arasında palpe edilir ve hamurumsu kıvamdadır. RA'da erken dönemde inflame eklemlere komşu kaslarda sinsi bir atrofi başlar. Sonuçta hastanın ağrısı ile orantısız bir güçsüzlük oluşur. Zaman içinde inflamasyonun neden olduğu hasara bağlı olarak deformiteler gelişir (47).

Hastaların hemen hemen hepsinde metakarpofalengeal (MKF), proksimal interfalengeal (PİF) eklemler tutulmuştur. Hastalık tüm sinoviyal eklemleri tutabilmekle birlikte genellikle MKF, PİF ve metatarsofalengeal (MTF) eklemlerde başlar, daha sonra el ve ayak bilekleri, dirsekler, omuzlar, dizler ve kalçalar tutulur (47).

Klinik bulgular erkeklerde ve genç hastalarda, RF, anti CCP ve HLA DR4 pozitif olanlarda, sigara kullananlarda daha ağır seyreder (70). RA'da, ilk yıllarda klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi inflamasyon bulguları hakimdir. Hastalığın yeterince kontrol altına alınmadığı kişilerde, daha ileri yıllarda deformiteler ve eklem instabilitesine bağlı fonksiyon kaybı ön plandadır (71).

2.1.4.1. Eklem Tutulumu

2.1.4.1.1. El ve El Bileği

RA'da MKF eklemler, PİF eklemler ve el bileği eklemleri en sık ve en erken tutulan eklemlerdir. PİF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulum biçimidir. Distal interfarengal eklemlerin tutulumu nerdeyse hiçbir zaman tek başına görülmez ve ilk tutulum bölgesi değildir. DİF eklem tutulumu özellikle yaşlı RA hastalarında eşlik eden osteoartritte bağlı olabilir (72). RA'da el bileği eklemlerinin tutulumunun uzun dönemde radyolojik olarak izlendiği çalışmalar eklem hasarının ilk üç yılda, özellikle de ilk yıl içinde geliştiğini, daha sonra hastalık progresyonunun yavaşladığını göstermişlerdir (73).

Başlangıçta sinoviyum hipertrofisine bağlı olarak şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı ön plandayken zaman içinde RA için tipik olan deformiteler gelişir. Kuğu boynu deformitesi DİF ve MKF eklemlerin fleksiyonu, PİF eklem hiperekstansiyonu sonucu gelişir. PİF eklem fleksiyonu ile birlikte DİF eklem hiperekstansiyonuna düğme iliği (boutonniere) deformitesi denir. MKF eklem tutulumuna bağlı olarak gelişen iki deformirte ise parmakların metakarplara göre volar subluksasyonu ve ulnar deviasyonudur. Ulnar deviasyonla çoğunlukla el bileklerinin radyal deviasyonu ile birlikte dir. Ulnar kollateral ligament radioulnar eklem proliferatif sinoviyumu tarafından gerilir, sonuçta rüptürler veya harabiyet meydana gelir. Ulna başı dorsal prominensiya içine doğru yukarı kayar. Muayene

eden kişinin parmakları ile kolayca bastırılabilir ve fluktuasyon verir (Kaput ulna) (72).

Tendonlar sinoviyum ile kaplı olduğundan parmaklarda fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak, tendon rüptürleri ve ekstansör sinovite bağlı el bileğinin dorsal yüzünde şişlikler ortaya çıkabilir. Karpal tünelde tenosinovite bağlı olarak median sinir sıkışması olabilir ve sıklıkla bilateral karpal tünel sendromu gelişir (72).

Baş parmak için üç tip deformite tanımlanmıştır:

Tip I: MKF inflamasyonu eklem kapsülünde gerilmeye bağlı düğme iliği benzeri deformiteye neden olur.

Tip II: Karpometakarpal eklem (KMK) inflamasyonu, addüktör hallusis kontraktürü varsa volar subluksasyona yol açar.

Tip III: MKF eklemlerin uzun süreli tutulumu sonunda, kişinin ince kavrama ihtiyacı nedeniyle birinci metakarpın aşırı addüksiyonu, MKF eklemlerde fleksiyon, DIF eklemlerde hiperekstansiyon gelişir (72).

2.1.4.1.2. Dirsek

RA'da dirseklerde sık olarak görülen bulgular sinovit veya effüzyona bağlı dirseğin tam olarak ekstansiyona getirilememesi, effüzyonla ilişkili periartiküler kistlerin varlığı ve romatoid nodüllerdir. Dirseklerde fleksör kontraktürü hastalığın erken döneminde gelişebilir ve hastalar bunun farkında olmayabilir. Periartiküler kistler, dizde Baker kistinde olduğu gibi rüptüre olabilir ve ön kolda şişmeye yol açabilir. Proksimal ulnanın ekstansör yüzü ve olekranon bursa romaoid nodüllerin sık görüldüğü yerlerdir (72).

2.1.4.1.3. Omuzlar

RA hastalarının üçte ikisinden fazlasında omuza ait yakınmalar görülür. Özellikle yaşlı hastalarda ve RF pozitif olanlarda omuz tutulumunun daha sık olduğu gözlenmiştir. RA omuz eklemine tüm bileşenlerinde tutulumu yol açabilir. Akromioklaviküler ve glenohümeral eklemlerde, subakromial bölgede ve daha az olarak sternoklaviküler eklemlerde tutulum olur. Hastaların çoğunda rotator cuff'da

incelme daha nadir olarak yırtık görülebilir (74). Omuzda tutulum ağrı, hareket açıklığı kaybı ve fonksiyon yetersizliğe neden olur.

2.1.4.1.4. Servikal Omurga

Servikal omurların tutulumu ciddi komplikasyonlara yol açabilecek, ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Hareketle boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısı boyun tutulumunun klinik bulgularıdır. RA hastalarının el, ayak ve servikal omurga grafilerinin yıllık olarak takip edildiği bir çalışmada servikal omurlardaki tutulumun el ve ayak eklemlerindeki tutulumla paralel olarak ilerlediği gösterilmiştir. Servikal omurların en sık tutulan kısmı oksipitoatlantoaksiyal bileşkedir (75). Atlantoaksiyal eklem sinoviyal bir eklemdir ve diğer sinoviyal eklemler gibi proliferasyon ve instabiliteye maruz kalabilir. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak subluksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyal subluksasyon, aksisin odontoid çıkıntı ile atlasın arkusu arasındaki normalde 3 mm'i geçmeyen boşluğun genişlemesidir. Atlantoaksiyal subluksasyon varlığında, boynun fleksiyon sırasında odontoid çıkıntının spinal korda bası yapma tehlikesi vardır. Baş ve boyun ağrısı, parestezi, güçsüzlük, geçici iskemik atak, mesane ve anüste sfinkter kusuru ortaya çıkabilir. Asemptomatik servikal omurga tutulumu olasılığı, özellikle entübe edilecek RA hastalarında akılda tutulmalıdır (72).

2.1.4.1.5. Torakal, Lomber ve Sakral Omurga

Omurganın torakal, lomber ve sakral bölümleri genellikle korunmuştur. Ancak apofizer eklemler istisnadır; nadiren apofizer eklemlerde oluşan sinoviyal kistler spinal korda taşabilir, ağrı ve nörolojik defisite neden olabilir (72).

2.1.4.1.6. Kalçalar

Kalça eklemi tutulumunun erken dönmedeki bulguları rotasyonla veya üstüne yük bindiğinde ortaya çıkan ağrı ve yürüme güçlüğüdür. Ağrı genellikle kasıkta ve uyluğun iç kısmında hissedilir. Progresif hastalığa bağlı olarak kalçalarda sekonder osteoartroz gelişebilir. RA'lı tüm hastaların %5'inde önemli asetabuler protrüzyon ortaya çıkar. Osteonekroz, özellikle uzun süre steroid kullanmış olan hastalarda

kalçada ağrı ve yürürme güçlüğüne neden olabilir. İliopsoas, trokonterik ve iskial bursit de kalçada ağrıya neden olabilir ve eklem tutulumu ile karışabilir (72).

2.1.4.1.7. Dizler

RA'da diz tutulumu sıktır, erken dönemde, bazen ilk tutulan eklem olarak karşılaşılabılır ve hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesidir. Dizlerde effüzyon, kuadriseps kasının fonksiyonunun bozulmasına bağlı atrofi ve fonksiyon deformitesi gelişebilir. RA'da erken evrede diz ekstansiyon hareketinin kaybı görülebilir. Sık görülen bir diğer patolojide popliteal fossada palpe edilebilen Baker kistidir. Baker kisti, rüptüre olduğunda baldırda şişlik ve ağrıya neden olabilir. Bu durum akut tromboflebitten ayrılmalıdır. Diz eklemi ile ilgili diğer bir durum ise progresif sinovite bağlı olarak gelişen sekonder osteoartritir (72).

2.1.4.1.8. Ayak Bileği ve Ayak

Bu eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sık görülür ve %10 hastada ilk erozyonlar MTF eklemlerde izlenir. MTF eklem tutulumu ile yürüyüşün push-up fazında ağrı geliştiği için yürüyüş değişebilir. MTF eklem tutulumundan sonra metatars başlarının dorsal subluksasyonu ortaya çıkar, bu durumu kompanse etmek için parmaklarda fleksiyon gelişebilir (çekiç parmak). Metatars başlarının ağırlık taşıyan yüzey haline gelmesi üzerine metatars başlarının altında kallus gelişimi ve hatta ileri dönemlerde ülser oluşabilir. Subtalar ve talonaviküler eklemler RA'da sıklıkla etkilenir. Bu eklemlerde gelişen sinovit ağrı ve katılığa neden olur. Hatta bazen subtalar dislokasyona yol açabilir. Hallus valgus deformitesi sıktır. RA hastalarında ayak ağrısının bir diğer nedeni tarsal tünel sendromudur (72).

2.1.4.1.9. Diğer Eklemler

Krikoaritenoid ve temporomandibüler eklem ile kulağın küçük kemikleri daha nadir tutulur. Krikoaritenoid eklem tutulumunun ilk belirtisi konuşurken veya yutkunurken ortaya çıkan dolgunluk hissidir. Temporomandibüler eklem tutulumunda eklem üzerinde ağrı, hassasiyet ve bu nedenle ağzın yeterince açılmaması söz konusudur. RA hastalarında kulak içindeki küçük kemiklerin erozyonu ve kısalması sonrası işitme azlığı görülebilir (72).

2.1.4.2. Eklem Dışı Tutulum

RA ön planda eklemleri tutmakla birlikte aslında sistemik bir hastalıktır ve hastaların yaklaşık %40'ında hastalıklarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülmektedir. Eklem dışı tutulum romatoid faktör (RF) pozitifliği ve bazı popülasyonlarda HLA DR1 ve DR4 genleriyle ilişkili bulunmuştur. Eklem dışı tutulumu olmayan RA hastalarında yaşam süresi genel popülasyona benzer olup, eklem dışı tutulumu olan hastalarda mortalite 5 kat artmıştır (76).

2.1.4.2.1. Cilt Tutulumu

Romatoid nodüllerin varlığı RA için oldukça spesifik bir bulgudur. Nodüller hemen her zaman seropozitif hastalarda görülür. Nodüller genellikle şiddetli hastalığa eşlik eder. Cilt altı nodülleri daha çok basınca maruz kalan bölgelerde, özellikle dirseklerde, el eklemlerinin dorsal yüzünde, iskial ve sakral çıkıntılarda, saçlı derinin oksipital bölümünde ve aşil tendonu üzerinde gelişir. İç organlarda ise en sık akciğerlerde olmak üzere, kalpte, larenkste, sklerada, hatta santral sinir sisteminde nodüller görülebilir (77).

RA hastalarında en sık görülen cilt bulgusu palmar eritem olup, vaskülide bağlı nadir olarak tırnak yatağında enfarktlar ve piyoderma gangrenosum da görülebilir. RA hastalarında palpe edilen purpura sıklıkla hastanın kullandığı bir ilaca reaksiyon olarak gelişir, ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili de olabilir (72).

2.1.4.2.2. Solunum Sistemi Tutulumu

RA plevral effüzyon, pulmoner nodüller, interstisyel fibroz, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları hastalığı gibi çok çeşitli solunum sistemi bulgularına yol açabilir (72).

Plevral effüzyon en sık akciğer bulgusudur. Yan ağrısına ve ateşe yol açabilir, ancak genellikle asemptomatiktir. Tek veya çift taraflı olabilir. Plevral sıvı çoğunlukla eksüdatif olup, glukoz konsantrasyonunun düşük olması karakteristik bulgusudur. RA'ya bağlı interstisyel akciğer hastalığı uzun süreli, seropozitif romatoid artritli olan ve sigara içen kişilerde daha sık görülür. Genellikle her iki akciğer alt loblarını tutar. RA tedavisinde kullanılan metotreksat, D-penisilamin ve

altın da pulmoner tutulumu sebep olabilir. Pulmoner nodüller çoğunlukla asemptomatiktir ancak kaviteleşerek plevral effüzyona ve bronkoplevral fistüllere yol açabilir. Periferik yerleşimlidirler. Histolojik olarak romatoid nodüllerin eş değeridirler. Seropozitif, yaygın sinoviti olan hastalarda daha fazla görülürler. Genellikle hastalığın tedavisi ile gerilerler. Caplan sendromu romatoid faktörü pozitif olan RA hastalarında gelişen özel bir promokonyoz tipidir (72).

2.1.4.2.3. Kardiovasküler Sistem Tutulumu

RA hastalarında inflamasyon hücresel ve hümoral immün mekanizmalarla ilişkili olarak iskemik kalp hastalığı riskini arttırmaktadır. Kardiovasküler hastalık riskinin hastalığın şiddeti ve anti-CCP antikörlerinin varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. En sık görülen kardiyak komplikasyon perikardittir. Otopsi serilerinde perikardit oranı %50 civarındadır. Sıklıkla seropozitif ve romatoid nodülleri olan hastalarda gözlenir. Miyokard tutulumu ve buna bağlı ileti bozuklukları da görülebilir (78).

2.1.4.2.4. Sinir Sistemi Tutulumu

Nöropati sıkışmaya, vaskülit veya ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Elektromiyografi çalışmalarında RA'da periferik nöropatinin tuzak nöropati, hafif distal simetrik nöropati, tek veya multipl mononöropati veya ağır distal sensorimotor nöropati şeklinde ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (79). Bunlar arasında en sık görülen periferik tuzak nöropatileridir. En fazla median, ulnar ve posterior tibial sinirler tutulur. Mononörit, romatoid artrit vaskülit eşlik ettiğinde görülür. Atlantoaksiyel subluksasyon servikal miyelopatiye neden olabilir. Serebral vaskülit, amiloidoza ve nodüllere bağlı olarak inme, nöbet, kanama, ensefalopati ve menenjit de görülebilir (72).

2.1.4.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

RA'ya özgü bir anormallik yoktur. Vaskülitte bağlı iskemik komplikasyonlar oluşabilir. Kullanılan non steroid anti-inflamatuvar (NSAI) ilaçlara bağlı olarak gastrik ve peptik ülser görülebilir (72).

2.1.4.2.6. Renal Sistem Tutulumu

Böbrekler RA'nın kendisinden çok kullanılan ilaçlardan etkilenir. Siklosporin, altın tuzları, D-penisilamin ve NSAİ ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati ve interstisyel nefrit gibi renal bozukluklar gelişebilir. Uzun süreli hastalığı olan ve inflamasyonun iyi baskılanamadığı RA hastalarında proteinüri varlığı öncelikle amiloidozu düşündürmelidir. RA'ya sekonder amiloidozun önemli bir özelliği primer amiloidozun aksine sinoviyal tutulum yapmamasıdır (72).

2.1.4.2.7. Hematopoetik Sistem Tutulumu

RA'da anemi oldukça sıktır ve nedenleri multifaktöriyeldir. En sık normokrom normositer kronik hastalık anemisi olabilir. NSAİ ve diğer ilaçlara bağlı gastrointestinal kanama sonucu demir eksikliği anemisi görülebilir. Ayrıca folik asit eksikliği ve ilaç tedavisine sekonder kemik iliği supresyonu sonucu makrositer anemi oluşabilir. Poliartiküler tutulumu olanlarda ve aktif hastalarda trombositoz olabilir. Romatoid artritli hastalarda ayrıca immünsupresif ve sitotoksik ilaçlar sonucu veya altın, penisilamin, salazoprin tedavisine bağlı trombositopeni görülebilir (72).

2.1.4.2.8. Karaciğer Tutulumu

Hastalığın aktif seyrettiği dönemlerde ve sıklıkla kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Metotreksat, leflunamid ve NSAİ ilaçlar, karaciğer toksisitesine neden olduğu en iyi bilenen ilaçlardır. Hastalığın kendisine bağlı karaciğer toksisitesinde daha çok alkalen fosfataz ve gamma glutamil tranferaz yükselir. RA'da görülen özel bir karaciğer tutulumu tipi nodüler rejeneratif hiperplazidir. Çoğunlukla asemptomatik olabilen bu durum bazen portal hipertansiyona ve subklinik intrahepatik kolestaza yol açabilir (72).

2.1.4.2.9. Göz Tutulumu

En sık görülen göz lezyonu keratokonjunktivitis sikadır. Diğer lezyonlar ise episklerit, sklerit, keratoliz ile birlikte kornea incilmesi, korneada opasiteler ve iridosklerittir. Episklerit nadir görülür ve genellikle hastalık aktivitesine paralel seyreder. Episklerit görme keskinliğini etkilemez, ancak sekonder olarak keratit veya

katarakt gelişebilir. Daha az görülen sklerit de vasklitle, uzun süreli hastalıkla ve eklem iltihabı ile ilişkilidir. RA'nın kontrol altına alınması episklerit veya skleritin iyileşmesini sağlamayabilir. RA'da kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Steroid kullanımı katarakt veya glokoma, antimalaryaller ise keratopati ve retinopatiye neden olabilir (72).

2.1.4.2.10. Romatoid Vaskülit

Bir RA hastasında çeşitli sistemleri ilgilendiren bulgular, açıklanmayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı ortaya çıktığında romatoid vaskülit akla gelmelidir. RA tanısı olan birinde diabet, ateroskleroz, enfeksiyon, ilaç hipersensitivitesi, malignite ve diğer vaskülitlerle açıklanamayan vaskülit bulguları ortaya çıktığında bu duruma romatoid vaskülit denir. Genellikle uzun süreli, ağır, çoklu ilaç kullanımını gerektiren, erozyonları, subkutan nodülleri, yüksek titre RF pozitifliği olan hastalarda ve daha sık olarak erkeklerde ortaya çıkar (72).

2.1.4.2.11. Felty Sendromu

RA ile beraber splenomegali ve lökopeni olmasıdır. Bu duruma anemi, trombositopeni, lenfadenopatiler ve karaciğer tutulumu da eşlik edebilir. nemli mortalite nedenidir (72).

2.1.4.2.12. Kaslar

RA'da kasların etkilenmesi daha çok tutulan eklemlere yakın kaslarda atrofi şeklinindedir ve en çok interosseöz kaslarda ve kuadrisepte olur. Lenfositik nodüller veya infiltrasyon, arterite bağlı kas nekrozları ve dejenerasyonla seyreden miyopati nadiren görülebilir. D-penisilamine bağlı diffüz polimiyozit ve hidrosiklorokine bağlı nromiyopati de bildirilmiştir. Kronik steroid tedavisinde de kas atrofisi olabilir (72).

2.1.4.2.13. Kemikler

Kemik tutulumu daha çok tutulan eklemler etrafında periartiküler osteoporoz, kistik değişiklikler ve destrüksiyon (artiritis mutilans) şeklinindedir. Uzun süreli

vakalarda ve kortikosteroid tedavisi görenlerde yaygın osteoporoz ve vertebral kırıklar görülebilir (72).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

RA tanısında laboratuvar testleri ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin yerini alamaz, ancak klinik değerlendirmeyi tamamlar. Laboratuvar testleri, tanı koyma dışında RA aktivitevitesinin izleminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de oldukça önemlidir.

2.1.5.1. Serolojik ve İmmünolojik Bulgular

2.1.5.1.1. RF

Ig G'nin Fc kısmına karşı oluşmuş otoantikordır. Rutin laboratuvar incelemelerinde bakılan RF Ig M yapısındadır. RA tanı kriterleri içine alınmış tek serolojik kriterdir. Çok sık kullanılmasına rağmen RA için özgül değildir. Yaşla orantılı olarak %10-30 pozitiflik bildirilmiştir (80). İlerlemiş RA hastalarının %70-80'inde RF pozitiflik saptanır. Normal değerleri laboratuvara bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle <20 IU/ml'dir (81).

2.1.5.1.2. Anti-CCP Antikor

Flagrin ve onun sirküler formu gibi sitrulinize proteinlere karşı oluşmuş antikorlara denir. Anti CCP otoantikorlarının RA tanısı için özgüllüğü %88-96, duyarlılığı %48-68'dir. Anti CCP, RF ile birlikte değerlendirildiğinde RA tanısı için özgüllüğü %98'e çıkmaktadır. Erken RA'da ise %70 oranında pozitiflik saptanmıştır (82).

Sitrülin içeren peptidlerin flagrinden izole edildiği ve siklik sitrulinize peptid antikorlarının bu şekilde araştırıldığı Elisa testleri anti CCP1 testleri olarak bilinir. Filagrin, epitelial hücrelerde olmasına karşın, sinoviyumda bulunmadığı için anti CCP-1 test sistemlerinde kullanılan antijenin doğal bir antijen olma olasılığı yoktur. Bu nedenle RA serumunda sitrülin içeren farklı peptidler araştırılmış ve flagrin ile ilişkisiz sitrulinize bazı peptidler, antijen bağlanmasını optimal hale getirecek şekilde modifiye edilmiştir. Bu test ikinci jenerasyon, anti CCP2 testleri olarak bilinmektedir

(83). Bu nedenle günümüzde anti CCP1 yerine daha duyarlı anti CCP2 kullanılmaktadır (82).

