

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA
DÜŞME RİSKİNİN KANTİTATİF
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU RİSKE ETKİLİ
FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Dr. Emine Esra ERGÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Meltem Alkan MELİKOĞLU

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 06.04.2017 tarih ve E.1700105966 sayılı yazımız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dr. Emine Esra ERGÜL'ün "Romatoid Artrit Hastalarında Düşme Riskinin Kantitatif Değerlendirilmesi ve Bu Riske Etkili Faktörlerin Belirlenmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazımızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 19.04.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof. Dr. Akın ERDAL
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Meltem Alkan MELİKOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Gül DEVRİMSEL
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Jüri Üyesi

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Romatoid Artrit	4
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Romatoid Artritle İlişkili Risk Faktörleri.....	5
2.4.1. Genetik Faktörler	5
2.4.2. Enfeksiyöz Ajanlar.....	7
2.4.3. Cinsiyet, Yaş ve Hormonlar	8
2.4.4. Isı Şok Proteini (İŞP)	9
2.4.5. Çevresel Faktörler	9
2.4.5.1. Sigara	9
2.4.5.2. Alkol.....	9
2.4.5.3. Diyet.....	9
2.4.5.4. Otoimmünite	10
2.5. Patogenez	11
2.6. Romatoid Artrit Başlangıcı	16
2.7. Klinik	17
2.7.1. Eklem Tutulumu	17
2.7.1.1. El ve El Bileği	17
2.7.1.2. Dirsek	19
2.7.1.3. Omuz.....	19
2.7.1.4. Diz.....	19
2.7.1.5. Kalça	20
2.7.1.6. Ayaklar ve Ayak Bileği.....	20

2.7.1.7. Spinal Tutulum.....	20
2.7.1.8. Temporomandibular eklem	21
2.7.1.9. Krikoaritenoid Eklem.....	22
2.7.2.1. Cilt ve Cilt Altı Doku.....	22
2.7.2.2. Göz Tutulumu	23
2.7.2.3. Vaskülit	23
2.7.2.4. Pulmoner Tutulum	24
2.7.2.5. Kardiyak Tutulum	25
2.7.2.6. Nörolojik Tutulum	26
2.7.2.7. Hematolojik Tutulum	26
2.7.2.8. Felty Sendromu	28
2.7.2.9. Renal Tutulum.....	28
2.7.2.10. Kaslar	29
2.7.2.11. Kemikler.....	29
2.7.2.12. Hepatik Tutulum ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	29
2.7.2.13. Malignite	29
2.8. Romatoid Artritin Progresyonu.....	31
2.8.1. Erken Hastalık.....	31
2.8.2. İlerleyici Hastalık.....	32
2.9. Romatoid Artritin Tanısı	32
2.10. Laboratuvar Bulguları	35
2.10.1. Akut Faz Reaktanları.....	35
2.10.1.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı	35
2.10.1.2. C Reaktif Protein.....	35
2.10.2. Hematolojik Bulgular	36
2.10.3. Seroloji	36
2.10.3.1. Romatoid Faktör.....	37
2.10.3.2. Anti-CCP (Cyclic Citrullinated Peptide)	38
2.10.4. Sinovyal Sıvı	39
2.11. Radyolojik değerlendirme	39
2.11.1. Konvansiyonel radyografi.....	39
2.11.2. Ultrasonografi	40

2.11.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	41
2.11.4. Seçilmiş Olgularda Artrografi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)	41
2.11.5. Kemik Sintigrafisi:	41
2.12. Ayırıcı Tanı	42
2.13.1. Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması	43
2.13.2. Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması.....	43
2.13.3. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması.....	43
2.13.4. Genel indeksler.....	44
2.14. Romatoid Artritin Komplikasyonları	44
2.15. Romatoid Artritte Tedavi	45
2.15.1. Genel Prensipler	45
2.15.2. Nonfarmakolojik Tedavi	46
2.15.2.1. Egzersiz	46
2.15.2.2. İş uğraşı tedavisi.....	46
2.15.2.3. Hidroterapi-Balneoterapi.....	46
2.15.3. Farmakolojik Tedavi	47
2.15.3.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar	47
2.15.3.2. Glukokortikoidler.....	48
2.15.3.3. Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar	49
2.15.3.3.1. Konvansiyonel sentetik DMARD’lar.....