2.1.5.1.3. Anti-Modifiye Sitrüline Vimentin (anti-MCV)

Sitrülinize proteinlere karşı oluşan otoantikör ailesinin bir üyesidir. Anti-Sa antikoru da denilen bu antikörün RA için özgüllüğü %95'in üzerinde, duyarlılığı ise %20-25, ilerlemiş RA'da da %47 olarak rapor edilmiştir (84). Tanısal değeri tartışmalıdır.

2.1.5.1.4. Kartilaj Oligometrik Matriks Protein (COMP)

Erken RA'da kıkırdak tutulumunun bir işareti olarak serum düzeyi artmakta, bu artış ileride olabilecek eklem hasarı lehine yorumlanmaktadır (85). Eklem sıvısında ve serumda artmış COMP düzeyi eklem hasarı ve klinik seyri ön gören bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmektedir (86).

2.1.5.1.5. Matriks Metalloproteinaz-3 (MMP-3)

Diğer serolojik testler kadar eklem hasarı ile ilişkili değildir. RF ile beraber kullanıldığında RF'nin özgüllüğünü %92'e çıkarmaktadır (87).

2.1.5.1.6. Anti-interlökin-1 α (Anti IL-1 α)

Bu antikörün pozitif olduğu RA hastalarında daha az eklem hasarının geliştiği gösterilmiştir (85). Normal popülasyonda bu antikörler %10-60 pozitif saptanabilmektedir. Yaş, cinsiyet ve laboratuvar tekniğine göre düzeyi değişim gösterebilmektedir (88).

2.1.5.2. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri herhangi bir patoloji için özgün olmayan, ancak inflamasyonun düzeyini yansıtan göstergelerdir. RA düşünülen bir olguda, akut faz yanıtının yüksekliği, tanıyı destekler. Ayrıca, RA tanısı kesin olan bir hastada hastalık aktivitesini ve uygulanan tedaviye alınan yanıtı gösterir (89).

2.1.5.2.1. C- reaktif Protein (CRP)

Rutin uygulamada en sık kullanılan akut faz proteinidir. Pentraksinler olarak bilinen protein ailesindedir. Tüm insanların plazmasında eser miktarda bulunur. Pnömonokların "capsul" antijenine bağlandığı için C-reaktif protein adını almıştır. Normal insan serumunda 0.5 ng/dl kadar bulunur. Yangısal olayın ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca hızla normale döner (72).

2.1.5.2.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR)

Akut faz proteinlerindeki artışı ve inflamasyonun şiddetini dolaylı olarak gösteren bir testtir. Kaba bir formülle erkeklerde yaşın yarısı, kadınlarda yaşa on eklenerek bulunan rakamın yarısının kadar olan ESR değerleri normal olarak kabul edilir (89). CRP'e göre daha geç yükselir, daha geç düzeler. Yaş, cinsiyet, gebelik, tokluk ve eritrosit sayısı gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Ancak ESH'nın RA aktivitesindeki değişime duyarlılığı oldukça iyidir (72).

2.1.5.3. Hematolojik Testler

Tam kan ve gerekirse periferik yayma ile anemi değerlendirilir. Kronik hastalık anemisine bağlı normokrom normositer anemi, serum demir ve demir bağlama kapasitesinde düşüklük tesbit edilebilir. Bazı hastalarda kemik iliği demir depolarında azalma, eritropoetin düzeylerinde yükselme saptanabilir. Demir eksikliği anemisinde ise serum demirinde düşüklük, demir bağlama kapasitesinde yükseklik saptanır. Beyaz küre sayısı normaldir, ancak şiddetli hastalığı olanlarda ve alevlenmelerde lökositöz ve trombositöz saptanabilir. Felty sendromu ve ilaçlara bağlı lökopeni ve trombositopeni olabilir. Periferik yayma genellikle normaldir ancak akut vakalarda PMNL hakimiyeti olabilir. %5 yada daha yüksek oranda eozinofili ile seyreden RA'da vaskülit, plöroperikardit, pulmoner fibrozis ve subkutan nodül insidansı yüksektir (89).

2.1.5.4. Biyokimyasal Testler

Hastada ilaç seçimi ve takibinde yan etkileri değerlendirmek açısından gerekmektedir. Rutin yapılan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bir komplikasyon veya ilaç yan etkisi olmadıkça genellikle normaldir. Serum kolesterol seviyesi azalmıştır ancak lipid seviyeleri normaldir. Proteinüri görülürse öncelikli olarak sekonder AA tipi amiloidoz dışlanmalıdır (89).

2.1.5.5. Sinovyal Sıvı Analizi

Sinovyal sıvı aktif hastalık sırasında artar ve açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşük ve eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı mm^3 'te 5 000-50 000 arasında değişir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur. İmmün kompleksleri fagosite etmiş PMNL'ler saptanabilir. Genelde glukoz düzeyi serumdan düşüktür. Müsin pıhtı deneyi bozuktur. Tedaviye dirençli artritlerde enfeksiyon açısından kültür gereklidir (89).

2.1.6. Radyolojik Bulgular

RA'da progresyonun, klinik olarak tedaviye cevabın değerlendirilmesinde rölatif olarak objektif bir gösterge olarak kabul edilir. Hastalığın seyrinde tutulan eklemlerde karakteristik değişiklikler görülür. Radyolojik bulguları erken ve geç dönme bulgular olarak incelemek uygundur (72).

2.1.6.1. Erken Evre Bulguları

1. Yumuşak doku şişliği, en çok PİF eklemlerinde ve ulnanın stiloid çıkıntısında gözlenir. Periartiküler dokulardaki ödem ve çevre tendon demetleri içinde sinoviyal sıvının birikmesi ile karakterizedir.

2. Periartiküler osteopeni, sıklıkla subkondral olarak gözlenir. Ağrı nedeniyle eklemlerin kullanılmamasına bağlı oluşur. Erken RA'lı hastalarda bazen tek bulgu olabilir.

3. Eklem aralığında daralma, pannusun eklem yüzeyi boyunca dağılarak eklem kıkırdağını harap etmesine bağlı olarak, tüm eklem yüzeyi boyunca gözlenir.

4. Erozyonlar, sıklıkla eklem yüzeyinden ziyade eklem kenarında oluşur. Hastalığın ilk yılında, hastaların %15-30'unda direkt filmde saptanabilen erozyonlar en sık, MKF eklemler, PİF eklemler ve karpal kemikler seviyesindedir. Hastalık süresi iki yılı geçen olgularda erozyonların görülme sıklığı artarak %90'dan fazlasına ulaşır (90).

RA'lı hastalarda erken dönem lezyonlarının saptanmasında magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (US) kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. MRG ile kemiklerdeki hasar kemik iliği ödemi aşamasında gösterilebilmektedir (91).

2.1.6.2. Geç Evre Bulguları

Sıklıkla hastalık tanısından yıllar sonra ortaya çıkar. Subluksasyon ve luksasyonlar tipik örneğidir. MKF eklemlerdeki subluksasyon ulnar sapmaya yol açar. PİF eklemlerdeki fleksiyon, DİF eklemlerde ekstansiyonun oluşturduğu düğme iliği ve PİF eklemlerde ekstansiyon, DİF eklemlerde fleksiyonun oluşturduğu kuğu boynu deformitelerinin varlığı geç dönemde çoğu hastada olabilir.

2.1.7. Tanı

Belirli bir etyolojik ajan olmadığı için RA tanısı koymak oldukça zordur. Progresif, kronik bir hastalık olan RA'da erken tanı koymak çok önemlidir. Eklem hasarı ve fonksiyon kayıpları hastalık sürecinde erken meydana gelir. Radyolojik sonuç çalışmaları yeni başlangıçlı RA'lı hastaların %70' inde ilk üç yılda kemik erozyonunun geliştiğini göstermiştir (92). Tedavi edilmeyen hastaların çoğunluğunda devam eden inflamasyon, eklem hasarı, fonksiyonel bozulma ve erken mortalite ile sonuçlanır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Ancak kesin tanı konulmasını tek başına sağlayacak klinik, radyolojik ya da serolojik bir test yoktur. Hastalığı düşündüren klinik bulgularla birlikte radyolojik ve laboratuvar bulgularının olması tanı konulmasını sağlayabilir.

Tanıdaki bu zorluklar nedeni ile 1987 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından yeniden gözden geçirilen kriterler RA sınıflandırılması için

geliştirilmiş olsada RA tanısı olasılığını kuvvetlendirdiği için tanıda kullanılmaktadır. Duyarlılığı % 91-94, özgüllüğü %89'dur.

Tablo 1. ARA tarafından 1987 yılında revize edilmiş RA sınıflandırma kriterleri

KRİTERLER	AÇIKLAMA
1. Sabah sertliği	Eklem çevresinde 1 saatten fazla süren sabah sertliği
2. En az 3 eklemden artrit	En az üç eklem bölgesinde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit.
3. El eklemlerinde artrit	Elde en az bir eklem bölgesinde şişlik.
4. Simetrik artrit	Aynı eklem bölgesinde bilateral olarak artrit (PİP, MCP, MTP'de mutlak bilateral tutulum olmayabilir.)
5. Romatoid nodüller	Kemik çıkıntılar, eklem ekstansör yüzlerinde subkutan nodüller.
6. RF pozitifliği	Herhangi bir yöntemle RF pozitifliğinin gösterilmesi.
7. Radyolojik bulgular	Ön-arka el ve bilek grafilerinde RA'nın tipik erozyonların gösterilmesi

* Bu bulgulardan en az 4 tanesi olmalı ve ilk 4 tanesi de en az 6 hafta süre ile devam etmelidir

2.1.8. Ayırıcı Tanı

RA ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar

1. Ayırımı yapılmamış seronegatif poliartrit
2. Psöriyatik artrit
3. Fibromiyalji ve hiper mobilite sendromu
4. Enfeksiyöz artritler
5. Kristal artritler (Gut, psödogut)
6. Eroziv inflamatuvar osteoartrit
7. Reiter's sendromu
8. Enteropatik artritler
9. Sistemik lupus eritematoz
10. Polimiyozit / dermatomiyozit
11. Skleroderma

12. Sarkoid artriti

13. Viral nedenlere bağlı poliartritler (Rubella enfeksiyonu, parvovirüs B19 enfeksiyonu, hepatit B enfeksiyonu)

14. Polimiyalji romatika

2.1.9. Tedavi

2.1.9.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Hastanın hastalığı hakkında eğitilmesi, koruyucu amaçla lokal ve tedavi amacıyla genel istirahati önemlidir. Eklem korunması, eklem hareket açıklığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesine yönelik fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Sıcak, soğuk, elektroterapi gibi bazı yöntemlerin ağrıyı azaltmada ilaca ek olarak kullanılabilceği unutulmamalıdır. Eklemlerin günlük yaşantı içerisinde uygun ve doğru kullanımının öğretilmesi, uygun splint ve ortezlerle desteklemesi çok önemlidir. Bu arada düzgün postürün korunması göz ardı edilmemeli, egzersiz programları buna göre planlanmalıdır (93).

2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi

2.1.9.2.1. Non Steroidal Anti İnflamatuvar (NSAİ) İlaçlar

NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz 1 ve 2 (COX-1, COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu bloke eder ve böylece terapötik etkilerini oluştururlar (94). Analjezik ve anti-inflamatuvar özelliklerine karşın, hastalığın seyrini değiştirebildikleri ya da eklem hasarını önleyebildikleri gösterilememiştir. Bu nedenle RA tedavisinde uzun dönemde hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (DMARD) ile birlikte kullanılmalıdırlar (93). Hastalığın progresyonunu önleyici DMARD'ların etkisinin geç başlaması nedeniyle tedavi başlangıcında DMARD'lar mutlaka NSAİ ilaçlar ve/veya kortikosteroidler ile birlikte verilmelidirler.

En sık kullanılan klasik NSAİ ilaçlar tolmetin, naproksen, ibuprofen, diklofenak, indometazin; COX-2 selektif NSAİ'lar etodolak, nimesulid, meloksikam ve COX-2 spesifik NSAİ'lar refokoksib, selekoksib'dir.

Klasik NSAİ ilaçların kullanımında en ciddi yan etkiler gastrointestinal toksisiteye bağlıdır (95). COX-2 selektif inhibitörlerinin ciddi gastrointestinal yan etkileri kalsik NSAİ ilaçlara göre belirgin olarak azken, etkinlikleri eşdeğer ve maliyetleri daha yüksektir (93).

NSAİ ilaçlara bağlı gastroduodenal ülser risk faktörleri; ileri yaş (>75 yaş), ülser öyküsü, birlikte antikoagülan veya steroid kullanımı, yüksek dozlarda NSAİ ilaç kullanımı, çoklu NSAİ ilaç kullanımı, alta yatan ciddi hastalıktır (96). Gastrointestinal yan etkileri minimize etmek için ciddi hastalığı olanlarda NSAİ ilaç yerine düşük doz steroid kullanılması, selektif COX-2 inhibitörü kullanımı veya NSAİ ilaç ve gastroprotektif ilaçlarla birlikte kullanılması önerilebilir (93)

2.1.9.2.2. Kortikosteroidler

Düşük doz (<10 mg/gün prednizolon eş değeri), pulse (100-1000 mg/gün IV metil prednizolon) ve lokal intra-artiküler steroid enjeksiyonları, RA'nın aktif dönemlerinde semptomların giderilmesinde çok etkilidir (97). RA'da düşük doz prednizon, DMARD grubu ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik amaçla "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır.

Glukokortikoidler NSAİ ilaçlara göre sadece potent anti-inflamatuvar ilaçlar olmayıp halen tartışmalı bir konu olsa da aynı zamanda düşük dozlarda hastalık modifiye edici etkilerinin de olduğu düşünülmektedir (98). Düşük dozlarda kemik hasarını durdurmasının yanı sıra eklem şişliği ve hassasiyetini belirgin şekilde azaltması nedeniyle, erken romatoid artrit tedavisinde düşük doz steroid kullanımı gündeme gelmiştir (99). Ancak güvenilir kortikosteroid dozu tartışmalıdır ve kronik kortikosteroid uygulaması önemli toksisite potansiyeli taşımaktadır. Hastalara uzun dönem düşük doz steroid tedavi planlanırken yararları ve yan etkileri birlikte değerlendirilmelidir. (100)

Yüksek doz kortikosteroid tedavisi, düşük doz steroide yanıt vermeyen hastalarda, vaskülit, cilt ülserleri, mononöritis multipleks, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda 1 mg/kg/gün prednizolon kullanılır (101). Çok şiddetli sistemik bulguları olanlarda pulse steroid (1gr/gün)

infüzyonu uygulanır. Yüksek doz tedavi intravenöz yol yanında intramusküler yolla da yapılabilir.

Eklem ve eklem çevresi yapılarına steroid enjeksiyonları, özellikle, sistemik tedaviye karşın az sayıda eklemde belirtileri devam eden veya alevlenme görülen hastalarda yararlıdır. Ancak RA'da her eklem alevlenmesi primer hastalığa bağlı olmayabilir. Enjeksiyonlar öncesinde septik artrit olasılığı dışlanmalı ve üç aydan daha sık enjeksiyon yapılmamalıdır. Tekrarlayan eklem enjeksiyonlarına gereksinim olması, genel tedavi planının gözden gözden geçirilmesini gerektirir.

Kortikosteroidler hamilelikte kullanılabilir. Bu durumda prednizolon tercih edilmelidir. Laktasyon sırasında süte geçen kortikosteroid miktarı çok az olduğundan, 20 mg'dan düşük dozlarda rahatlıkla bebek emzirilebilir (101).

2.1.9.2.3. Hastalığı-Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

RA'nın tam bir küratif tedavisi olmadığı için tedavide amaç, hastalık seyrini değiştirerek hastalığı remisyona sokmaktır. Bu amaçla kullanılan ilaçlara temel etkili ilaçlar, hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ya da yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar adı verilmektedir. DMARD'lar hastalık aktivitesini azaltan, radyolojik olarak eklem erozyon gelişimini engelleyen, hastaların yaşam kalitesini düzelter ve eşlik eden diğer morbitite durumlarını azaltan yavaş etkili ilaçlardır.

RA tedavisinde günümüzde en çok tercih edilen hastalık modifiye edici ilaçlar metotreksat, sulfasalazin, leflunamid, hidrosiklorokin ve anti TNF ilaçlardan oluşmaktadır. Siklosporin, azatiopirin, altın, D-penicillamin, anakinra, abatasept ve ritüksimab daha az kullanılmaktadır (100).

RA'da tek bir ilaç ile remisyonu sağlamak mümkün olmaz. Bu durumda, tek bir uzun etkili ilaca ikinci veya üçüncü bir uzun etkili ya da biyolojik ajan eklenebilir veya başlangıcından itibaren kombinasyon tedavileri ile başlanabilir. Ancak ciddi yan etkileri olan bu ilaçların, kombinasyon halinde daha ciddi yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır (100).

2.1.9.2.3.1. Metotreksat

RA'nın tedavisinde hem tek başına hem de diğer uzun etkili ilaçlarla birlikte en sık kullanılan ilaçtır. Genelde tedavi için ilk seçilen ilaçtır. Metotreksat (MTX) bir folik asit analogudur ve yüksek dozlarda folik asitin dihidrofolat reduktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar (102). MTX hücre içinde aminoimidazol karboksamid ribonükleotid transforaminaz (AICAR) enzimini baskılayarak adenozin oluşumunu arttırır. Adenozin aralarında TNF- α , IL-6 ve IL-8'inde bulunduğu pek çok proinflamatuvar sitokin yapımını ve nötrofil fonksiyonlarını inhibe eder. MTX'in antiinflamatuvar etkisinin başlıca nedeni adenozin artışıdır (103).

MTX hem oral hem de parenteral olarak kullanılabilir. Başlangıç dozu genellikle haftada tek doz 7,5-15 mg'dır. İstenilen etkiye ulaşabilmek için doz genellikle 1-3 ay sonra kademeli olarak (2.5-5 mg) 25-30 mg'a kadar arttırılabilir. MTX'in etkisinin başlangıcı yaklaşık 6-8 haftadır. DMARD'lar arasında MTX'in etkinlik ve toksisite oranı en iyi olan ajan olduğu bildirilmiştir (102).

Düşük dozun oral yolla (< 20 mg) emilimi oldukça iyidir (%60). Yeterli serum düzeyine 1-2 saatte ulaşır ve yarılanma ömrü 6-8 saattir. Karaciğerde metabolize olur, %50'si proteinlere bağlanır. MTX'in kendisi ve metabolitleri idrarla atılır (%80) (103).

MTX'in alopesi, mukozal, gastrointestinal ve sitopenik yan etkilerini azaltıcı etkisi nedeni ile folik asit ile birlikte kullanımı önerilmektedir. 1 mg/gün veya 5-15 mg/hafta dozunda, MTX alınan gün dışında genellikle MTX alımını takip eden 24 saat içinde kullanımı önerilmektedir. Folik asit kullanımı MTX'in etkinliğini minimal azaltmaktadır. MTX'in pulmoner ve hepatik yan etkileri folik asit kullanımından etkilenmemektedir. MTX ile tedavi edilen hastaların %50'sinde yan etkiler görülmektedir fakat çoğunluğu minör yan etkiler olup tedavinin kesilmesine gerek kalmamaktadır. Başlıca görülen yan etkiler GİS yakınmaları ve hafif transaminaz yüksekliğidir. Bulantı MTX kullanımında sık görülen bir sorundur ve ilaç alımından 24-48 saat sonra görülür. Bu yan etkiler folik asit alımı, dozun azaltılması, oral formdan parenteral forma geçilmesi veya oral dozu ikiye bölerek 12 saatte bir vermekle azaltılabilir (100).

MTX'in en önemli yan etkisi kemik iliği ve karaciğer üzerinedir. Tedavi başlangıcında kan sayımları, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına bakılır, akciğer grafisi çekilir. Yan etkileri kontrol etmek için başlangıçta ve doz artışları süresince aylık, daha sonra iki ayda bir kan sayımları ile birlikte karaciğer testleri yapılır. İlaç dozu sabitleşince kontrollerin üç ayda bir yapılması yeterli olur. Karaciğer enzim yükselmeleri ile sık karşılaşılsa da ilaç dozu ayarlamaları ile bunun üstesinden gelinebilir. Uzun dönemde ciddi karaciğer fibrozu veya siroz gelişimi oldukça nadirdir ve rutin karaciğer biyopsisine pek ihtiyaç duyulmaz (104). Nadir görülen ancak öldürücü olabilen yan etkilerinden biri de, öksürük, artan dispne ve ateşle kendini gösteren akut veya subakut hipersensitivite pnömonisidir. Bu durumda MTX mutlaka kesilmeli, infeksiyon dışlanarak yüksek doz steroid ile tedaviye başlanmalıdır. İlaç kullanımı seyrinde hastaların %10'unda yeni ve artan yaygın nodüloz saptanır. MTX ile tedavi edilen %3 vakada lökopeni, trombositopeni, megaloblastik anemi ve pansitopeniyi içeren hematolojik yan etkiler görülebilmektedir. MTX teratojenik bir ajandır, kullanımı sırasında kontrasepsiyon mutlaka önerilmelidir. MTX kullanan hasta hamileliği düşünüyorsa hamilelik öncesi en az 3 ay önceden MTX'ı kesmelidir. Ayrıca emziren kadınlarda da MTX'in kullanımı kontrendikedir (100).

2.1.9.2.3.2. Leflunamid

Leflunamid, mitokondriyal dihidroorotat dehidrogenaz enzimini bloke ederek primidin yapımını ve böylece lenfosit proliferasyonunu engeller. İmmun sistem ve inflamasyonda önemli olan tirozin kinaz aktivitesi ve nükleer faktör KB aktivasyonu ve gen ekspresyonunu baskılar. Ayrıca B hücre çoğalması, immünglobulin yapımı ve nötrofil kemotaksisi üzerine de etkisi vardır (105).

RA aktivitesi ve radyolojik progresyonu azaltmada MTX'la eşdeğer bulunmuştur. Diğer uzun etkili ilaçlarla ve biyolojik ajanlarla birlikte kullanıldığında, leflunamidin daha etkili olması dışında yan etkilerinin artacağı da unutulmamalıdır (100).

Oral alımından sonra emilimi çok iyi olan bu ilacın hemen hemen tamamı karaciğeri ilk geçişini takiben metabolize olur ve aktif şekli olan malononitriloamide (A77 1726) dönüşür. Plazmada sıkıca proteinlere, özellikle albümine bağlanır.

Enterohepatik tekrar dolaşım, ilacın yarılanma ömrünün uzamasını sağlar ve bu süre 15-18 gündür. Sağlıklı bireylerde böbrek ve sindirim kanalından atılan miktarı hemen hemen eşittir (100).

Kararlı plazma düzeyine ulaşmak için ilk üç gün peşpeşe günlük oral 100 mg yükleme dozu verilir ve daha sonra leflunamid 20 mg ile devam edilir. Tam etki görülürse günlük doz 10 mg'a indirilir. Yükleme dozu verilmezse kararlı ilaç düzeyine ulaşmak için iki ay beklemek gereklidir (100).

Yan etkileri en sık gastrointestinal sistem üzerinedir. Hastaların üçte birinde diyare görülür, doz azaltılması ve bazen ilaç kesilmesine neden olur. En önemli yan etkisi karaciğer üzerinedir. Hastaların %5-10'nunda karaciğer enzimlerinde yükselme görülür. Enzim düzeyleri normalin iki ya da üç katı yüksekliğine çıkabilir. Bu durumda günlük doz 20 mg'dan 10 mg'a azaltılarak tedaviye devam edilebilir. Haftalık izlem gerekmektedir. Eğer 3 katından daha fazla yükseklik varsa ilaç kesilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri normale dönüncüye dek izlemeye devam edilmelidir. Metotreksat ile beraber kullanılabilir ancak hepatoksisite riskinin arttıracağı hatırlanmalıdır. Leflunomid kullanımı ile alopesi görülebilir. Alopesi bir kaç ay içinde düzelme gösterir. Ayrıca çeşitli döküntüler, pansitopeni, periferik nöropati, interstisyel pnömoni diğer yan etkileridir. Leflunomid ile tedavi edilen hastalarda hipertansiyon ve kolesterol düzeylerinde artış görülebilir (100).

Teratojenik etkisi nedeniyle gabelikte ve gebe kalma niyeti olanlarda kullanılmaz. Böyle bir durumda ilaç eliminasyon işlemi uygulanır. Bunun için 11 gün süreyle günde 3 kez 8 gr kolestramin veya günde 4 kez 50 gr aktif kömür verilir (100).

2.1.9.2.3.3. Sulfasalazin

Sulfasalazin (SLZ), azo bağı ile birbirine bağlanmış olan 5-amino salisilik asit (5-ASA) ve sülfapiridin (antibakteriyel) moleküllerinden oluşmaktadır. SLZ'nin sadece % 10-20'si absorbe olur. İlacın büyük bölümü kolona kadar ulaşır ve burada azo bağı kolonik bakteriler tarafından parçalanır. Aminosalisilik asit ve sülfapiridine ayrılır. SLZ'nin antiromatizmal etkisi, sülfapiridine aittir. SLZ ve metabolitleri tarafından lökositlerin migrasyonu ve lipooksijenaz yolu ile lökotrienler inhibe edilir,

böylece iltihap önlenir. SLZ'nin antiinflamatuvar etkisi buna bağlanmaktadır. İn vitro olarak insan lenfositleri üzerine etkili olup, mitojenezi inhibe eder. Aktif lenfosit sayısı düşer. T ve B lenfositlerin sayısı azalır. IgA ve IgM düzeylerini azaltır. Romatoid faktör titresi düşer. Periferik mononükleer hücrelerin proliferasyonunu ve RNA sentezini azaltır. TNF alfa'nın membran reseptörüne bağlanmasını engeller. Yaygın olarak kullanılan doz 2gr (1.5-3 gr) civarındadır ve enterik kaplı tabletlerden yemeklerle birlikte günde 2 kez alma şeklinde uygulanır. Başlangıç dozu, yan etki riskini azaltmak için genellikle 500 mg-1 gr olarak verilir. Tolere edilirse doz haftada bir 500 mg/gün artırılır. SLZ'in etkisi ilk 1-2 ay arasında görülür (100).

Uzun zamandır inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılan SLZ'nin RA'da etkili olduğu gösterilmiştir. RA'da klinik ve akut faz reaktanlarında düzelleme sağlamasına rağmen eklem hasarı üzerine etkisi az bulunmuştur. Bu nedenle RA'da MTX ve SLZ'i birebir karşılaştıran çalışmalarda, SLZ sıklıkla MTX'den daha az etkili bir ilaç olarak kabul edilmektedir (lit106).

SLZ genellikle iyi tolere edilmekle birlikte ilacın yan etkileri, çoğunlukla ilaç başlangıcının ilk ayında görülür. Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve dispepsi; başağrısı, başdönmesi gibi yakınmaları sıkça görülür ve genellikle doza bağlıdır. SLZ'nin seyrek fakat önemli yan etkilerinden biri de kemik iliği üzerinedir (myelosupresyon). Bu etki kendisini anemi, lökopeni veya trombopeni ile gösterir. Bu nedenle ilaç başlangıcında sıkça, sonra birkaç ayda bir kan sayımları yapılarak kontrol edilir. Özellikle renal ve hepatik disfonksiyonu ve kan diskrazisi olanlarda periyodik takip önemlidir. Önemli bir noktada sulfonamid ve salisilat hassasiyeti olanlarda SLZ kullanılmamalıdır (lit100).

Gebelik ve emzirme döneminde güvenle kullanılacak nadir DMARD'lardan bir tanesidir (HCQ ve düşük doz glukokortikoidlerle birlikte). Kadınlarda fertilitte ve konsepsiyon üzerine etkisi olmadığı için gebe kalmayı düşünen hastalarda tercih edilebilecek bir ilaçtır. Erkeklerde ise, sperm sayısında ve motilitedeki azalmaya bağlı geçici infertiliteye neden olabilir (lit100).

2.1.9.2.3.4. Antimalaryal İlaçlar

4-aminokinolin derivativesi olan klorokin (CQ) ve hidroklorokin (HCQ) romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. CQ ve HCQ arasındaki fark, CQ'de zincir bölgesindeki tersiyer aminonitrojene bağlanan etil grubu yerine, HCQ'de hidroksietil grubunun bulunmasıdır. Oral alındığında hızla emilir, dokulara geçer, özellikle pigmente dokularda çok daha fazla olmak üzere, buralarda birikir. Dokularda depo edildiği için yarılanma ömrü uzar. Etkili olabilmeleri için (kararlı plazma düzeyine ulaşmaları için) 2-4 ay gibi bir süre geçmesi gerekir. Antimalaryallerin %50-70'i böbrekten atılır. %15-30'u ise karaciğerde inaktif metabolitlerine dönüşür. Antimalaryaller asidik mikro çevre oluşturarak intrasellüler fonksiyonları etkiler, makrofaj ve monositlerin antijen sunum kapasitelerini inhibe ederler.

Antimalaryaller RA tedavisinde orta derecede etkilidirler, fakat düşük yan etki profili nedeni ile RA'lı hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. RA tedavisinde kullanılan CQ ve HCQ radyolojik olarak kemik erozyonu üzerine ve eklem destruksyonuna etkisi yoktur (107). Maksimum etkinlik için gereken süreyi kısaltmak amacıyla yüksek yükleme dozu (1200 mg/gün) kullanılabilen fakat yan etkilerde artış görülmektedir. Antimalaryaller diğer DMARD'lar ile karşılaştırıldığında zayıf etkilidir, Bu nedenle sıklıkla MTX ile kombine edilmektedir.

Antimalaryallerin yan etkilerinin çoğu geçicidir ve ilacın kesilmesini gerektirmez. Yan etkilerin çoğunun günlük doz ile ilgili olduğu; hidroklorokin için 400mg/gün ve klorokin için 500 mg/gün dozlarında yan etkiler fazla iken, daha düşük dozlarda toksisite riski de azalmaktadır. Antimalaryallerin en önemli yan etkileri retinopatidir. Bu korkulan yan etki, yüksek ilaç dozuyla ilişkilidir ve görmede azalma ile ortaya çıkar. HCQ'in retinotoksik etkisi CQ'den daha azdır. Döküntü, tedavinin kesilmesine en sık neden olan yan etkidir. HCQ kullanan hastalarda artmış fotosensitivite görülebilir, cilt ve saçta gri renkli hipopigmentasyon veya mavi-siyah hiperpigmentasyonu da içeren pigmentasyon değişiklikleri olabilir. Alopesi gelişebilir. Antimalaryallerin GİS yan etkileri NSAİ ilaçları taklit edebilir ve epigastrik yanma, bulantı ve kusma şeklinde ortaya çıkabilir (100).

HCQ ve CQ plasentadan ve anne sütünden geçer. Bu ilaçların gebelikte kullanımlarının zararlı olabileceği düşünülmüşse de son zamanlarda, fetusa ve çocuğa zararlı olmadığı gözlemlenmiş, gebelik ve laktasyon döneminde devam edilmesi önerilmektedir (107).

2.1.9.2.3.5. Altın Tuzları

Ülkemizde mevcut olmayan altın tuzlarından altın sodyum tiomalat (ASTM), altın sodyum tioglukoz (ASTG) paranteral, auranofin ise oral olarak kullanılır. Parenteral verilen altın tuzları proteinlere bağlanır; daha sonra çoğunlukla retikulo-endotelial dokularda depolanır. Oral alınan altının ancak %25'i emilir. Parenteral verilen altın tuzları yıllarca vücutta kalır. Kontrollü çalışmalarda parenteral altın tuzlarının RA tedavisinde etkili olduğu ve radyolojik kötüleşmeyi de yavaşlattığı kanıtlanmıştır. Yalnız uzun süre kullanımda altına uyum, yan etkisi nedeniyle iyi değildir.

Tedaviye 10 mg intramüsküler test dozu ile başlanır. Daha sonra, haftada bir 50 mg yapıldıktan sonra haftada bir 50 mg İM ile devam edilir. Karar vermek için toplam doz 1000 mg oluncaya kadar beklenir. Bu doz sonunda tedaviye cevap yoksa ilaç bırakılır; fakat tedaviye yanıt varsa injeksiyon araları 2-3 haftaya açılır. Klinik iyileşme varlığında yanıtı göre aylık veya birkaç ayda bir 50 mg ile tedavi sürdürülür. Klinik etkinlik 4-6. ayda başlamaktadır. Oral altın ise genelde 6 mg /gün (günlük 2 doza bölünerek) ile başlanır ve 3 ay sonra doz 9 mg/gün olarak arttırılır. Enjektabel form oral forma göre, özellikle eklem hasarı üzerine, daha etkilidir (100).

İntra musküler altın tedavisinde toksisite yaygındır ve hastaların %30-40'ında meydana gelir. Mukokutanöz yan etkiler toksisitenin %60-80'ini oluşturur. Dermatit ve oral ülserler, kaşıntı, eritematöz ve makuler döküntü görülür. Altın tedavisinin yan etkilerin arasında önemli olan nefropati ve kemik iliği baskılanmasıdır. Ayrıca allerjik reaksiyonlarda önemlidir. Kahverengi pigmente alanlarla seyreden deri döküntüleri tedavinin kesilmesini gerektirir (100).

2.1.9.2.3.6. Siklosporin

Antifungal bir ilaç olarak geliştirilen siklosporin immünomodülatör özelliğe sahip fungal peptittir. Etkisi ağırlıklı olarak T hücreleri üzerinedir. T lenfosit ve sitokin oluşum inhibisyonu yapar (100).

RA'da, özellikle MTX ile birlikte kullanıldığında, etkin olmasına rağmen yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Siklosporin 2.5 mg/kg/gün dozunda, günlük doz ikiye bölünerek başlanır. 8. haftada yetersiz yanıt alınırsa doz 0.5-0.75 mg/kg/gün arttırılır. 12. haftada tekrar yetersiz yanıt alınırsa maksimum doz olan 4mg/kg/gün kullanılır. 16. haftada yarar gözlenmez ise tedavi sonlandırılır. Kan basıncı ve böbrek fonksiyon testleri takip edilerek NSAİ ilaçlar ve glukokortikoidler ile birlikte kullanılabilirler (100).

Siklosporin hamilelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır. Renal fonksiyonlarda azalma ile kendini gösteren renal toksisite öncelikli olan yan etkisidir. Hipertansiyon, hirsutizm, hiperpigmentasyon, tremor, diş eti hiperplazisi, malignite ve enfeksiyon riskinin artması diğer yan etkileridir (100).

2.1.9.2.3.7. Siklofosfamid

Siklofosfamid alkalizan ajanlardan biridir. Son zamanlarda RA tedavisinde ciddi yan etkileri ve başka ilaç seçeneklerinin olması nedeniyle artık pek kullanılmamaktadır. Ancak diğer tedavilere dirençli ve vaskülitte seyreden ağır RA hastalarına verilmektedir. Siklofosfamid genelde ayda bir 500-1 000mg/m² veya 15 mg/kg verilir. En sık yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır (100).

2.1.9.2.3.8. Azatioprin

Azatioprin, pürin analogu olup DNA sentezini engeller. Lenfosit çoğalmasını baskılar. İmmünsüpresif etkisi yanında ayrıca nonspesifik antiinflamatuvar etkisi de vardır. RA'da kullanılan doz kilo başına 1.25-2.5 mg'dır. RA'da diğer DMARD'lar kadar başarılıdır (100).

Bulantı, kusma ve karın ağrısı sık görülen yan etkilerindedir. Kemik iliği üzerine etkileri önemli aylık kan sayımları ile mutlaka kontrol edilmeli, lökopeni ve trompositopeni varsa ilaç dozu azaltılmalıdır (100).

2.1.9.2.3.9. D-penisilamin

D-penisilaminin etki yolu tam olarak bilinmemesine rağmen ilaç divalent katyonlar üzerine kelatör etki, B6 vitamini antogonizmi ve sülfidril ve disülfid grupları arasında değişim ve fibroblast üzerinden iltihabı baskılar (100).

Tedavide klinik etkisi 3-6 ay sonra görülmeye başlanır. İlaça başlangıçta 125 mg gibi düşük dozda başlanır ve ayda bir 125 mg artırılır. Kullanılan günlük idame dozu 500-600 mg'dır.

Yan etki hastaların yarısında ortaya çıkar. Kaşıntılı döküntü, bulantı, iştahsızlık, kusma ve tad duyusu kaybı en sık görülen yan etkileridir (100).

2.1.9.2.4. Biyolojik Ajanlar

1990'lı yılların ortasından itibaren de sitokinler hedef alınarak ilaç geliştirilmeye başlanmıştır. RA patogeneğinde merkezi görevleri bulunan ve inflamasyonun düzenlenmesinde kilit rolleri olan TNF, IL-1 hedef olarak seçilen sitokinlerin başlıcalarıdır. TNF- α ve TNF- α reseptörleri hücrel aktivasyon ve apoptoz düzenlenmesinde görev alan başlıca sitokinlerdir. Asıl olarak pro-inflamatuar görevleri vardır. TNF- α 'nın başlıca biyolojik görevleri: adezyon moleküllerinin ekspresyonu, proinflamatuar sitokinlerin sentezlenmesi (IL-1, IL-6 gibi), kemokinlerin sentezlenmesi (RANTES, IL-8 gibi), farklı hücre tiplerinin aktivasyonu (T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar gibi), matrix metalloproteinazların uyarılması, anti-viral ve anti-tümör etkileridir. RA'da inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF- α merkezi rol oynar. RA hastalarının sinovyumlarında TNF- α ve TNF- α reseptörlerinin aşırı derecede bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (100).

2.1.9.2.4.1. Etanersept

Etanersept soluble TNF reseptör füzyon proteindir (p75 + IgG). Etanerseptin dolaşan veya hücreye bağlı TNF- α molekülünü bağlama ve bu sayede TNF reseptörüne bağlanmayı engelleme özelliği vardır. Etanersept, infliksimabın aksine TNF eksprese eden hücrede lizis yapmaz. Ortalama yarı ömrü 102 saattir (4.1-12.5 gün). Deri altına uygulanır. Kontrollü çalışmalarda daha yüksek dozda verilmesinin

etkinliğinde değişme yapmaksızın yan etkilerde artmaya neden olduğunu gösterdiği için önerilen doz haftada iki defa 25 mg'dır (100).

Etanersept ile tedavi edilmekte olan hastaların bazılarında 6-12 ay sonra ilacın etkinliğinde azalma olabileceği görülmüştür. Bu durum hasta veya doktorların etanersept yanında kullandıkları DMARD'ları kesme eğiliminde olmasına, oluşan antikora veya RA hastalarında oluşan kompleks inflamasyonun TNF dışı bir yoldan inflamasyonu devam ettirmesine bağlı olabilir. Bu durumlarda etanerseptin dozunun artırılması ek yarar sağlamamaktadır. Bu hastalarda diğer DMARD'lar ile birlikte kullanım alternatif bir yaklaşım olabilir (100).

2.1.9.2.4.2. İnfliksimab

RA tedavisinde ilk olarak kullanılan anti TNF ilaçtır. İnfliximab, bir kimerik fare-insan monoklonal antikorudur. TNF- α 'nın solubl ve transmembran proteinlerine yüksek affiniteyle bağlanarak TNF- α 'nın biyolojik aktivitesini nötralize eder ve reseptörüyle etkileşimini inhibe eder. Ortalama yarı ömrü 8-9,5 gündür. Önerilen doz 3-5 mg/kg, 0.2 ve 6.haftada daha sonra 8 haftada birdir. Bazı hastalarda idame süresi 4-6 haftada bir verilecek şekilde kısalabilir. İntravenöz infüzyon şeklinde en az 2 saatte gidecek şekilde verilmesi önerilmektedir. Tedaviye MTX eklenmesiyle anti-şimerik antikor sıklığında belirgin azalma olmuştur (100).

İnfliksimab tedavisinde önemli noktalardan bir tanesi hastaların ilk dozdan sonra kendilerini iyi hissetmeleridir. Bu nedenle bir hastada yükleme dozları verilirken hastanın klinik bulgularında hiç düzelme olmuyor ise klinisyen tedavinin dozu ve süresi konusunda dikkatli olmalıdır. Hastaların yaklaşık %25'inde yeterli serum konsantrasyonuna ulaşamaz ve bu da daha az klinik yanıtla sonuçlanır. Bu durumda kısa aralıklı ve/veya daha yüksek dozlarda kullanım yoluna gidilebilir. Akılda tutulması gereken bir diğer sorun da infliksimab tedavisini 2 sene veya daha uzun süre alan hastalarda etkinlikte %20-30'lara varan azalma olmasıdır. Bu durumda doz artırılması veya infüzyon aralıklarının kısaltılması etkilidir (100).

2.1.9.2.4.3. Adalimumab

Tamamen klonlanmış insan IgG1 monoklonal antikorudur. Bu rekombinant insan IgG1 monoklonal antikorunun en önemli avantajı daha az immünojenik olması ve yarı ömrünün daha uzun olmasıdır. 2003 yılında FDA tarafından RA tedavisinde onay almıştır. Adalimumabın yarı ömrü 10-20 saattir ve 40 mg dozunda deri altına 15 günde bir yapılır. TNF- α 'nın solubl ve transmembran formlarına yüksek affiniteyle bağlanarak TNF- α 'nın reseptörleriyle etkileşmesini engeller ve böylece bu sitokinin biyolojik aktivitesi inhibe edilmiş olur. Nötralize insan anti-human antikorları adalimumab tedavisiyle de oluşsa da oranı %1 ve altında görülmüştür (100)

Adalimumab-MTX kombinasyon tedavisi, ACR 50 cevap kriterlerine göre semptom-bulguları azaltmada ve eroziv progresyonu önlemede Adalimumab ve MTX monoterapisine göre üstün bulunmuştur (100).

2.1.9.2.4.4. Anti-TNF İlaçların Yan Etkileri

Enjeksiyon/infüzyon yeri reaksiyonları, enfeksiyonlar, oto-immün fenomen, malinite, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalıklar ve hematolojik sorunlar anti-TNF ilaç kullanımıyla birlikte oluşan yan etkilerdir (100).

2.1.9.2.5. Anakinra (IL-1 Ra)

Anakinra, IL-1 reseptör antagonistidir. Bu antagonizmayı kompetitif inhibisyonla yapar. Birçok farklı fonksiyonları vardır. Bunlardan bazıları T ve B hücre aktivasyonu, diğer sitokin ve kimokinlerin uyarılması (IL-6, IL-8, TNF), yıkım enzimlerinin salınımı, sinovisit proliferasyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonu, kemik ve kıkırdak yıkımıdır (100).

RA tedavisinde uygulanması önerilen doz subkutan enjeksiyon ile 100 mg/gündür. Tek başına kullanılabilceği gibi MTX ile de kombine edilebilir. Enfeksiyon oranını artırma potansiyelinden dolayı TNF- α inhibitörleri ile kombinasyonu önerilmemektedir. İneksiyon yeri reaksiyonları en sık bildirilen yan etkilerdendir. Alerjik reaksiyonlar ise nadir görülür. Diğer yan etkiler baş ağrısı, bulantı, ishal, sinüzit, influenza benzeri sendrom ve karın ağrısı olarak bildirilmiştir.

Hastalar infeksiyon semptomları açısından yakından takip edilmelidir. Eğer hastada ciddi infeksiyon gelişirse tedavi bırakılmalıdır. Nötrofil sayısı tedavinin başlangıcında saptanmalı, tedavi süresince ilk üç ay boyunca her ay, daha sonra bir yıl boyunca dört ayda bir tekrarlanmalıdır (100).

2.1.9.2.6. Rituximab

Ritüksimab lenfoma tedavisinde uzun süredir kullanılan anti-CD20 monoklonal antikorudur. Belirgin B hücre depleasyonu yapar. Komplemana bağlı sitotoksosite, antikor aracılı hücre sel sitotoksosite ve apoptosiz üzerindeki etkisiyle etkinliğini gösterir. FDA tarafından 2006 yılında diğer anti-TNF tedavilere dirençli olgularda ritüksimabın kullanılabilmesine dair onay verilmiştir.

Rituximab 300- 1400 mg/m² doz aralığında, iki hafta ara ile iki infüzyon şeklinde ve intravenöz steroid ile birlikte kullanılmaktadır. Klinik cevap 3 aya kadar gecikebilmektedir. Hastalık aktivite ölçümlerinde yükselme olursa tekrar dozu gerekebilir (100).

Rituximab kısmen fare proteini de içerdiği için infüzyon reaksiyonları görülebilir. Kan basıncında düşme şeklinde infüzyon reaksiyonu görülebilmekle birlikte nadiren astım benzeri reaksiyonlar ve deri döküntüleri gibi daha ciddi yan etkiler ile karşılaşılabilir. Birlikte steroid infüzyonu yapılması infüzyon reaksiyonlarının çoğunu engelleyebilmektedir. Bakteriyal ve viral enfeksiyon riski 6-18 ay boyunca artmaktadır. Bu yüzden yıllık grip ve pnömoni aşları önerilmektedir. Nadiren kan sayımında düşme bildirilmiştir. Bu yüzden periyodik tam kan sayımı yapılması önerilmektedir (100).

2.1.9.2.7. Abatesept

CTLA4'ün extra-sellüler bölgesinden ve Ig G1'in Fc parçasından oluşan, kompleman aktivasyonunu önlemek için geliştirilen rekombinant insan proteindir. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda, abatacept tedavisinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. Abatesept MTX ile kombine kullanıldığında yangısal aktiviteyi anlamlı bir şekilde azaltmakta, radyolojik progresyonu azaltmakta, fonksiyonu ve yaşam kalitesini düzeltmektedir (100).

Abatesept kullanımı ile ilişkili en sık rapor edilen yan etki infeksiyon reaksiyonlarıdır. Artmış ciddi infeksiyon riski nedeniyle anti-TNF ile kombine edilmesi önerilmektedir (100).

2.1.9.2.8. Kombinasyon Tedavisi

Tek bir modifiye edici ajanla yapılan konvansiyonel tedavi genellikle klinik semptomları kontrol altına alma ve hastalık progresyonunu önlemede yetersizdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kombinasyon terapilerinin RA kontrolünde önemli rol oynadığı gösterilmiştir ve ‘step-up’ yaklaşımının yerini ‘step-down’ almıştır. MTX+siklosporin yalnız MTX’den daha etkili ancak yan etki gelişimi daha fazladır. MTX+HCQ+SSZ kombinasyonu yan etki artışı olmaksızın daha etkili bulunmuştur. İnfliximab, etanercept veya leflunomid’in MTX ile kombine edildiği çalışmalarda oldukça yararlı etkileri bulunmuştur (100).

İnfliximab ile MTX kombinasyonunun RA’nın semptom ve bulgularını azalttığı, yapısal hasarın progresyonunu inhibe ettiği, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir. Etanercept ve MTX kombine tedavisinin, her bir ilacın tek başına kullanılmasından RA’nın semptom ve bulgularının azaltılmasında ve fonksiyonel bozukluğun düzeltilmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (100).

2.1.9.3. Cerrahi Tedavi

Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda rehabilitasyonun tamamlayıcısıdır. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA’da artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır (100).

2.1.10. Romatoid Artrit’te Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi ve Klinik İzlem

Aktif RA uzun dönemde ciddi eklem destrüksiyonuna, fonksiyonel dizabiliteye ve sağlık durumunun bozulmasına neden olur. Bu nedenle tedavi

amaçları remisyonu ya da mümkün olan en düşük hastalık aktivitesini sağlamaktır (108). RA hastalarında hastalık aktivitesinin düzenli, kısa aralıklarla (üç aydan daha uzun olmayacak şekilde) izlenmesi ve uygun DMARD tedavi modifikasyonu radyolojik ve fonksiyonel sonuçları iyileştirmektedir (109).

1990'ların başlarında Amerikan Romatoloji Birliği (ACR), Romatizmaya karşı Avrupa Derneği (EULAR), Romatizma Birliğinin Uluslararası Derneği (ILAR) ve Dünya Sağlık Örgütü'nden (WHO) bazı araştırma grupları birbirine benzer hastalık aktivite çekirdek setlerini yayınladılar. Her üç sette şiş ve hassas eklem sayılarını, hastanın ağrı değerlendirmesini, hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirmesini ve akut faz cevap ölçümünü içermektedir (110,111,112). ACR, WHO/ILAR çekirdek setleri doktor global hastalık değerlendirilmesini ve fiziksel fonksiyonu kapsarken, EULAR çekirdek sette fiziksel fonksiyon yer almaz.

Hastalık aktivitesinin bireysel değişkenleri (113)

1. Şiş ve hassas eklem sayısı
2. Ağrı
3. Hasta ve doktorun global hastalık aktivite değerlendirmesi
4. ESR ve CRP
5. Sabah tutukluğunun süresi
6. Yorgunluk
7. Fonksiyonun ölçümü

2.1.10.1. Şiş ve Hassas Eklem Sayıları

Eklemler yumuşak doku şişliği ve efüzyonu (şiş eklem sayısı), hareketle ya da basınçla ağrı (hassas eklem sayısı) olup olmamasına göre değerlendirilir. 28 eklem hem klinik pratikte hem de klinik çalışmalarda standart olarak kullanılır. 28 eklem içinde ayak ve ayak bileği eklemleri yoktur. Çünkü bu eklemlerdeki şişlik ve hassasiyet RA dışındaki hastalılarda da olabilir (114).

2.1.10.2. Ağrı

Ağrı sıklıkla, yatay 100 mm'lik doğrunun kullanıldığı vizual analog skala ile değerlendirilir. Hasta ağrısının derecesini (önceki hafta) hiç ağrı yok (sol kenarda, 0 mm) ve çok şiddetli ağrı (sağ kenarda, 100 mm) arasında bir yeri işaretler (115). VAS'ın alternatifleri numerik oran skalası (0-10 arasında oranlanır) ve kategori skalalarıdır (5 noktalı Liker skalası gibi). Her ikisinde duyarlılığı ve güvenilirliği değişkendir (116).

2.1.10.3. Hasta ve Doktor Hastalık Global Değerlendirmesi

Global hastalık aktivite değerlendirilmesi hasta veya doktor tarafından VAS, numerik ve Likert skalası kullanılarak yapılır.

2.1.10.4. Akut Faz Reaktanları

Akut faz reaktanları olan ESR ve CRP en objektif hastalık aktivite ölçümleridir. Akut faz reaktanlarının seviyeleri hem klinik aktivite ölçümleri hem de eklem radyolojik progresyonu ile korelasyon gösterir (117).

2.1.10.5. Diğer Değişkenler

Sabah tutukluğu, yorgunluk derecesi, fonksiyonel kapasite de azalmadır. Diğer ölçümlerle karşılaştırıldığında yüksek değişkenlik ve düşük sensitivitesi olduğu için çekirdek setlerinin içine alınmamıştır.

RA'nın heterojenitesi nedeniyle hastalık aktivasyonunu, tek bir indikatör tam olarak göstermez. Ek olarak çekirdek setler içindeki tüm değişkenlerin değerlendirilmesi heterojen cevaplara ve önemli metodolojik problemlere neden olur (118). Bu yüzden bazı çekirdek setlerdeki değişkenlerin birleşimi olan karma indeksler geliştirilmiştir. Kullanımı en sık olan indeksler Hastalık Aktivite Skoru (DAS) ve türevi (DAS-28), Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAİ), Klinik Hastalık Aktivite İndeksi'dir (CDAI) (119).

2.1.10.5.1. Hastalık Aktivite Skoru (DAS) ve Türevi DAS-28

Aktivite parametrelerini içeren bir formülle hesaplanmaktadır. Oldukça komplike olup, bu nedenle geniş kullanım alanı yoktur. DAS-28, DAS'ın daha pratik olan modifikasyonudur. RA hastalarında hastalık aktivitesini ölçen en yararlı skorlama sistemi olduğu düşünülmektedir. DAS-28 > 5.1 yüksek aktivite, DAS-28 >3.2 ≤ 5.1 ılımlı hastalık aktivitesi, düşük hastalık aktivitesi DAS-28 ≥ 2.6 ≤ 3.2 ve remisyon < 2.6 değerleridir (119).

2.1.10.5.2. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)

Hassas eklem sayısı (28 eklem), şiş eklem sayısı (28 eklem), CRP, hasta ve doktor global hastalık aktivitesinin değerlendirildiği 5 parametreden oluşur. SDAI<3.3 remisyonu, SDAI ≥3.2 ≤ 11 düşük aktivite, SDAI>11 ≤ 26 ılımlı aktivite, SDAI <26 yüksek aktiviteyi göstermektedir (120).

2.1.10.5.3. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI)

SDAI'nın bir modifikasyonudur. CRP alınmadan yapılır. CDAI<2.8 remisyonu, CDAI≥2.8 <10 düşük aktivite, CDAI ≥ 10 <22 ılımlı aktiviteyi, CDAI≤ 22 yüksek aktiviteyi göstermektedir (120).

Fiziksel fonksiyon değerlendirilmesinde sıklıkla sağlık değerlendirme anketi özürlülük indeksi (Health Assessment Questionnaire Disability Index) (HAQ-DI) ve Kısa form- 36 (Short form -36) (SF-36) kullanılmaktadır (120).

Eklem hasarı, erozyon ve eklem aralığında daralma Larsen skorlaması, Sharp skorlaması, Modifiye Sharp skorlaması ile değerlendirilir.

RA aktivitesinin değerlendirilmesi için hasta tarafından yapılan iki test vardır. Bunlar Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi (RADAI) ve Romatolojik Hastalık Aktivitesinin Hızlı Değerlendirilmesi (RADAR) formlarıdır.

ACR, EULAR, SDAI ve CDAI cevap kriterleri vardır. Cevap kriterleri hastalık aktivitesindeki ılımlı ve yüksek değişiklikleri saptamak için geliştirilmiştir.

RA'da kötü prognoz göstergeleri şunlardır:

1. 20'den fazla eklemde inatçı inflamasyon

2. RF pozitifliği
3. Romatoid nodüllerin varlığı
4. Ayak eklemlerinin tutulması
5. Eklem erozyonlarının olması
6. Diz, dirsek, omuz gibi büyük eklemlerin tutulması
7. Şiş eklem sayısının çokluğu
8. Ekstrartiküler tutulum varlığı
9. Tanı konulduğunda kötü fonksiyonel durum
10. HLA DR4 varlığı
11. ESH ve CRP yüksekliği
12. Anemi
13. Hastalık başlangıcında yaşlı olmak

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Fiziksel ve Tıp Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğinde ACR'nın revize edilmiş 1987 kriterlerine (121) göre RA tanısı konmuş, en az 1 yıldır takip edilen 60 hasta ve 60 sağlıklı kontrol alındı.

Periferik veya santral sinir lezyonu, diabetes mellitusu, ileri derecede kalp yetmezliği, ciddi hipertansiyonu, kardiyak ileti bozukluğu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik alkolizmi, malignite veya tiroid hastalığı olan bireyler ile mental açıdan soruları anlayıp cevap verme yetisine sahip olmayanlar ve anket doldurmak için yeterli entelektüel düzeyde olmayanlar çalışmaya alınmadı. Çalışma öncesi tüm hastalara bilgi verilerek katılım için onayları alındı.

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet, meslekleri, eğitim durumları, medeni halleri, yaşadıkları yerler kaydedildi. Eğitim seviyeleri okuryazar değil, ilkokul, ilköğretim, lise ve üniversite mezunu olarak sınıflandırıldı. Okuryazar olmayanlar ve ilkokul mezunu olanlar eğitimsiz olarak kabul edildi (122). Yaşam yerleri şehir ve kırsal olarak; medeni halleri ise evli, bekar ve dul olarak sınıflandırıldı. Vücut kitle indeksleri (VKİ) kg/m^2 formülü ile hesaplandı. RA'nın zayıf prognostik faktörlerinden olan RF, anti-CCP seviyelerine bakıldı (123), hastalık süreleri kaydedildi.

Hastaların o andaki ağrı ve yorgunluk düzeylerini, vizüel analog skala (VAS) kullanarak değerlendirmeleri istendi. VAS ağrı için 0-hiç ağrı yok, 10-dayanılamayacak kadar şiddetli ağrıyı gösterdiği; yorgunluk için 0- yorgunluk yok, 10-yorgunlukla ilgili büyük problemleri gösterdiği 10 cm uzunluğa ölçeklenmiş yatay bir doğru parçası alındı (93).

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde DAS 28 skoru kullanıldı (2,3). $\text{DAS-28 (ESR)} = 0.56 \times \sqrt{\text{HES28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{ŞES28}} + 0.014 \times \text{HGS} + 0.70 \times \ln(\text{ESR})$ formülü ile hesaplandı. Formülde HES-hassas eklem sayısını, ŞES-şiş eklem sayısını, HGS-hastanın global hastalık aktivite değerlendirmesini, ESH-sedimentasyon hızı (mm/h) göstermektedir (124). Bu hesaplamaları yapan özel tip hesap makinesi mevcut olup hesaplamalarda bu makine kullanıldı. Elde edilen sonuçlar >5.1 yüksek aktivite, $>3.2 \leq 5.1$ ılımlı hastalık aktivitesi, $\geq 2.6 \leq 3.2$

düşük hastalık aktivitesi ve remisyon < 2.6 olarak belirlenen çizelgeye göre değerlendirildi (124).

Hastaların eklemlerindeki hasarın radyolojik evrelendirmesi, anterior - posterior el ve ayak grafileri çekilerek Larsen radyolojik skalasına göre yapıldı. Larsen radyolojik skorlaması, röntgen filmleri referans alınarak her eklemden hem erozyon hem de eklem aralığının daralmasını değerlendirerek 0-5 arası skala ile incelemektedir (125). Larsen skoru;

Evre 0: Normal

Evre 1: < 1mm çapında erozyon ya da daralmış eklem aralığı

Evre 2: >1mm çapından bir veya birkaç küçük erozyon

Evre 3: Belirgin erozyon

Evre 4: Genellikle eklem aralığının kapandığı ve orijinal kemik sınırları kısmen korunduğu ciddi erozyon.

Evre 5: Orijinal kemik sınırlarının harap olduğu mutile edici değişiklikler (125).

Larsen radyolojik skorlamasında, eklem değerlendirilmesinde her iki el ve ayaklar incelenir. Her elde 2.,3.,4.,5. PIF, 2.,3.,4.,5., MKF ve dört kadrana ayrılan el bileği [medial-proksimal (el bileği-MP), medial-distal (el bileği-MD), lateral-distal (el bileği- LD) ve lateral proksimal (el bileği- LP)] ile her ayakta 2.,3.,4.,5. MTF eklem değerlendirilir. Puanlama her bir bölge için evrelere göre yapılır. Toplam değer Larsen skorunu verir. Skor aralığı 0-160 arasındadır (125).

Hastaların ve sağlıklı kontrollerin yaşam kalitesi SF-36 kullanılarak değerlendirildi. SF-36 herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir (126). Bu ölçekte hastalığa bağlı fiziksel aktivite kısıtlılığı, fiziksel ve/veya emosyonel problemlere bağlı sosyal fonksiyon kısıtlılıkları, fiziksel sağlık problemlerine bağlı rol kısıtlılıkları (iş ya da diğer günlük aktivitelerde), emosyonel problemlere bağlı rol kısıtlılıkları, vücut ağrısı, genel mental sağlık, vitalite (enerji ve yorgunluk), genel sağlık algılanması olmak üzere 8 alt skalada 36 soru ile incelenmektedir. SF-36'nın 4 alt skalası (Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık) fiziksel birleşen değerini; diğer 4 alt skalası (Emosyonel rol, sosyal

fonksiyon, vitalite ve mental sağlık) ise mental birleşen değerini vermektedir. Her skala 0-100 aralığında oranlanır. Düşük skorlar düşük sağlık durumunu gösterir (127). SF-36'nın Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark'ları tarafından yapılmıştır (128).

Hastaların fonksiyonel becerinin derecesini ölçmek için HAQ-DI kullanıldı. HAQ-DI, gelecekteki özürllük ve zararın iyi bir göstergesidir. Geçen bir hafta boyunca hastanın günlük becerileri değerlendirilir. Burada giyinme, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük aktivitelerden oluşun 8 fonksiyonel kategori vardır. Yirmi sorudan oluşur. Her soru zorluk skalasına göre 4 seviyede (0-3) değerlendirilir. Hiç zorluk yok (normal) 0, biraz zorluk 1, çok zorluk 2, yapamama 3 olarak skorlanır. Total HAQ-DI skoru 8 kategorinin ortalama değeri ile elde edilir (129). HAQ'nın Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Küçükdeveci ve ark'ları tarafından yapılmıştır (130).

Romatoid artritli hastaların depresyon belirtilerinin derecesini belirlemek için Beck Depresyon Envanteri kullanıldı. Bu envanter depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyon belirtilerini ölçmektedir. Yirmi bir belirti kategorisinin her birinde dört seçenek vardır. Her madde 0 ile 3 arasında puan alır. Bu puanların toplanmasıyla depresyon puanı elde edilir. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon şiddetinin yüksekliğini gösterir (131). Türkçe güvenilirliği ve geğerliliği yapılmıştır (132).

Hastaların algıladığı sosyal desteği belirlemek için çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği (Form of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support, MSPSS) kullanıldı. Bu ölçek, üç farklı kaynaktan alınan sosyal desteğin yeterliliğini öznel olarak değerlendiren, kullanımı kolay, kısa bir ölçektir (133). On iki maddeden oluşun bir ölçektir. Her biri 4 maddeden oluşun desteğin kaynağına ilişkin 3 grubu içerir. Bunlar aile, arkadaş ve özel bir insandır. Her madde 7 aralıklı bir ölçek kullanılarak değerlendirilir. Her alt ölçekteki dört maddenin puanlarının toplanması ile alt ölçek puanı ve bütün ölçek puanlarının toplanması ile de ölçeğin toplam puanı elde edilir. Puanın yüksek olması algılanan sosyal desteğin yüksek olduğunu ifade eder. Eker ve ark tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (134).

Hastaların fiziksel aktivite düzeyleri, uluslararası fiziksel aktivite anketi (International Physical Activity Questionare, IPAQ, UFAA) ile değerlendirildi. Anketin işle ilgili fiziksel aktivite, ulaşım, ev işleri, dinlenme ve boş zaman fiziksel aktiviteleri, oturarak geçen zaman olarak 5 bölüm içeren uzun formu kullanıldı. Tüm aktivitelerin değerlendirilmesinde her bir aktivitenin tek seferde en az 10 dakika yapılıyor olması ölçüt alınmaktadır. Her bölüm için dakika, gün ve MET değeri çarpılarak MET-dakika/ hafta olarak bir skor elde edilmektedir. Fiziksel aktivite düzeyleri fiziksel olarak aktif olmayanlar (< 600 MET-dk/hafta), fiziksel aktivite düzeyi düşük olanlar (600-3000 MET-dk/hafta) ve fiziksel aktivite düzeyi yeterli olanlar (> 3000 MET-dk/hafta) şeklinde sınıflandırılır (135). Anketin türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Karaca ve ark tarafından yapılmıştır (136).

Araştırmanın verileri bilgisayar ortamında Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. SF-36 alt parametreleri (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, emosyonel rol, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, vitalite, mental sağlık ve genel sağlık) bağımlı değişkenler; yaş, VKİ, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek, yaşadığı yer, hastalık süresi, VAS ağrı skoru, VAS yorgunluk skoru, DAS-28 skoru, Larsen radyolojik skoru, anti CCP ve RF değerleri, HAQ-DI skoru, BDE skoru, MSPSS skoru, UFAA skoru bağımsız değişkenler olarak alındı.

İstatistiksel analizde, tanımlayıcı istatistik (ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum), ki-kare, parametrik koşullarda Pearson korelasyon, bağımsız iki grup ortalama farkı t-testi, parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. İleri analizlerde bağımlı değişkenlerle tek değişkenli analizlerde anlamlı farklılık tespit edilen bağımsız değişkenler, lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 60 RA tanısı konmuş hasta ve 60 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların %83,3'ü kadın, %86,7'si evli, %56,7'si eğitimsiz, %78,3'ü ev hanımıydı ve %53,3'ü kırsalda yaşamaktaydı. Kontrol grubunun ise %83,3'ü kadın, %83,3'ü evli, %53,3'ü eğitimsiz, %76,7'si ev hanımı ve %60'ı kırsalda yaşamaktaydı. Hasta ve kontrol grupları arasında tanımlayıcı özellikler açısından fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri

	Hastalar		Kontroller	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Cinsiyet				
Kadın	50	83,3	50	83,3
Erkek	10	16,7	10	16,7 AD
Medeni durum				
Evli	52	86,7	50	83,3
Bekar	2	3,3	3	5,0
Dul	6	10,0	7	11,7 AD
Eğitim durumu				
Eğitimsiz	34	56,7	32	53,3
İlköğretim	20	33,3	19	31,7
Lise	2	3,3	6	10,0
Üniversite	4	6,7	3	5,0 AD
Meslek				
Ev hanımı	46	78,3	46	76,7
Çalışıyor	8	13,3	7	11,7
Emekli	6	8,3	7	11,7 AD
Yaşadığı yer				
Şehir	28	46,7	24	40,0
Kırsal	32	53,3	36	60,0 AD

Hastaların ortalama yaşı 53,5 yıl (27,0-71,0 yıl), ortalama VKİ değeri 27,5 kg/m² (19,8-42,8 kg/m²) olup; kontrol grubunun ortalama yaşı 53,0 yıl (29,0-70,0 yıl), ortalama VKİ değeri 27,3 kg/m² (20,0-43,0 kg/m²) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve VKİ açısından karşılaştırılması

	Hasta Ortanca (Min.-Max.)	Kontrol Ortanca (Min.-Max.)
Yaş	53,5 (21,0-71,0)	53,0 (29,0-70,0) AD
VKİ (kg/m ²)	27,5 (19,8-42,8)	27,3 (20,0-43,0) AD

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimlerinin ortanca değeri fiziksel fonksiyon için 62,5 (5,0-100), fiziksel rol için 0,0 (0,0-100,0), sosyal fonksiyon için 75,0 (25,0-100,0), emosyonel rol için 67,0 (0,0-100,0), vücut ağrısı için 41,0 (0,0-100,0), genel sağlık için 41,0 (5,0-77,0), vitalite için 35,0 (15,0-85,0) ve mental sağlık için 60,0 (28,0-92,0) olarak saptandı.

Kontrol grubunda SF-36'nın alt birimlerinin ortanca değeri fiziksel fonksiyon için 90,0 (70-100), fiziksel rol için 100,0 (50,0-100,0), sosyal fonksiyon için 100,0 (62,0-100,0), emosyonel rol için 100,0 (30,0-100,0), vücut ağrısı için 84,0 (30,0-100,0), genel sağlık için 80,0 (33,0-100,0), vitalite için 87,0 (60,0-100) ve mental sağlık için 82,0 (44,0-100,0) olarak saptandı. Hasta ve kontrol gruplarının SF-36 alt birimleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4)

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun SF-36 alt birimlerinin ortanca değerleri farkı

	Hasta Ortanca (Min.-Max.)	Kontrol Oratanca (Min.-Max.)
SF-36		
Fiziksel fonksiyon	62,5 (5,0-100,0)***	90,0 (70,0-100,0)
Fiziksel rol	0,0 (0,0-100,0)***	100,0 (50,0-100,0)
Sosyal fonksiyon	75,0 (25,0-100,0)***	100,0 (62,0-100,0)
Emosyonel rol	67,0 (0,0-100,0)***	100,0 (30,0-100,0)
Vücut ağrısı	41,0 (0,0-100,0)***	84,0 (30,0-100,0)
Genel sağlık	41,0 (5,0-77,0)***	80,0 (33,0-100,0)
Vitalite	35,0 (15,0-85,0)***	87,0 (60,0-100,0)
Mental sağlık	60,0 (28,0-92,0)***	82,0 (44,0-100,0)

*** $P<0,001$

Hastaların ortalama hastalık süresi 8,0 yıl (1,0-40,0 yıl), ortalama VAS ağrı skoru 4,0 (0,0-9,0), ortalama VAS yorgunluk skoru 5,0 (0,0-10,0), ortalama DAS-28 skoru 3,1 (0,0-5,8) ve ortalama Larsen radyolojik skoru 41,0 (10,0-124,0), ortalama anti CCP değeri 44,0 (0,8-317,0) ve ortalama RF değeri 36,1 (8,0-604,0) idi.

Hastaların ortalama HAQ-DI skoru 0,6 (0,0-1,5), ortalama BDE skoru 10,0 (0,0-25,0), ortalama MSPSS skoru 61,5 (21,0-80,0), ortalama UFAA skoru 1885,0 MET-dk/hafta (99-16 308 MET-dk/hafta) idi. Hasta grubu ile ilişkili sayısal değişkenlerin dağılımı Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hasta grubunun sayısal değişkenlerinin dağılımı

	Ortanca	Min.- Max.	Ortalama	Standart sapma
Hastalık süresi	8,0	1,0-40,0	9,6	7,3
VAS ağrı	4,0	0,0-9,0	4,3	1,9
VAS yorgunluk	5,0	0,0-10,0	5,3	2,3
HAQ-DI	0,6	0,0-1,5	0,6	0,4
BDE	10,0	0,0-25,0	10,2	5,9
DAS-28	3,1	0,0-5,8	3,1	1,1
Larsen	41,0	10,0-124,0	46	25,4
MSPSS	61,5	21,0-80,0	58,5	15,9
UFAA(MET-dk/hafta)	1885,0	99,0-16 308,0	3045	3489,5
Anti CCP	44,0	0,8-317,0	70,8	75,1
RF	36,1	8,0-604,0	98,3	138,5

HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi, BDE: Beck Depresyon Envanteri, MSPSS: Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği, UFAA: Uluslar arası Fiziksel Aktivite Anketi.

Hasta grubunda SF-36’nın emosyonel rol ortalama skoru erkeklerde 100,0 (33,0-100,0), kadınlarda ise 67,0 (0-100) olarak saptandı. Erkeklerde emosyonel rol kadınlara göre anlamlı olarak daha iyiydi ($p<0,05$).

Hasta grubunda evlilerin SF-36 vücut ağrı ortalama skoru 41,0 (0,0-100,0), bekarların ise 62,0 (41,0-100,0) olup; bekarlarda vücut ağrısı evlilere göre anlamlı olarak daha azdı ($p<0,05$).

Hasta grubunda şehirde yaşayanların SF-36 fiziksel fonksiyon ortanca skoru 69,5 (5,0-100,0), kırsalda yaşayanlarda ise 59,5 (5,0-100,0)'ti. Şehirde yaşayanların fiziksel fonksiyonu kırsalda yaşayanlara göre anlamlı olarak daha iyiydi ($p<0,05$). Hastaların tanımlayıcı özellikleri ile SF-36'nın alt grupları arasındaki ilişki Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6. Hasta grubunun tamamlayıcı özelliklerinin SF-36 alt gruplarına göre farklılığı

		SF-36 Ortanca (min.-max.)						
	Fiziksel fonksiyon	Fiziksel rol	Sosyal fonksiyon	Emosyonel rol	Vücut ağrısı	Genel sağlık	Vitalite	Mental sağlık
Cinsiyet								
Kadın	65,0 (5-95)	12,5 (0-100)	75,0 (25-100)	67,0 (0-100)	41,5 (0-100)	40,0 (5-77)	35,0 (15-85)	60,0 (28-84)
Erkek	57,5 (5-100)	0,0 (0-100)	94,0 (50-100)	100,0 (33-100)*	41,0 (22-100)	52,5 (35-77)	35,0 (20-65)	64,0 (44-92)
Medeni durum								
Evlü	60,0 (5-100)	0,0 (0-100)	75,0 (25-100)	67,0 (0-100)	41,0 (0-100)	40,0 (5-77)	30,0 (15-85)	60,0 (28-92)
Bekar	74,5 (40-90)	50,0 (0-79)	100,0 (62-100)	100,0 (33-100)	62,0(41-100)*	50,0 (32-77)	45,0 (25-70)	60,0 (44-84)
Eğitim durumu								
Eğitimsiz	60,0 (10-85)	0,0 (0-79)	88,0 (25-100)	100,0 (0-100)	41,0 (0-100)	42,5 (15-77)	35,0 (15-85)	60,0 (32-92)
Eğitilmiş	65,0 (5-100)	25,0 (0-100)	62,0 (25-100)	67,0 (0-100)	41,5 (22-100)	41,0 (5-72)	35,0 (15-75)	64,0 (28-80)
Meslek								
Çalışmıyor	65,0 (5-100)	0,0 (0-100)	75,0 (25-100)	67,0 (0-100)	41,5 (0-100)	40,0 (5-77)	35,0 (15-85)	60,0 (28-88)
Çalışıyor	60,0 (30-85)	12,5 (0-100)	81,0 (25-100)	83,5 (0-100)	41,0 (22-100)	47,5 (20-60)	35,0 (20-65)	58,0 (44-92)
Yaşadığı yer								
Şehir	69,5 (5-100)	25,0 (0-100)	75,0 (25-100)	67,0 (0-100)	51,5 (22-100)	40,0 (15-72)	45,0 (15-75)	60,0 (28-80)
Kırsal	57,5 (5-90)*	0,0 (0-100)	81,5 (25-100)	67,0 (0-100)	41,0 (0-64)	45,0 (5-77)	30,0 (15-85)	60,0 (28-92)

* $P < 0,05$

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimleri değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyon ile yaş, VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk, DAS-28 arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$). Fiziksel rol ile VAS ağrı ve VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$). Vücut ağrısı ile VAS ağrı ve VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon vardı ($p<0,001$, $p<0,001$). Genel sağlık ile yaş, VKİ, VAS ağrı ve VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$). Sosyal fonksiyon ile VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,01$). Emosyonel rolle VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Vitalite ile VAS ağrı, VAS yorgunluk ve DAS-28 arasında (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,01$); mental sağlık ile VKİ, ağrı, VAS yorgunluk ve DAS-28 arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$). SF-36'nın alt gruplarıyla hastalık süresi, laboratuvar değerleri ve Larsen radyolojik skorlaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunun SF-36 alt grupları ile yaş, VKİ, hastalık süresi, VAS ağrı, VAS yorgunluk, DAS-28, Larsen skorları, anti CCP, RF değerleri arasındaki ilişki

	SF-36									
	Fiziksel fonksiyon (t)	Fiziksel rol (r)	Sosyal fonksiyon (r)	Emosyonel rol (r)	Vücut ağrısı (r)	Genel sağlık (r)	Vitalite (r)	Mental sağlık (t)		
Yaş	-0,33*	0,02	0,12	0,14	0,08	-0,30*	-0,05	0,20		
VKİ	-0,39**	-0,16	-0,22	-0,15	-0,17	-0,28*	-0,16	-0,28*		
Hastalık süresi	-0,20	-0,09	-0,08	-0,10	-0,10	0,09	-0,14	0,04		
VAS ağrı	-0,34**	-0,30*	-0,18	-0,12	-0,52***	-0,45***	-0,45***	-0,32*		
VAS yorgunluk	-0,38**	-0,35**	-0,35**	-0,32*	-0,50***	-0,54***	-0,63***	-0,40**		
DAS-28	-0,26*	-0,23	-0,19	-0,14	-0,23	-0,19	-0,41**	-0,30*		
Larsen	-0,22	-0,09	-0,05	-0,03	0,00	0,15	-0,10	0,00		
Anti CCP	0,12	-0,09	-0,04	-0,09	-0,01	-0,11	-0,01	-0,16		
RF	0,02	-0,05	-0,05	0,14	-0,09	0,00	0,02	-0,06		

***P<0,05 **P<0,01 ***P<0,001**

Hasta grubunda HAQ-DI ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite ve mental sağlık alt grupları arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$). HAQ-DI ile emosyonel rol arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

BDE ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, sosyal fonksiyon, emosyonel rol, genel sağlık, vitalite ve mental sağlık alt grupları arasında negatif korelasyon (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). BDE ile vücut ağrısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

MSPSS ile sosyal fonksiyon ve genel sağlık arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$, $p<0,05$).

UFAA ile SF-36 alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubunun SF-36 alt grupları ile HAQ-DI, BDE, UFAA ve MSPSS skorları arasındaki ilişki

	SF-36							
	Fiziksel fonksiyon (r)	Fiziksel rol (r)	Sosyal fonksiyon (r)	Emosyonel rol (r)	Vücut ağrısı (r)	Genel sağlık (r)	Vitalite (r)	Mental sağlık (r)
HAQ-DI	-0,81***	-0,33*	-0,36**	-0,03	-0,39**	-0,44***	-0,44***	-0,28*
BDE	-0,39**	-0,40**	-0,63***	-0,55***	-0,25	-0,64***	-0,48***	-0,58***
UFAA (MET-dk/hafta)	0,09	-0,02	0,02	0,14	-0,15	-0,12	0,14	-0,01
MSPSS	0,22	0,24	0,28*	0,06	0,21	0,27*	0,15	0,23

* $P < 0,05$ ** $P < 0,01$ *** $P < 0,001$

HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi, BDE: Beck Depresyon Envanteri, MSPSS: Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği, UFAA: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi

Hastaların tanımlayıcı özellikleri ile HAQ-DI ortanca skorları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; HAQ-DI ortanca skoru şehirde yaşayan hastalarda 4,2 (0,0-11,9), kırsalda yaşayanlarda 6,4 (0,6-11,8)'tü. Kırsalda yaşayanlar şehirdekilere göre anlamlı olarak daha kötü fiziksel kapasiteye sahipti ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunun tanımlayıcı özelliklerinin HAQ-DI göre farklılığı

	HAQ-DI Median (min.-max)
Cinsiyet	0,6 (0,0-1,5)
Kadın	0,9 (0,0-1,4)
Erkek	
Medeni durum	
Evli	0,6 (0,0-1,5)
Bekar	0,5 (0,0-0,9)
Eğitim durumu	
Eğitimsiz	0,7 (0,0-1,5)
Eğitilmiş	0,5 (0,0-1,5)
Meslek	
Çalışmıyor	0,6 (0,0-1,5)
Çalışıyor	0,8 (0,3-1,4)
Yaşadığı yer	
Şehir	0,5 (0,0-1,5)
Kırsal	0,8 (0,6-1,5)*

* $p<0,05$

HAQ-DI ile VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk ve DAS-28 arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) saptandı. Laboratuvar parametreleri ile HAQ-DI arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunun hastalığına ait bazı özellikleri ile HAQ-DI arasındaki ilişkisi

	HAQ-DI (r)
Yaş	0,21
VKİ	0,26*
Hastalık süresi	0,10
VAS ağrı	0,51***
VAS yorgunluk	0,45***
DAS-28	0,35***
Larsen	0,25
Anti CCP	0,01
RF	0,16

* $P < 0,05$ *** $P < 0,001$

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan fiziksel fonksiyonla anlamlı ilişkisi olduğu saptanan; yaş, VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk, DAS-28, HAQ-DI ve BDE skoru lineer regresyon analizine alındığında, fiziksel fonksiyonla ilişkisi olduğu belirlenen parametreler yaş, VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk ve HAQ-DI ortanca skorlarıydı (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta grubunda SF-36'nın fiziksel fonksiyon parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu

	Beta (β)	%95 Güven aralığı
Yaşadığı yer (Şehir:0, Kırsal:1)	-0,10	-11,40 - 1,82
Yaş	-0,18*	-0,80 - 0,09
VKİ	-0,30***	-2,05 - 0,66
VAS ağrı	0,33**	1,32 - 6,86
VAS yorgunluk	-0,20*	-4,22 - (-0,05)
DAS-28	-0,18	-7,73 - 0,16
HAQ-DI	-0,69***	-6,48 - (-3,78)
BDE	0,03	-0,57 - 0,83
Adjusted R ²	0,739***	

* $P < 0,05$ ** $P < 0,01$ *** $P < 0,001$

HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi, BDE: Beck Depresyon Envanteri

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan fiziksel rolle anlamlı ilişkisi olduğu saptanan; VAS ağrı, VAS yorgunluk, HAQ-DI ve BDE skoru lineer regresyon analizine alındığında, fiziksel rolle ilişkili herhangi bir parametre saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta grubunda SF-36'nın fiziksel rol parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu

	Beta (β)	%95 Güven aralığı
VAS ağrı	-0,11	-7,01 - 3,44
VAS yorgunluk	-0,08	-5,79 - 3,64
HAQ-DI	-0,12	-4,06 - 1,80
BDE	-0,27	-3,07 - 0,17
Adjusted R ²	0,148*	

* $P < 0,05$

HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi, BDE: Beck Depresyon Envanteri

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan sosyal fonksiyonla anlamlı ilişkisi olduğu saptanan; VAS yorgunluk, HAQ-DI, BDE ve MSPSS skorları lineer

regresyon analizine alındığında sosyal fonksiyonu en fazla etkileyen değişken BDE, MSPSS skoru olduğu görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta grubunda SF-36'nın sosyal fonksiyon parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu

	Beta (β)	%95 Güven aralığı
VAS yorgunluk	0,07	-1,89 - 3,38
HAQ-DI	-0,08	-2,35 - 1,10
BDE	-0,61***	-3,50 - (-1,48)
MSPSS	0,23*	0,03 - 0,65
Adjusted R ²	0,415***	

* $P < 0,05$ *** $P < 0,001$

HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi, BDE: Beck Depresyon Envanteri, MSPSS: Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan emosyonel rolle anlamlı ilişkisi olduğu saptanan cinsiyet, VAS yorgunluk ve BDE skorları lineer regresyon analizine alındığında, emosyonel rolle BDE skorunun anlamlı ilişkili olduğu görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubunda SF-36'nın emosyonel rol parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu

	Beta (β)	%95 Güven aralığı
Cinsiyet (Erkek:0, Kadın:1)	-0,15	-41,11 – 8,69
VAS yorgunluk	-0,02	-5,16 – 4,29
BDE	-0,51***	-5,41 – (-1,66)
Adjusted R ²	0,289***	

*** $P < 0,001$

BDE: Beck Depresyon Envanteri

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan vücut ağrısıyla anlamlı ilişkisi olduğu saptanan medeni durum, VAS ağrı, VAS yorgunluk ve HAQ-DI skoru lineer regresyon analizine alındığında, vücut ağrısı ile VAS ağrı skorunun anlamlı ilişkisi olduğu görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta grubunda SF-36'nın vücut ağrı parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu

	Beta (β)	%95 Güven aralığı
Medeni durum (Evli:0, Bekar:1)	0,17	-3,11 – 22,39
VAS ağrı	-0,29*	-5,80 – (-0,03)
VAS yorgunluk	-0,23	-4,35 – 0,42
HAQ-DI	-0,11	-2,21 – 0,90
Adjusted R ²	0,310***	

* $P < 0,05$ *** $P < 0,001$

HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan genel sağlıkla ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanan yaş, VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk, HAQ-DI, BDE ve MSPSS skorları lineer regresyon analizine alındığında, genel sağlıkla anlamlı ilişkisi olan parametrenin BDE skoru ve yaş olduğu görüldü. (Tablo 16).

Tablo 16. Hasta grubunda SF-36'nın genel sağlık parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu

	Beta (β)	%95 Güven aralığı
Yaş	-0,25*	-0,08 – 0,58
VKİ	-0,09	-0,97 – 0,36
VAS ağrı	-0,09	-3,10 – 1,45
VAS yorgunluk	-0,10	-2,82 – 1,33
HAQ-DI	-0,17	-2,21 – 0,42
BDE	-0,42**	-1,91 – (-0,53)
MSPSS	0,13	-0,06 – 0,35
Adjusted R ²	0,518***	

* $P < 0,05$ ** $P < 0,01$ *** $P < 0,001$

HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi, BDE: Beck Depresyon Envanteri, MSPSS: Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan vitalite ile anlamlı ilişkisi olduğu saptanan; VAS ağrı, VAS yorgunluk, DAS-28, HAQ-DI ve BDE skorları lineer

regresyon analizine alındığında vitaliteyle VAS yorgunluk skorunun anlamlı ilişkisi olduğu saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunda SF-36'nın vitalite parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu

	Beta (β)	%95 Güven aralığı
VAS ağrı	0,03	-2,52 – 3,03
VAS yorgunluk	-0,43**	-5,45 – (-1,04)
DAS-28	-0,13	-6,09 – 2,17
HAQ-DI	-0,14	-2,11 – 0,58
BDE	-0,17	-1,24 – 0,26
Adjusted R ²	0,405***	

****P < 0,01 ***P < 0,001**

HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi, BDE: Beck Depresyon Envanteri

Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan mental sağlıkla anlamlı ilişkisi olduğu saptanan VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk, DAS-28, HAQ-DI ve BDE skorları lineer regresyon analizine alındığında, mental sağlıkla BDE skorları arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta grubunda SF-36'nın mental sağlık parametresi ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu

	Beta (β)	%95 Güven aralığı
VKİ	-0,20	-1,37 – 0,15
VAS ağrı	0,06	-2,49 – 3,43
VAS yorgunluk	-0,07	-2,72 – 1,77
DAS-28	-0,02	-7,41 – 1,07
HAQ-DI	0,08	-0,94 – 1,72
BDE	-0,51**	-2,14 – (-0,63)
Adjusted R ²	0,335***	

****P < 0,01 ***P < 0,001**

HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi, BDE: Beck Depresyon Envanteri

HAQ-DI ile anlamlı ilişkili olduğu saptanan yaşadığı yer, VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk ve DAS-28 skorları lineer regresyon analizine alındığında, HAQ-DI skoruyla VAS ağrı skoru arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta grubunda HAQ-DI ile ilişkili değişkenlerin lineer regresyonu

	Beta (β)	%95 Güven aralığı
Yaşadığı yer (Şehir:0, Kırsal:1)	0,14	-0,55 - 2,40
VKİ	0,17	-0,04 - 0,26
VAS ağrı	0,53***	-0,22 - 0,85
VAS yorgunluk	0,26	-0,04 - 0,80
DAS-28	0,05	-0,74 - 1,04
Adjusted R ²		0,776***

*** $P < 0,001$

4.1. Sonuçlar

1. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında tanımlayıcı özellikler, yaş ve VKİ açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).
2. Hastaların SF-36 skalasının tüm parametreleri kontrol grubuna göre düşüktü ($p<0,001$).
3. Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan fiziksel fonksiyon ortanca skoru şehirde yaşayanlarda kırsalda yaşayanlara göre daha fazlaydı ($p<0,05$).
4. Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan emosyonel rol ortanca skoru erkeklerde kadınlardan daha iyiydi ($p<0,05$).
5. Hasta grubunda SF-36'nın alt birimi olan vücut ağrısı ortanca skoru evlilerde bekarlara göre daha fazlaydı ($p<0,05$).
6. Hasta grubunda fiziksel fonksiyon ile yaş, VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk, DAS-28 arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,05$).
7. Hasta grubunda fiziksel rol ile VAS ağrı ve VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$).
8. Hasta grubunda sosyal fonksiyon ile VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,01$).
9. Hasta grubunda emosyonel rolle VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$).
10. Hasta grubunda vücut ağrısı ile VAS ağrı ve VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0,001$, $p<0,001$).
11. Hasta grubunda genel sağlık ile yaş, VKİ, VAS ağrı ve VAS yorgunluk arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$).
12. Hasta grubunda vitalite ile VAS ağrı, VAS yorgunluk ve DAS-28 arasında negatif korelasyon (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,01$) vardı.

13. Hasta grubunda mental sağlık ile VKİ, ağrı, VAS yorgunluk ve DAS-28 arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,05$).

14. SF-36'nın alt gruplarıyla hastalık süresi, laboratuvar değerleri ve Larsen radyolojik skorlaması arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

15. HAQ-DI ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, sosyal fonksiyon, vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite ve mental sağlık alt grupları arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,05$). HAQ-DI ile emosyonel rol arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

16. BDE ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, sosyal fonksiyon, emosyonel rol, genel sağlık, vitalite ve mental sağlık alt grupları arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). BDE ile vücut ağrısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

17. MSPSS ile sosyal fonksiyon ve genel sağlık arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$, $p<0,05$).

18. UFAA ile SF-36 alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

19. Hasta grubunda fiziksel fonksiyonu etkileyen parametrelerin yaş, VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk ve HAQ-DI olduğu görüldü.

20. Hasta grubunda sosyal fonksiyonu etkileyen değişken BDE, MSPSS skoru olduğu saptandı.

21. Hasta grubunda emosyonel rolü etkileyen değişkenin BDE skoru olduğu görüldü.

22. Hasta grubunda vücut ağrısı etkileyen parametrenin VAS ağrı skoru olduğu belirlendi.

23. Hasta grubunda genel sağlığı etkileyen değişkenler BDE skoru ve yaştı.

24. Hasta grubunda vitaliteyi etkileyen değişkenin VAS yorgunluk olduğu saptandı.

25. Hasta grubunda mental sağlığı etkileyen değişkenin BDE skoru olduğu goruldu.
26. HAQ-DI ile VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk ve DAS-28 arasında pozitif korelasyon bulundu ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$).
27. HAQ-DI skorunu etkileyen değişkenin VAS ağrı olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda RA'nın, bireylerin sağlık ile ilgili yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini saptadık. SF-36'nın fiziksel birleşeninin ağrı ve yorgunluk düzeyi, VKİ, yaş ve depresyon; mental birleşeninin ise yorgunluk ve depresyon düzeyi ile ilişkili olduğunu bulduk. Hastalık süresinin ve aktivitesinin, laboratuvar parametrelerinin, eklem hasarının, fiziksel aktivite düzeyinin sağlık ile ilgili yaşam kalitesini etkilemediğini gösterdik.

Sonuçlarımız daha önce hem SF-36 (144) hem de diğer anketler (145) kullanılarak yapılan çalışmalarda olduğu gibi RA'nın hastaların fiziksel, emosyonel ve sosyal fonksiyonların üzerine negatif etkileri olduğunu göstermektedir.

RA'lı hastaların başlıca yakınmaları ağrıdır. Heigberg ve ark. ağrının, RA hastalarının yaklaşık %70'inde iyileşmesi en fazla arzu edilen semptom olduğunu göstermiştir (146). Whalley ve ark. RA'ya bağlı ağrıların emosyonel durum, sosyal yaşam, hobiler, günlük yaşam aktiviteleri, kişisel ve sosyal yaşam ilişkileri gibi yaşamın birçok alanını etkileyebileceğini belirtmiştir (147). Rupp ve ark. ağrının, dizabilite ve fiziksel sağlık (SF-36'nın fiziksel birleşenlerinin özeti) için en önemli prediktör olduğunu belirlemiştir (148). Scoot ve ark. çalışmasında, özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde sürekli ağrı ve eklem dejenerasyonlarının fiziksel sağlıkta yetersizliklere ve sağlık ile ilgili yaşam kalitesinin azalmasına neden olduğunu rapor edilmiştir (149). Smedstat ve ark. ise ağrının fiziksel fonksiyon durumunu ve mental sağlığı olumsuz etkilediğini belirtmiştir (150). Tander ve ark. ağrı ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon, vücut ağrısı ve genel sağlık alt parametreleri arasında ilişki saptamıştır (151). RA ve fibromiyalji hastalarının yaşam kalitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada RA hastalarının fiziksel sağlıklarını etkileyen parametrelerin ağrı, VKİ ve eğitim seviyesi olduğu belirtilmiştir (152). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda ağrının, SF-36'nın fiziksel fonksiyon ve vücut ağrısı ile korele olduğunu; fiziksel sağlığı etkileyerek yaşam kalitesini değiştiren bir faktör olduğunu belirledik.

Yorgunluk RA'da sık görülür ve yokluğu hastalık remisyonu ile karakterizedir (153). RA hastaları tarafından yaşanan yorgunluğun değerlendirildiği bir çalışmada RA yorgunluğu, çeşitli süre ve yoğunlukta fiziksel olarak günlük

yaşanan bir deneyim olarak açıklanmakta ve yorgunluğun oldukça bunaltıcı bir durum olup, hastaların günlük işlerini, davranışlarını ve boş zamanlarını etkilediği belirtilmektedir (154). Van Hoogmoed ve ark. ciddi yorgunluğa sahip RA hastalarının yorgunluğu daha az olan gruba göre psikososyal konularda daha yetersiz olduğunu belirtmiş ve yorgunluğun ağrı, fiziksel fonksiyon ve psikososyal faktörlerle ilişkili olduğunu öne sürmüştür (155). RA ve fibromiyalji hastalarının yaşam kalitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada RA hastalarının mental sağlıklarını etkileyen parametrelerin ise ağrı, yorgunluk, depresif semptomlar ve düşük eğitim seviyesi olduğu gösterilmiştir (152). RA ve osteoartrit hastalarındaki yorgunluğun karşılaştırıldığı bir çalışmada, RA hastalarında yorgunluğun ağrı, hastalık aktivitesi, dizabilite ya da erozyonla değil, depresyon ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (156). Psikososyal değişkenlerle yorgunluğun incelendiği bir çalışmada ise RA grubunda yorgunluk psikososyal faktörlerle ilişkili bulunmuştur (157). Suurmeijer farklı ülkelerdeki RA'lı hastalar ile yaptığı çalışmasında, hastalığın erken döneminde yorgunluğun yaşam kalitesini ve hastaların mental sağlığını etkileyen en önemli semptom olduğunu belirlemiştir (158). Pollard ve ark. yorgunluk düzeyleri fazla olan kişilerin fonksiyonel açıdan kendilerini daha yetersiz hissettiklerini bildirmiştir. (159). Çalışmamızda yorgunluğun SF-36'nın alt parametreleri olan fiziksel fonksiyon ve vitaliteyi etkileyerek hem fiziksel hem de mental sağlık ile ilgili yaşam kalitesini etkilediğini belirledik. Fonksiyonel kapasite ile yorgunluk arasında ilişki saptamadık.

Genel olarak obezite morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (160). Cohen ve ark. VKİ'nin RA hastalarında fiziksel fonksiyonu ve inflamasyonu etkileyerek sağlık ile ilgili yaşam kalitesini azalttığını belirtmiştir (161). Kaufmann ve ark. ise RA hastalarında VKİ'nin eklem hasarının bağımsız prediktörü olabileceğini öne sürmüştür (162). Garcia-Poma ve ark. ise obez RA'lı hastaların sağlık ile ilgili yaşam kalitesinin hem fiziksel hem de mental komponentlerini olumsuz yönde etkilediğini belirtmişlerdir (163). Bir başka çalışma da obezitenin fiziksel sağlığı mental sağlıktan daha fazla etkilediği belirtilmiştir (164). Çalışmamızda VKİ'nin fiziksel sağlığı etkileyerek sağlık ile ilgili yaşam kalitesini etkilediğini bulduk.

Katz, RA hastalarının her yıl yaklaşık %15-17'sinin depresif semptomlar belirttiğini ve depresif semptomların bireylerin sağlık ve fonksiyonel durumlarını olumsuz etkilediğini vurgulamıştır (165) (166). Tander ve ark. yaptığı çalışmada SF-36'nın tüm alt birimleri BDE ile negatif korelasyon göstermiş; depresif semptomlar ise mental sağlık ile ilişkili bulunmuştur (151). Özçetin ve ark. RA hastalarının BDE skorlarının SF-36'nın tüm alt parametreleri ile korele olduğunu, bu nedenle de RA tedavisinin multidisipliner bir yaklaşıma ihtiyaç duyduğunu belirtmiştir (167). Mella, RA hastalarında depresif semptomların düşük eğitim düzeyi, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel dizabilite ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (168). Wolfe depresyonun, SF-36'nın mental sağlık kısmını etkilediğinin ve depresyonun gerçek prediktörlerinin yorgunluk ve ağrı düzeyi olduğunu göstermiştir (166). Çalışmamızda BDE skorlarının SF-36'nın vücut ağrısı parametresi dışında kalan tüm parametreler ile korele olduğunu; emosyonel rol, sosyal fonksiyon, genel sağlık ve mental sağlığı etkileyerek yaşam kalitesini değiştirdiğini saptadık.

Kojima ve ark. hastalık aktivasyonunun, sağlık ile ilgili yaşam kalitesini değerlendirmede psikososyal faktörlere göre yetersiz olduğunu belirtmiştir (169). West ve Thyberg, SF-36 ile hastalık aktivasyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (170, 171). Rupp ve ark. eklem hasarı, hastalık aktivasyonu, ağrı ve depresif semptomların dizabilite ve yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu belirlemiştir (148). Prais sağlık ile ilgili yaşam kalitesinin hastalık süresi, aktivasyonu ve radyolojik hasardan etkilendiğinin belirtmiştir (172). Literatürde hastalık süresi, aktivasyonu ve radyolojik hasar ile yaşam kalitesi arasında ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda RA hastalarının sağlık ile ilgili yaşam kalitesinin; hastalık süresinden ve aktivasyonundan, laboratuvar değerlerinden ve eklem hasarından etkilenmediğini saptadık. Bunun nedeni çalışmamıza katılan hastaların hepsinin en az bir yıldır hastalığa sahip olması, en az bir DMARD tedavisi alması ve pek çoğunun düşük hastalık aktivitesine sahip olması olabilir. Ek olarak çalışmamızın uzun soluklu ve takibe dayanan bir çalışma değil de kesitsel olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

SF-36 ile demografik özelliklerin değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. West ve ark. yaptığı çalışmada hastalığın erken evresinde fiziksel rol, vücut ağrısı ve sosyal fonksiyon açısından kadınların erkeklere göre daha iyi olduğu, iki

yıllık takip sonunda kadınların erkeklere göre fiziksel fonksiyon ve emosyonel rol alt biriminden daha yüksek skorlara sahip olduğu gösterilmiştir (170). Lapsley ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada ise SF-36'nın fiziksel fonksiyon alt skalasında kadınlar erkeklere göre daha kötü sonuçlar elde etmişlerdir (173). Literatürde birbirine karşıt görüşler mevcut olmasına rağmen çalışmamızda SF-36'nın yalnız emosyonel rol skoru erkeklerde kadınlardan daha iyi olarak saptandı. Bunun nedeni hastalık süresinin kadınlarda biraz daha uzun olması, kadınların çoğunun çalışmıyor olması olabilir. fiziksel fonksiyonu şehirde yaşayanlarda kırsaldakilere göre daha iyi saptamamızın nedeni, şehirde yaşanların kırsala göre daha genç olması olabilir. Ayrıca SF-36'nın alt birimi olan vücut ağrısı evlilerde bekarlara göre daha fazlaydı. Bunun nedeni evlilerde depresyon skorunun bekarlara göre daha fazla olması olabilir.

Prajs, Birrell ve Talamo, HAQ ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon parametresi ile korele olduğunu göstermişlerdir (174,175,176). Biz de literatürle uyumlu olarak HAQ ile SF-36'nın alt parametresi olan fiziksel fonksiyon arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu bulduk.

RA hastalarının fonksiyonel kapasitesi ile ilişkili olduğu belirlenen değişkenler; sosyodemografik özellikler, hastalık süresi, hastalık aktivite parametreleri, eklem destrüksiyonu, psikososyal faktörler ve ağrıdır (177, 178). RA hastalarının ağrı şiddeti çeşitli nedenlerle yaygın ağrı taşıyan hastalara benzer düzeyde olduğunda bile, özürlülük düzeyleri bu bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (179). Bakker ve ark. 132 RA hastasının 0,3,6,ve 12. yıllardaki takip sonuçlarıyla yaptıkları çalışmada HAQ skorunun hastaların takiplerinde ağrı, DAS-28 ile korele olduğunu; eklem destrüksiyonu ile ilişkisinin çalışmanın başlangıcında zayıf ancak 12 yıl sonunda kuvvetli olduğunu göstermiştir (180). Sokka, Macejova ve Sarzi-putti benzer şekilde ağrının fonksiyonel düzeyi olumsuz etkileyen en önemli semptom olduğu belirtmişlerdir (181, 182, 183). Hakkinen ve ark. çalışmasında klinik semptomların fiziksel fonksiyon üzerine etkileri araştırılmıştır. Fonksiyonel kapasite üzerine en fazla etkiye sahip olan semptomların ağrı şiddeti ve eklem limitasyonu olduğunu belirtmiştir (184). Molenaar ve ark. remisyonadaki RA hastalarının fonksiyonel dizabilitesinin en fazla ağrı ile; hastalık aktivitesi, radyolojik

eklem hasarı ve hastalık süresi ile daha az ilişkili olduğunu saptamıştır (185). Aletaha fonksiyonel düzeyin hastalık süresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (186). Prajs hastalık aktivasyonu, yaş ve radyolojik hasarın fonksiyonel düzeyi etkilediğini belirtmiştir (187). Guillemine ve ark. erken hastalık döneminde (hastalık süresi<5 yıl) fonksiyonel bozukluğa hastalık aktivasyonu ile ölçülen inflamatuvar sürecin; daha geç dönemde (hastalık süresi>5 yıl) ise eklem destrüksiyonunun neden olduğunu göstermiştir (188). Paco ve ark. yaptığı çalışmada ise fonksiyonel kapasitenin hastalığın başlangıcında hastalık aktivasyonu ile belirlendiğini ileri hastalık dönemlerinde ise eklem hasarı ile belirlendiğini göstermiştir (189). Çalışmamızda HAQ skorlarını etkileyen değişkenin ağrı olduğunu saptadık. HAQ skorları ile hastalık süresi ve aktivasyonu, laboratuvar parametreleri ve eklem hasarı arasında ilişki saptamadık. Bunun nedeni hastaların en az bir DMARD tedavisi altında olması, pek çoğunun düşük hastalık aktivitesine sahip olması ve çalışmanın uzun soluklu olmaması olabilir.

Algılan sosyal destek, bireylerin sosyal fonksiyonunu belirleyen etkenlerden biridir. Kronik hastalıklarda (Diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi) sosyal desteğin iki yararlı etkisi vardır. Destek alan hastalar daha az sosyal destek gören hastalara göre daha fazla samimiyet ve sevgi hissetmekte ve hastalıkla daha kolay başa çıkabilmektedirler. İkincisi ise sosyal destek yaşam stresini hafifleten bir faktördür ve stresli durumlarda destek alan kişiler az destek alan ya da hiç almayanlara göre daha fazla güvelik duygusu ve yüksek özdeğer ile kendini tanıma hislerini sürdürebilmektedir (190). Kojima ve ark. RA'lı hastaların sağlık ile ilgili yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin değerlendirmek için yaptıkları çalışmada algılan sosyal destekle hastaların sosyal fonksiyonlarının, mental ve genel sağlıklarının etkilendiğini belirtmiş; RA hastalarının sağlık ile ilgili yaşam kalitesini iyileştirmek için hastalık durumu kadar psikososyal değişkenleri de değerlendirmelerini önermiştir (169). Strating ve ark. algılanan sosyal desteğin erken hastalık döneminde yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisi olduğunu, uzun dönemde etkisiz olduğunu belirtmiştir (190). Çalışmamızda algılanan sosyal destek seviyesinin SF-36'nın sosyal fonksiyon ve genel sağlık parametreleriyle ilişkili olduğunu saptadık. Çalışmamız uzun vadede yapılmadığı için hastalık süresi ile değişimi belirlenememiştir.

Fiziksel aktivite, enerji tüketimi ile sonuçlanan iskelet kasları tarafından oluşturulan herhangi bir vücut hareketi olarak tanımlanır. Fiziksel inaktivite sağlıklı yaşam sürdürebilmek için gerekli olandan daha az aktivite seviyesi olarak tanımlanır. Fiziksel inaktivite tüm dünyada genel sağlık problemidir. Eurenus ve ark RA hastalarının fiziksel aktivite seviyesinin genel sağlık üzerine etkisinin sağlıklı popülasyonunkiyle aynı olduğunu belirtmiştir (191). Başka bir çalışmada erken dönem RA hastalarının bir yıl arayla değerlendirilen fiziksel aktivite düzeylerinde; başlangıç yüksek aktivite seviyelerinin bir yıl sonraki fiziksel aktivite düzeyinin prediktörü olduğu, bununda iyi genel sağlık algısı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (192). Çalışmamızda fiziksel aktivite düzeyi ile genel sağlık ile ilgili yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup, fiziksel aktivite düzeyi sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır. Literatürde fiziksel aktivite düzeyi ile genel sağlık ile ilgili yaşam kalitesinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak RA, hastalarının sağlık ile yaşam kalitesi etkilenmektedir. Sağlık ile ilgili yaşam kalitesini ağrı, yorgunluk, depresyon, algılanan sosyal destek düzeyleri ve VKİ etkilemektedir. Hastalık aktivitesi, süresi, laboratuvar parametreleri, fiziksel inaktivite ve radyolojik hasar ile sağlık ile ilgili yaşam kalitesi arasında ilişki saptanmamıştır. Özürlülük düzeyinin ise ağrı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. RA tedavisinde ana amaçlardan biri yaşam kalitesini arttırmak ve özürlülüğü azaltmak olduğu için ağrı, yorgunluk ve psikososyal değişkenler düzenli sıklıkla değerlendirilmeli ve tedavi bu semptomları azaltıcı yönde düzenlenmelidir.

ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Sağlık ile İlgili Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Bu çalışmanın amacı RA hastalarının klinik semptomlarının, hastalık aktivitelerinin, laboratuvar değerlerinin, radyolojik hasarlarının, fonksiyonel durumlarının, fiziksel aktivite düzeylerinin, psikolojik fonksiyonlarının ve algıladıkları sosyal desteğin sağlık ile ilgili yaşam kalitesi üzerine etkilerini saptamaktır.

Çalışmaya 60 RA hastası ile 60 sağlıklı kontrol alındı. Tüm bireylerin demografik özellikleri ve VKİ (kg/m²) kaydedildi, sağlık ile ilgili yaşam kalitesi SF-36 skalası ile değerlendirildi. RA hastalarının ağrı ve yorgunluk düzeylerini belirlemek için VAS, hastalık aktivasyonunu belirlemek için DAS28 skoru kullanıldı, hastalık süreleri kaydedildi. Radyolojik hasar Larsen radyolojik skorlaması ile yapıldı. Hastaların fonksiyonel kapasitesi HAQ, depresyon semptomları BDE, fiziksel aktivite düzeyi UFAA ve algılanan sosyal destek MSPSS skalaları ile değerlendirildi.

Kontrollere göre SF-36 tüm alt parametreleri RA hastalarında düşüktü (p<0.001). RA hastalarında SF-36 alt parametrelerini etkileyen faktörler lineer regresyon analizi ile değerlendirildiğinde fiziksel fonksiyonu etkileyen değişkenlerin yaş, VKİ, VAS ağrı, VAS yorgunluk ve HAQ-DI; sosyal fonksiyonu etkileyen değişken BDE, MSPSS skoru; emosyonel rolü etkileyen değişkenin BDE skoru; vücut ağrısı etkileyen parametrenin VAS ağrı skoru; genel sağlığı etkileyen değişkenin BDE skoru; vitaliteyi etkileyen değişkenin VAS yorgunluk; mental sağlığı etkileyen değişkenin BDE skoru olduğu saptandı. Hastalık aktivitesi, süresi, anti CCP ve RF seviyeleri, fiziksel aktivite düzeyleri ve radyolojik hasar ile sağlık ile ilgili yaşam kalitesi arasında ilişki saptanmadı.

RA, hastaların sağlık ile yaşam kalitesi etkilemektedir. RA tedavisinde ana amaçlardan biri yaşam kalitesini arttırmak olduğu için ağrı, yorgunluk ve psikososyal değişkenler düzenli sıklıkla değerlendirilmeli ve tedavi bu semptomları azaltıcı yönde düzenlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, fiziksel aktivite, psikososyal faktörler, romatoid artrit, yaşam kalitesi

SUMMARY

Determination of The Factors That Affect Health-related Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis

The purpose of this study is to determine the effects of clinical symptoms, disease activities, laboratory values, radiological damages, functional conditions, physical activity levels, psychological functions and perceived social support of RA patients on their health-related quality of life.

60 RA patients and 60 healthy controls were taken to the study. Demographic features and BMI (kg/m²) of all individuals were recorded, health-related quality of life was evaluated with SF-36 scale. VAS score was used to detect RA patients' pain and fatigue levels, DAS28 score was used to detect disease activation, disease period was recorded. Radiological damage was carried out with Larsen radiological scoring. To evaluate patients' functional capacity HAQ scale, depression symptoms BDE scale, physical activity level UFAA scale and perceived social support MSPSS scale was used.

According to the controls all sub-parameters of SF-36 were low in RA patients ($p < 0.001$). When the factors that affect SF-36 sub-parameters of RA patients were evaluated with linear regression analysis, it was observed that the variables that affect physical function were age, BMI, VAS pain, VAS fatigue and HAQ-DI; variable that affects social function was BDE, MSPSS score; variable that affects emotional role was BDE score; parameter that affects body pain was VAS pain score; variable that affects general health was BDE score; variable that affects vitality was VAS fatigue; variable that affects mental health was BDE score. It was observed that health-related life quality is not associated with disease activity and period, levels of anti-CCP and RF, physical activity levels and radiological damage.

RA affects patients' health-related quality of life. One of the main purposes in RA treatment is increasing life quality. Therefore, pain, fatigue and psychosocial variables should regularly be evaluated and the treatment should be arranged in order to decrease these symptoms.

Keywords: Pain, physical activity, psychosocial factors, rheumatoid arthritis, life quality

KAYNAKLAR

1. Martin L. Rheumatoid arthritis: symptoms, diagnosis, and management. *Nurs Times* 2004;100(24): 40-4
2. Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. *Crit Care Clin* 2002;18(4) :841-54
3. Kelley WN; Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Text book of rheumatology. Fifth edition. United States of America, WB Saunders Company, 1997;851-951
4. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: Quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(Suppl. 39):S43-52
5. 12. Katz PP. The impact of rheumatoid arthritis on life activities. *Arthritis Care Res* 1995;8(4):272-8
6. Salaffi F, Stancati A. Disability and quality of life of patients with rheumatoid arthritis: assessment and perspectives. *Reumatismo* 2004;56(1 Suppl 1):87-106
7. Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? *BestPract Res Clin Rheumatol* 2001;15(1):77-90
8. Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy Shaun. Volume 2, seventh edition, United States: Elsevier Saunders 2005; 996-1042.
9. Sangha O. Epidemiology of rheumatoid diseases. *Rheumatology* 2000; 39(2):3-12.
10. Mc Grego AJ, Silman AJ: Classification and epidemiology. In: Klippel JH, Dieppe PS (eds). İkinci baskı, London: Mosby 1998, S: 5.2.1-6
11. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989; 129(6): 1170-8
12. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 130-6.
13. Seldin MF, Amos CI, Ward RYK, Gregersen PK. The Genetic Revolution and The Assault on Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42(6): 1071-9.
14. Raychaudhuri S. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 109-118.
15. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 1205-13.
16. Gourraud PA, Dieude P, Boyer JF, Noguera L, Thomsen AC, Mazieres B, et al. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for autoantibody production in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2007; 9(2): 1-8.
17. Tezenas du Montcel S, Michou L, Petit-Trixiera E, Osorio J, Lemaire I, Lasbleiz S, et al. New Classification of HLA-DRB1 Alleles Supports the Shared Epitope Hypothesis of Rheumatoid Arthritis Susceptibility. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(4): 1063-8.
18. Miguel A, Gay G, Garcia-Pourrua C, Hajeer AH. Influence of Human Leukocyte Antigen-DRB1 on the Susceptibility and Severity of Rheumatoid Arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31(6): 355-60.

19. MacGregor A, Ollier W, Thomson W, Jawaheer D, Silman A. HLA-DRB1*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *J Rheumatol* 1995; 22(6):1032-6.
20. Gergersen PK. Gaining insight into PTPN22 and autoimmunity. *Nat Genet* 2005; 37(12): 1300-2.
21. Wesoly J, van der Helm-van Mil AH, Toes RE. Association of the PTPN22 C1858T single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis phenotypes in an inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2948-50.
22. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC. A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein Tyrosine Phosphate (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 330-7.
23. Kurreeman FAS, Padyukov L, Marques RB, Schrodi SJ, Seddighzadeh M, Stoeken-Rijsbergen G. A Candidate Gene Approach Identifies the TRAF1/C5 Region as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis. *Plos Medicine* 2007; 4(9): 1515-24.
24. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, Price AL, Bakker PI, Maller J, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2007; 39(12):1477-82.
25. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, Lee AT, Remmers EF, Ding B, et al. TRAF1-C5 as a Risk Locus for Rheumatoid Arthritis- A Genomewide Study. *N Engl Med* 2007; 357: 1199-1209.
26. Franklin EC, Holman HR, Müller-Eberhard HJ, Kunkel HG. An unusual protein component of high molecular weight in the serum of certain patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1957; 105: 425-38.
27. Zvaifler MJ. The immunopatology of joint inflammation in RA. *Adv Immunol* 1973; 16: 265-336.
28. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146:797-808.
29. Cantaert T, De Rycke L, Bongartz T, Matteson EL, Tak PP, Nicholas AP, et al. Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: crucial. but not sufficient! *Arthritis Rheum* 2006; 54(11):3381-89.
30. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1998; 101(1): 273-81
31. van Gaalen F, Ioan-Facsinay A, Huizinga TW, Toes RE. The devil in the details: the emerging role of anticitrulline autoimmunity in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 2005; 175(9):5575-80.
32. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3433-8.
33. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(10):2741-9.

34. Rowley M, Tait B, Mackay IR, Cunningham T, Phillips B. Collagen antibodies in rheumatoid arthritis. Significance of antibodies to denatured collagen and their association with HLA-DR4. *Arthritis Rheum.* 1986;29(2):174-84.
35. Watson WC, Cremer MA, Wooley PH, Townes AS. Assessment of the potential pathogenicity of type II collagen autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. Evidence of restricted IgG3 subclass expression and activation of complement C5 to C5a. *Arthritis Rheum.* 1986;29(11):1316-21.
36. Verheijden GF, Rijnders AW, Bos E, Coenen-de Roo CJ, van Staveren CJ, Miltenburg AM, et al. Human cartilage glycoprotein-39 as a candidate autoantigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(6):1115-25.
37. Corr M, Firestein GS. Innate immunity as a hired gun: but is it rheumatoid arthritis? *J Exp Med.* 2002;195(8):F33-5.
38. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(5):707-22.
39. Masi AT, Feigenbaum SL, Chatterton RT. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;25(1):1-27.
40. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 1990;43(11):1221-30.
41. Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(5):717-27.
42. Jorgensen C, Picot MC, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(2):94-8.
43. Salliot C, Bombardier C, Saraux A, Combe B, Dougados M. Hormonal replacement therapy may reduce the risk for RA in women with early arthritis who carry HLA-DRB1 *01 and/or *04 alleles by protecting against the production of anti-CCP: results from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr 13. [Epub ahead of print].
44. Wilson K, Goldsmith CH. Does smoking cause rheumatoid arthritis? *J Rheumatol.* 1999;26(1):1-3.
45. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol.* 2006;18(6):650-5.
46. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 38-46.
47. Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1317–1322.
48. Albani S, Tuckwell JE, Esparza L, Carson DA, Roudier J. The susceptibility sequence to rheumatoid arthritis is a cross-reactive B cell epitope shared by the *Escherichia coli* heat shock protein dnaJ and the histocompatibility leukocyte antigen DRB10401 molecule. *J Clin Invest* 1992; 89: 327-331.
49. Ebringer A. Rheumatoid Arthritis and proteus. *Clin Med* 2005; 5: 420-1.
50. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity* 2010;1-5

51. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 208-214.
52. Cleland LG, James MJ, Proudman SM. The role of Fish Oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2003; 63(9): 845-853.
53. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Company 2000; 81-131.
54. Kvien TK, Scherer HU, Burmester GR. PATHOGENESIS AND CLINICAL ASPECTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS. Eular On-line Course on Rheumatic Diseases – module n°5. 2007-2008.
55. Toh ML, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:284-288.
56. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951-1957.
57. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007; 6:169-175.
58. Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, Fox DA. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res Ther* 2007;9:202.
59. van Amelsfort JM, Jacobs KM, Bijlsma JW, Lafeber FP, Taams LS. CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2775-2785.
60. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy. *J Exp Med* 2004; 200:277-285.
61. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. *J Exp Med* 2007. 204:33-39.
62. Valencia X, Stephens G, Goldbach-Mansky R, Wilson M, Shevach EM, Lipsky PE. TNF downmodulates the function of human CD4+CD25hi T-regulatory cells. *Blood* 2006;08:253-261.
63. Dorner T. Crossroads of B cell activation in autoimmunity: rationale of targeting B cells. *J Rheumatol Suppl* 2006;77:3-11.
64. Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, Beaudette BC, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature* 2002;416:603-607.
65. Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ, et al. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med* 2005; 202:1171-1177.
66. He,B., Qiao,X., and Cerutti,A. CpG DNA induces IgG class switch DNA recombination by activating human B cells through an innate pathway that requires TLR9 and cooperates with IL-10. *J Immunol* 2004. 173:4479-4491.

67. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:246-253.
68. Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:93-104.
69. Kinne RW, Stuhlmüller B, Burmester GR. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Macrophages. Arthritis Res. Ther* 2007;9:224.
70. Chomarat P, Risoan MC, Pin JJ, Banchereau J, Miossec P. Contribution of IL-1, CD14, and CD13 in the increased IL-6 production induced by in vitro monocyte-synoviocyte interactions. *J Immunol* 1995;155:3645-3652.
71. Szekanecz Z, Koch AE. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:289-295.
72. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:19-27.
73. Padyukov L, Hytonen AM, Smolnikova M, Hahn-Zoric M, Nilsson N, Hanson LA, et al. Polymorphism in promoter region of IL10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. *J Rheumatol* 2004;31:422-425.
74. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R784-R795.
75. Klimiuk PA, Goronzy JJ, Bjor nJ, Beckenbaugh RD, Weyand CM. Tissue cytokine patterns distinguish variants of rheumatoid synovitis. *Am J Pathol* 1997;151:1311-1319.
76. Bresnihan B, Roux-Lombard P, Murphy E, Kane D, FitzGerald O, Dayer JM. Serum interleukin 18 and interleukin 18 binding protein in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:726-729.
77. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137-46
78. Akil M, Amos RS. Rheumatoid Arthritis –I: Clinical features and diagnosis. *BMJ* 1995; 310: 587-90.
79. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Klinik Belirtileri ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji* 2009; 2(1):1-11.
80. Toyahara I, Ishikawa H, Abe A, Nakazono K, Murasawa A. Disease activity and course of wrist joint deterioration over 10 years in the patients with early rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2009; 19:47-52.
81. Thomas T, Noël E, Goupille P, Duquesnoy B, Combe B, GREP. The romatoid shoulder: current consensus on diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine* 2006, 73: 139-43.

82. Winfield J, Young A, Williams P, Corbett M. Prospective study of the radiological changes in hands, and cervical spine in adult rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983; 42:613-8.
83. Turesson C, O' Fallan WM, Crowson CS. Incidence of extraarticular disease manifestations in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9): 152.
84. Veys EM, De Keyser F. Rheumatoid nodules: differential diagnosis and immunohistological findings. *Ann Rheum Dis* 1993;52:625-6.
85. Gerli R, Sherer Y, Bocci EB, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Precocious Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. Role of traditional and disease-related cardiovascular risk factors. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 372-81.
86. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, Di Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1998; 41(7): 1196-1202.
87. Van Boekel MA, Vassenaar ER, van der Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody system in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 2002; 4: 87-93
88. Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. *South Med J* 2005; 98: 704-11.
89. Nishimura K, Sugiyama D, Kogato Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797-808.
90. Riedemann JP, Munoz S, Kavanaugh A. The use of second generation anti CCP antibody (anti CCP 2) testing in rheumatoid arthritis-a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(39):69-76.
91. Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duttner C, Schirmer M, Herold M. Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:119.
92. Lindquist E, Eberhardt K, Heinegard D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:196-201
93. Wegner E, Ammer K, Kolarz G, Kranjc I, Palkanyai E, Scherak O, et al. Predicting factors of severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007; 27:1041-8.
94. Gren MJ, Gough AK, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:83-8.
95. Hansen MB, Svenson M, Abey K, Varming K, Nielsen HP, Bertelsen A, et al. Sex and age dependency of Ig G autoantibodies against IL-1 alpha in healthy humans. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 212-8.

96. Schur PH, Shmerling RH. Laboratory tests in rheumatoid disorders. In Hodberg MC, Silmon AJ, Smolen JS, Weinbatt ME, Weismann MH. Third ed. Mosby, London 2003;99-213.
97. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nanace EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis with the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16:585-91.
98. Mc Queen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, 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; 48: 1814-27.
99. Van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, van de Putte LB. Radiographs progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's metod. *The Journal of Rheumatology* 1995; 22(9):1792-6.
100. American College of Rheumatology Subcomitte on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-46.
101. Katz WA, Rothenberg R. Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(22):516-27.
102. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatoid disorders 2005; 13: 343-70.
103. Wolfe MM. Gastrointestinal toxicity of NSAIDs. *N Engl J Med* 1999;340: 1888-99.
104. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED). Romatoid artrit (RA) tedavisi taslak klavuzu. [http://www. Romatoloji.org/romatoid.htm](http://www.Romatoloji.org/romatoid.htm).
105. J Smolen JS, Alettaha D, Machold KP: Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 163-77.
106. Conn DL, Lim SS. New role for an old friend: prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 193-6.
107. McInnes IB, Jacobs JWG, Woodburn J, van Laar JM. Treatment of rheumatoid arthritis. *Eular On-line Course on Rheumatic Diseases – module n°6 2007-2008*.
108. Kirwan JR. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In: Hochberg MC, Siman AJ, Smolen JS, Weinblatt M, Weisman MH. Mosby, London 2003; 385-92.
109. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34(60): 729-35.
110. Cutolo MSA, Pizzorni C, Seriolo B. The antiinflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:729-35.

111. Yazici Y, Sokka T, Kautianinen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of metotrexate in routine clinicak care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 207-11.
112. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
113. Van der Heijde DM, van Reil PL, Nuver-Zwart LH, Gribnau FW, van der Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; i:1036-8.
114. Costedoet-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patient with connective tissue disease: A study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:3207-11.
115. Aletaha D, Machold KP, Nell VP, Smolen JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologists. Results of survey. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:113.
116. Goekoop-Ruiterman YP, de Urie-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (The BeSt Study). *Arthrit Rheum* 2005; 52:3381.
117. Scott DL, Panayi GS, van Riel PL. Disease activitiy in rheumatoid arthritis: preliminary report of the consensus study Group of European Workshop for Rheumatology Research: *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10-521.
118. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. The American Clollege of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis. Clinical trials. The Committee on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 729.
119. Bears M, Tugwell P, Felson DT. World Health Oganization and International League of Associations for rheumatology core end points for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 1994; 41: 86.
120. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflamatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:9.
121. Smolen JS, Breedveld FC, Elberl G. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 1995; 38:38.
122. Carison AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983; 16:87.
123. Williamson A, Hoggort B. Pain: A review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* 2005; 14: 798.
124. Plant WJ, Williams AL, O' Sullivan MM. Relation ship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1473.

125. Tugwell P, Bombardier C. A methodologic framework for developing and selecting endpoints in clinical trials. *J rheumatol* 1982; 9:758.
126. Van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20: 579.
127. Smolen JS, Breedveld FC, Schitt MH. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 244.
128. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31: 315 - 24.
129. Geerlings MI, Schmand B, Jonker C, Lindeboom J, Bouter LM. Education and incident Alzheimer's disease: a biased association due to selective attrition and use of a two-step diagnostic procedure? *Int J Epidemiol* 1999; 28: 492-7.
130. Ringold Sarah, Singer Nora G. Measures of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Clinician's Guide.
131. G Wells, J-C Becker, J Teng, M Dougados, M Schiff, J Smolen, D Aletaha, P L C M van Riel. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS 28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS 28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 954-960
132. Tuulikki Sokka, M.D., Ph.D. Radiographic Scoring in Rheumatoid Arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease* 2008; 66(2):166-8.
133. Talamo J., Frather A., Gallivan S., Young A. Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36:463-469
134. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark. Kısa form-36 (KF-36)' nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; 12: 102-106.
135. Lillegraven Siri MD, Kvien Tore K. MD, PhD. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Practise & Research Clinical Rheumatology*. Vol. 21, No. 5, pp. 827-840, 2007.
136. Bruce Bonnie, Fries James F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:20.
137. Küçükdeveci A, Sahin Hülya, Ataman Sebnem, Griffiths Bridget, Tennant Alan. Issues in Cross-Cultural Validity: Example From the Adaptation, Reliability, and Validity Testing of a Turkish Version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis & Rheumatism*. Vol 51, No. 1, February 15, 2004, pp. 14-19
138. Beck AT, Ward CH, Mendelson M ve ark. (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4:561-571.
139. Hisli M. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Psikoloji Dergisi*.6(22): 118-22.1988
140. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG ve ark. The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *J Pres Asses* 52: 30-41. 1988

141. Eker D, Arkar H. Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeğinin Gözden Geçirilmiş Formunun Faktör Yapısı Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 12(1): 17-25. 2001
142. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exere* 2003;35:1381-95.
143. Karaca A, Ergen E, Koruç Z. Fiziksel aktivite değerlendirme anketi (FADA) güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Spor Bilimleri Dergisi* 2000; 11:17-28.
144. Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wankle LA, Buatti MC, et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *Am J Manag Ccre* 2002; 8: 231-240.
145. Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on individual. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 77-90.
146. Heigberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1024 patients with rheumatoid arthritis: pain has the highest priority. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 391-397.
147. Whalley D, McKenna SP, de Jong Z, van der Heijde D. Quality of life in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36(8): 884-8
148. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ, Jacobi CE, Van den Bos GA. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35(3): 175-81.
149. Scott DL, Smith C, Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(1):117-36
150. Smedstad LM, Moum T, Vaglum P, Kvien TK. The impact of early rheumatoid arthritis on psychological distress. A comparison between 238 patients with RA and 116 matched controls. *Scand J Rheumatol* 1996;25(6):377-82
151. Tander B, Cengiz K, Alayli G, Ilhanli I, Canbaz S, Canturk F. A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;28(9):859-65.
152. Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Girolimetti R, Atzeni F, Gasparini S, Grassi W. Health-related quality of life in fibromyalgia patients: a comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(56): 67-74
153. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24:1308-15.
154. Repping-Wuts H, Uitterhoeve R, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): a qualitative study. *Int J Nurs Stud.* 2008; 45(7):995-1002.
155. van Hoogmoed D, Franssen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 ;49(7): 1294-302.
156. Stebbings S, Herbison P, Doyle TC, Treharne GJ, Highton J. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(2):361-7.

157. Mancuso CA, Rincon M, Sayles W, Paget SA. Psychosocial variables and fatigue: a longitudinal study comparing individuals with rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1496-502.
158. Suurmeijer TP, Waltz M, Moum T, Guillemin F. Quality of life profiles in the first years of rheumatoid arthritis: results from the EURIDISS longitudinal study. *Arthritis Rheum* 2001;45(2):111-21.
159. Pollard LC, Choy EH, Gonzales J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatol* 2006; 45:885-91.
160. Mokda AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in United States, 2000. *JAMA* 2004; 291 (10): 1238-1245.
161. Cohen JD, Dougados M, Goupille P et al. Health assessment questionnaire score is the best predictor of 5-year quality of life in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(10):1936-1941.
162. Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2350-5.
163. Garcia-Poma A, Segami MI, Mora SC, Ugarte MF, Terrazas HN, Rhor EA, et al. Obesity is independently associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1831-5.
164. Doll HA, Petersen SE, Stewart-Brown SL. Obesity and physical and emotional well-being: associations between body mass index, chronic illness, and the physical and mental components of SF-36 questionnaire. *Obes Res* 2000; 8(2): 160-170.
165. Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20(5):790-6
166. Wolfe F, Michaud K. Predicting Depression in Rheumatoid Arthritis: The Signal Importance of Pain Extent and Fatigue, and Comorbidity. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2009; 61(5): 667-673
167. Ozcetin A, Ataoglu S, Kocer E, Yazici S, Yildiz O, Ataoglu A, Icmeli C. Effects of depression and anxiety on quality of life of patients with rheumatoid arthritis, knee osteoarthritis and fibromyalgia syndrome. *West Indian Med J*. 2007;56(2):122-9.
168. Mella LF, Bértolo MB, Dalgalarondo P. Depressive symptoms in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010 Aug 13.
169. Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1174-7.
170. West E, Jonsson SW. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis in Northern Sweden: A comparison between patients with early RA, patients with medium-term disease and controls, using SF-36. *Clin Rheumatol*. 2005;24:117-122.
171. Thyberg I, Skogh T, Hass UA, Gerdle B. Recent onset rheumatoid arthritis: A 1-year observational study of correlations between health-related quality of life and clinical/laboratory data. *J Rehabil Med*. 2005;37:159-165.
172. Pincus T, Callahan LF, Brooks RH, Fuchs HA, Olsen NJ, Kaye JJ. Self-report questionnaire scores in rheumatoid arthritis compared with traditional physical, radiographic and laboratory measures. *Ann Int Med* 1989;110:259-66.

173. Lapsley HM, March LM, Tribe KL, Cross MJ, Courtenay BG, Brooks PM. Living with rheumatoid arthritis: expenditures, health status, and social impact on patients. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:818-821
174. Prajs K. The quality of life of patients who suffer from rheumatoid arthritis in reference to their physical fitness and mental state. *Ann Acad Med Stetin*. 2007;53(2):72-82.
175. Birrell FN, Hassell AB, Jones PW, Dawes PT. How Does the short form 36 health questionnaire (SF-36) in rheumatoid arthritis (RA) relate to RA outcome measures and SF-36 population values? A cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2000; 19(3): 195-9.
176. Talamo J, Frater A, Gallivan S, Young A Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis *Br J Rheumatol*. 1997 ;36(4):463-9
177. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. Health Assessment Questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care Res* 1992;5:119-29.
178. Smedstad LM, Moum T, Guillemin F, Kvien TK, Finch MB, Suurmeijer TP, et al. Correlates of functional disability in early rheumatoid arthritis: a cross sectional study of 706 patients in four European countries. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 746-51.
179. Hagen KB, Kvien TK, Bjorndal A. Musculoskeletal pain and quality of life in patients with noninflammatory joint pain compared to rheumatoid arthritis: a population survey. *J Rheumatol*. 1997; 24(9): 1703-9.
180. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(9): 1854-60.
181. Sokka T, Kankainen A, Hannonen P. Scores for functional disability in patients with rheumatoid arthritis are correlated at higher levels with pain scores than with radiographic scores. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):386-9
182. Macejova Z, Nagyova I, Szilasiova A, Kovarova M ve ark. Pain and rheumatoid arthritis. *Vnitr Lek* 1999;45(6):359-63
183. Sarzi-Puttini P, Fiorini T, Panni B, Turiel M ve ark. Correlation of the score for subjective pain with physical disability, clinical and radiographic scores in recent onset rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2002 19;3:18
184. Hakkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J ve ark. Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):59-63
185. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dijkmans BA. Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission. *J Rheumatol* 2002;29:267-70.
186. Aletaha D, Ward MM. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):227-33.
187. Prajs K, Fliciński J, Brzosko I, Przepiera-Bedzak H, Ostanek L, Brzosko M. Quality of life and activity of disease in patients with rheumatoid arthritis]. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):753-8.
188. Guillemin F, Brianchon S, Pourel J. Functional disability in rheumatoid arthritis: two different models in early and established disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):366-9.

189. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2009-17
190. Doeglas DM, Suurmeijer TP, van den Heuvel WJ, van Rijswijk MH, van Leeuwen MA, Sanderma R. Functional ability, social support, and depression in rheumatoid arthritis. *Qual Life Res.* 2004;13(6):1053-65.
191. Eurenus E, Stenstro CH. Physical Activity, Physical Fitness, and General Health Perception Among Individuals With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2005; 53(1):48-55.
192. Eurenus E, Brodin N, Lindblad S, Opava CH. Predicting physical activity and general health perception among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34(1):10-5.

EKLER

EK-1. Aydınlatılmış Onam

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran Romatoid Artrit tanılı hastaların yaşam kalitesini etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Dolduracağınız formlarla daha iyi sağlık hizmeti verilmesini sağlayacak bilgiler elde edilebilir. Elde edilen bilgiler kişisel verileriniz açıklanmadan bilimsel amaçla kullanılabilir. Bu çalışma için sizden herhangi bir ücret alınmayacak ve size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışma hakkında bana bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Adınız ve Soyadınız:

Tarih ve imza:

Katılımınız için teşekkür ederiz

**EK-2. Romatoid Artritli Hastalarda Sağlık ile İlişkili Yaşam Kalitesini
Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi Formu**

Hasta Adı Soyadı:

Telefon no:

Yaş:

Kilo (kilogram):

Boy (santimetre):

Cinsiyet: 1-kadın 2-erkek

Medeni durum: 1-evli 2-bekar 3-dul

Eğitim durumu: 1-eğitimsiz 2-ilkokul 3-ortaokul 4-lise 5-yüksekokul

Meslek: 1-ev hanımı 2-çalışıyor (hastalığa bağlı erken emeklilik: 1-var
2-yok)

Yaşadığı yer: 1-şehir 2-kırsal

Hastalık süresi:

SF-36:

Fiziksel fonksiyon:

VAS ağrı (0-10):

Fiziksel rol:

Sosyal fonksiyon:

VAS yorgunluk (0-10):

Emosyonel rol:

Vücut ağrısı:

DAS-28:

Genel sağlık:

Vitalite:

Rf:

Anti-CCP :

Mental sağlık:

Larsen radyolojik skor:

BDI:

HAQ:

Fiziksel aktivite değerlendirme:

Çok boyutlu algılanan sosyal destek ölçeği:

EK-3. SF-36 FORMU (YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ)

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?
 - a) Mükemmel
 - b) Çok iyi
 - c) İyi
 - d) Orta
 - e) Kötü
2. Bir yıl öncesi ile karşılaştırıldığında, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?
 - a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi
 - b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi
 - c) Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı
 - d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü
 - e) Bir yıl öncesine göre çok daha kötü
3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız, şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?
 - A. Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - B. Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - C. Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - D. Merdivenle çok sayıda kat çıkma
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - E. Merdivenle bir kat çıkma
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - F. Eğilme veya diz çökme
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - G. Bir iki kilometre yürüme
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - H. Birkaç sokak öteye yürüme
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - I. Bir sokak öteye yürüme
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
 - J. Kendi kendine banyo yapma veya giyinme
 - 1) Evet, oldukça kısıtlıyor
 - 2) Evet, biraz kısıtlıyor
 - 3) Hayır, hiç kısıtlamıyor
4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?
 - A. İş veya diğer etkinlikler için hazırladığınız zamanı azalttınız mı?
 - 1) Evet
 - 2) Hayır
 - B. Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?
 - 1) Evet
 - 2) Hayır
 - C. İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?
 - 1) Evet
 - 2) Hayır
 - D. İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (örneğin daha fazla çaba gerektirmesi)
 - 1) Evet
 - 2) Hayır
5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?
 - A. İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?
 - 1) Evet
 - 2) Hayır
 - B. Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?
 - 1) Evet
 - 2) Hayır
 - C. İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?
 - 1) Evet
 - 2) Hayır
6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?
 - a) Hiç etkilemedi
 - b) Biraz etkiledi
 - c) Orta derecede etkiledi
 - d) Oldukça etkiledi
 - e) Aşırı etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?
 a) Hiç b) Çok hafif c) Hafif
 d) Orta e) Şiddetli f) Çok şiddetli
8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?
 a) Hiç etkilemedi b) Biraz etkiledi
 c) Orta derecede etkiledi d) Oldukça etkiledi
 e) Aşırı etkiledi
9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızın en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını gözönüne alarak, seçiniz.
- A. Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
- B. Çok sınırlı bir insan oldunuz mu?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
- C. Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
- D. Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
- E. Kendinizi enerjik hissettiniz mi?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
- F. Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
- G. Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
- H. Kendinizi mutlu hissettiniz mi?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
- İ. Kendinizi yorgun hissettiniz mi?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?
 a) Her zaman b) Çoğu zaman c) Oldukça
 d) Bazen e) Nadiren f) Hiçbir zaman
11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.
- A. Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim
 a) Kesinlikle doğru b) Çoğunlukla doğru c) Bilmiyorum
 d) Çoğunlukla yanlış e) Kesinlikle yanlış
- B. Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım
 a) Kesinlikle doğru b) Çoğunlukla doğru c) Bilmiyorum
 d) Çoğunlukla yanlış e) Kesinlikle yanlış
- C. Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum
 a) Kesinlikle doğru b) Çoğunlukla doğru c) Bilmiyorum
 d) Çoğunlukla yanlış e) Kesinlikle yanlış
- D. Sağlığım mükemmel
 a) Kesinlikle doğru b) Çoğunlukla doğru c) Bilmiyorum
 d) Çoğunlukla yanlış e) Kesinlikle yanlış

Değerlendirme	
Fiziksel Fonksiyon:	
Fiziksel Rol Güçlüğü:	
Ağrı:	
Genel Sağlık:	
Vitalite:	
Sosyal Fonksiyon:	
Emosyonel Rol Güçlüğü:	
Mental Sağlık:	

EK-4. BECK DEPRSYON ENVANTERİ

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

YÖNERGE: Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en uygun olan ifadeyi işaretleyiniz.

1. a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.
b) Kendimi üzgün hissediyorum.
c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. a) Gelecekte umutsuz değilim.
b) Gelecek konusunda umutsuzum.
c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
d) Benim için gelecek olmadığı gibi bu durum düzelmeyecek
3. a) Kendimi başarısız görmüyorum.
b) Herkesten daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
c) Geriye dönüp baktığımda, pek çok başarısızlığımın olduğunu görüyorum.
d) Kendimi bir insan olarak tümüyle başarısız görüyorum.
4. a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
d) Beni doyuran hiçbir şey yok. Her şey çok can sıkıcı.
5. a) Kendimi suçlu hissetmiyorum.
b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6. a) Cezalandırılmışım gibi duygular içinde değilim.
b) Sanki, bazı şeyler için cezalandırılabilmişim gibi duygular içindeyim.
c) Cezalandırılacakmışım gibi duygular yaşıyorum.
d) Bazı şeyler için cezalandırılıyorum.
7. a) Kendimi hayal kırıklığına uğratmadım.
b) Kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
d) Kendimden nefret ediyorum.
8. a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü durumda görmüyorum.
b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
c) Kendimi hatalarım için her zaman suçluyorum.
d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
b) Bazen, kendimi öldürmeyi düşünüyorum ama böyle bir şeyi yapamam.
c) Kendimi öldürebilmeyi çok isterdim.
d) Eğer fırsatını bulursam kendimi öldürürüm.
10. a) Herkesten daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
b) Eskisine göre şimdilerde daha çok ağlıyorum.
c) Şimdilerde her an ağlıyorum.
d) Eskiden ağlayabilirdim. Şimdilerde istesem de ağlayamıyorum.

11. a) Eskisine göre daha sinirli veya tedirgin sayılmam.
b) Her zamankinden biraz daha fazla tedirginim.
c) Çoğu zaman sinirli ve tedirginim.
d) Şimdilerde her an için tedirgin ve sinirliyim.
12. a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13. a) Eskisi kadar rahat ve kolay kararlar verebiliyorum.
b) Eskisine kıyasla, şimdilerde karar vermeyi daha çok erteliyorum.
c) Eskisine göre, karar vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
d) Artık hiç karar veremiyorum.
14. a) Eskisinden daha kötü bir dış görünüşüm olduğumu sanmıyorum.
b) Sanki yaşlanmış ve çekiciliğimi kaybetmişim gibi düşünüyorum ve üzülüyorum.
c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan ve beni çirkinleştiren değişiklikler olduğumu hissediyorum.
d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre daha fazla çaba harcıyorum.
c) Ne iş olursa olsun yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
d) Hiç çalışmıyorum.
16. a) Eskisi kadar rahat ve kolay uyuyabiliyorum.
b) Şimdilerde eskisi kadar kolay ve rahat uyuyamıyorum.
c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uymakta güçlük çekiyorum.
d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. a) Eskisine göre daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
b) Eskisinden daha çabuk ve kolay yoruluyorum.
c) Şimdilerde neredeyse her şeyden kolay ve çabuk yoruluyorum.
d) Artık hiçbir şey yapamayacak kadar yoruluyorum.
18. a) İştahım eskisinden pek farklı değil.
b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
c) Şimdilerde iştahım epey kötü.
d) Artık hiç iştahım yok.
19. a) Son zamanlarda pek kilo kaybettiğimi sanmıyorum.
b) Son zamanlarda istemediğim halde iki buçuk kilodan fazla kaybettim.
c) Son zamanlarda beş kilodan fazla kaybettim.
d) Son zamanlarda yedi buçuk kilodan fazla kaybettim.
20. a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.
b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sıkıntıları var.
c) Ağrı, sızı gibi sıkıntıları beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.
d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka şeyleri düşünemiyorum.
21. a) Son zamanlarda cinsel yaşamımda dikkatimi çeken bir şey yok.
b) Eskisine göre cinsel konularla daha az ilgileniyorum.
c) Şimdilerde cinsellikle pek ilgili değilim.

EK-5. SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ (THE STANFORD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAİRE-HAQ)

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
0	1	2	3

GİYİNME/ GENEL BAKIM

- 1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek
2-Saç yıkamak

OTURUP/ KALKMA

- 3-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma
4-Yatağa yatıp kalkmak

YEMEK YEME

- 5-Bıçakla et kesmek
6-Dolu bir bardağı ağza götürmek
7-Açılmamış korton bir süt kutusunu açmak

YÜRÜYÜŞ

- 8-Düz yolda yürümek
9-Beş basamak çıkıp, inmek

HİJYEN

- 10-Tüm vücudu yıkayıp, kurulayabiliyor mu?
11-Banyo yapabiliyor mu?
12-Tuvalete gidebiliyor mu?

UZANMA

- 13-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?
14-Yerde bulunan bir giysiyi eğilip, alabiliyor mu?

KAVRAMA

- 15-Araba kapılarını açabiliyor mu?
16-daha önce açılmamış bir kavanoz Kapağını açabiliyor mu?
17-Muslukları kapatıp, açabiliyor mu?

DİĞER AKTİVİTELER

- 18-Evin dışındaki işleri, örneğin Alışveriş yapabiliyor mu?
19-Arabaya binip, inebiliyor mu?
20-Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?
Ufak tefek bahçe işleri gibi işler yapabiliyor mu?

TOTAL=

TOTAL/20=

Ek - 6

Çok Boyutlu Algılanan Sosyal Destek Ölçeği'nin Gözden Geçirilmiş Formu

Aşağıda 12 cümle ve her bir cümle altında da cevaplarınızı işaretlemeniz için 1'den 7'ye kadar rakamlar verilmiştir.

Her cümlede söylenenin sizin için ne kadar çok doğru olduğunu veya olmadığını belirtmek için o cümle altındaki rakamlardan yalnız bir tanesini daire içine alarak işaretleyiniz. Bu şekilde 12 cümlenin her birine bir işaret koyarak cevaplarınızı veriniz. Lütfen hiçbir cümleyi cevapsız bırakmayınız. Sizce doğruya en yakın olan rakamı işaretleyiniz.

1. Ailem ve arkadaşlarım dışında olan ve ihtiyacım olduğunda yanımda olan bir insan (örneğin, flört, nişanlı, sözlü, akraba, komşu, doktor) var.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

2. Ailem ve arkadaşlarım dışında olan ve sevinç ve kederlerimi paylaşabileceğim bir insan (örneğin, flört, nişanlı, sözlü, akraba, komşu, doktor) var.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

3. Ailem (örneğin, annem, babam, eşim, çocuklarım, kardeşlerim) bana gerçekten yardımcı olmaya çalışır.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

4. İhtiyacım olan duygusal yardımı ve desteği ailemden (örneğin, annemden, babamdan, eşimden, çocuklarımdan, kardeşlerimden) alırım.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

5. Ailem ve arkadaşlarım dışında olan ve beni gerçekten rahatlatan bir insan (örneğin, flört, nişanlı, sözlü, akraba, komşu, doktor) var.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

6. Arkadaşlarım bana gerçekten yardımcı olmaya çalışırlar.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

7. İşler kötü gittiğinde arkadaşlarıma güvenebilirim.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

8. Sorunlarımı ailemle (örneğin, annemle, babamla, eşimle, çocuklarımla, kardeşlerimle) konuşabilirim.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

9. Sevinç ve kederlerimi paylaşabileceğim arkadaşlarım var.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

10. Ailem ve arkadaşlarım dışında olan ve duygularıma önem veren bir insan (örneğin, flört, nişanlı, sözlü, akraba, komşu, doktor) var.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

11. Kararlarımı vermede ailem (örneğin, annem, babam, eşim, çocuklarım, kardeşlerim) bana yardımcı olmaya isteklidir.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

12. Sorunlarımı arkadaşlarımla konuşabilirim.

Kesinlikle hayır 1 2 3 4 5 6 7 kesinlikle evet.

Ek-7

ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (UZUN)

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz. Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

Son 7 günde yaptığınız şiddetli ve orta dereceli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha zor olduğu aktiviteleri ifade eder. Orta dereceli aktivitelerde orta dereceli fiziksel efor yer alır ve nefes almada normalden biraz daha zor olduğu aktiviteleri ifade eder.

BÖLÜM 1: İŞLE İLGİLİ FİZİKSEL AKTİVİTE

İlk bölüm işinizle ilgilidir. İş tanımı ücretli işleri, tarım, gönüllü işler, akademik işler ve evinizin dışında yaptığınız ücretsiz diğer işleri kapsamaktadır. Ancak evinizin çevresinde yapmakta olduğunuz ev işleri, bahçe işleri, genel bakım ve ailenizle ilgilenme gibi ücretsiz işler bu kapsamda yer almamaktadır. Onlara ilişkin sorular 3. Bölümde bulunmaktadır.

1. Şu an bir işiniz var mı ya da evinizin dışında ücret karşılığı olmayan (gönüllü) herhangi bir iş yapıyor musunuz?

evet

hayır → (Bölüm 2: Ulaşım'a gidin.)

Aşağıdaki sorular geçen 7 günde ücretli ya da ücretsiz işinizin parçası olarak yaptığınız tüm fiziksel aktivitelerle ilgilidir. İşe gidiş gelişiniz ise bu kapsamda yer almamaktadır.

2. Geçen 7 gün içerisinde işinizin bir parçası olarak ağır kaldırma, kazma, ağır inşaat veya merdiven çıkma gibi şiddetli fiziksel aktiviteler yaptığınız gün sayısı kaçtır?

Haftada -----gün

İşle ilgili şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (4.soruya gidin.)

3. Bu günlerden birinde işinizin parçası olarak şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde saat

Günde dakika

4. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün. Geçen 7 gün içerisinde hafif yük taşıma gibi orta derecede fiziksel aktiviteleri yaptığınız gün sayısı kaçtır? Lütfen yürüme hariç tutunuz.

___ Haftada----gün

___ İşle ilgili orta derecede fiziksel aktivite yapmadım. → (6.soruya gidin.)

5. Bu günlerden birinde işinizin parçası olarak orta derecede fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

6. Geçen 7 gün içerisinde işinizin parçası olarak bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

___ Haftada---- gün

___ İşle ilgili yürümedim. → (Bölüm 2:Ulaşım'a gidin.)

7. Bu günlerden birinde işinizin parçası olarak genellikle ne kadar yürüdünüz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

BÖLÜM 2:ULAŞIM

Bu bölümdeki sorular iş, mağaza, sinema gibi yerler dahil olmak üzere bir yerden bir yere nasıl yolculuk ettiğinizle ilgilidir.

8. Geçen 7 gün içerisinde tren, otobüs, araba gibi motorlu bir taşıtta yolculuk yaptığınız gün sayısı kaçtır?

___ Haftada----gün

___ Motorlu taşıtta yolculuk yapmadım. → (10.soruya gidin.)

9. Bu günlerden birinde tren, otobüs, araba veya diğer çeşit bir motorlu taşıtta yolculuk yaparak genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

Şimdi işe gidip gelirken, gündelik işlerinizi yaparken veya bir yerden bir yere gidip gelirken sadece bisiklete bindiğiniz ve yürüdüğünüz zamanları düşünün.

10. Geçen 7 gün içerisinde, bir yerden bir yere gitmek için bir seferde en az 10 dakika bisiklete bindiğiniz gün sayısı kaçtır?

___Haftada -----gün

___Bir yerden bir yere bisikletle gitmedim. → (12.soruya gidin.)

11. Bu günlerden birinde bir yerden bir yere bisikletle giderken genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

12. Geçen 7 gün içerisinde, bir yerden bir yere gitmek için bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

___Haftada----gün

___Bir yerden bir yere giderken yürümedim. → (Bölüm 3: Ev işleri, Evin Bakımı ve Ailenin Bakımı'na gidin.)

13. Bu günlerden birinde bir yerden bir yere yürüyerek giderken genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

BÖLÜM 3: EV İŞLERİ, EVİN BAKIMI VE AİLENİN BAKIMI

Bu bölüm geçen 7 gün içerisinde ev işi, bahçe işleri, genel bakım, onarım işleri ve ailenin bakımı gibi evin içerisinde ve çevresinde yapmış olabileceğiniz fiziksel aktivitelerle ilgilidir.

14. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığımız fiziksel aktiviteleri düşünün. Geçen 7 gün içerisinde, ağır kaldırma, odun kesme, kar küreme veya bahçede çukur kazma gibi şiddetli fiziksel aktivite yaptığımız gün sayısı kaçtır?

___Haftada----gün

___Bahçede şiddetli aktivite yapmadım. → (16.soruya gidin)

15. Bu günlerden birinde bahçede şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

16. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri tekrar düşünün.geçen 7 gün içerisinde, hafif yük taşıma, süpürme, pencereleri silme veya bahçeyi tırmıklamak gibi bahçede orta derecede fiziksel aktivite yaptığınız gün sayısı kaçtır?

___Haftada----gün

___Bahçede orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (18.soruya gidin.)

17. Bu günlerden birinde bahçede orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde___ saat

Günde___ dakika

18. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri bir kez daha düşünün. Geçen 7 gün içerisinde, hafif yük taşıma, pencereleri silme, yerleri sürtme veya süpürme gibi evin içinde orta dereceli fiziksel aktiviteleri yaptığınız gün sayısı kaçtır?

___Haftada----gün

___Evde orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (Bölüm 4: Dinlenme, Spor ve Boş Zaman Fiziksel Aktiviteleri'ne gidin)

19. Bu günlerden birinde evde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde___ saat

Günde___ dakika

BÖLÜM 4: DİNLENME, SPOR VE BOŞ ZAMAN FİZİKSEL AKTİVİTELERİ

Bu bölümdeki sorular sadece geçen 7 gün içerisinde yaptığınız dinlenme, spor ve boş zaman fiziksel aktiviteleri ile ilgilidir. Lütfen daha önce bahsettiğiniz aktiviteleri hariç tutunuz.

20. Daha önce bahsetmiş olduğunuz yürüyüşleri dahil etmeden, geçen 7 gün içerisinde, boş zamanınızda bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

___Haftada----gün

___Boş zamanımda yürümedim. → (22.soruya gidin.)

21. Bu günlerden birinde boş zamanınızda yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde___ saat

Günde___ dakika

22. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün. Geçen 7 gün içerisinde, boş zamanlarınızda basketbol, futbol, aerobik, koşu, hızlı bisiklet çevirme veya hızlı yüzme gibi şiddetli fiziksel aktiviteleri yaptığınız gün sayısı kaçtır?

___ Haftada----gün

___ Boş zamanımda şiddetli aktivite yapmadım. → (24.soruya gidin.)

23. Bu günlerden birinde boş zamanınızda şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

24. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün. Geçen 7 gün içerisinde, boş zamanlarınızda dans, halk oyunları, masa tenisi, bowling, düzenli tempoda bisiklet çevirme ve düzenli tempoda yüzme gibi orta dereceli fiziksel aktiviteleri yaptığınız gün sayısı kaçtır?

___ Haftada----gün

___ Boş zamanımda orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (Bölüm 5: Oturarak Geçen Zaman'a gidin)

25. Bu günlerden birinde boş zamanınızda orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

BÖLÜM 5: OTURARAK GEÇEN ZAMAN

Bu bölüm işte, evde, ders çalışırken ve boş zamanlarınızda oturarak geçirdiğiniz zamanla ilgilidir. Bu masada oturarak, bir arkadaşı ziyaret ederken, okurken veya televizyon seyrederek otururken veya yatarken ki oturularak geçirilen zamanları kapsar. Ancak daha önce bahsetmiş olduğunuz bir motorlu taşıt içerisinde oturulan zamanlar buna dahil değildir.

26. Geçen 7 gün içerisinde, hafta içinde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

27. Geçen 7 gün içerisinde, hafta sonunda oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

SORULARIMIZ SONA ERMİŞTİR. KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER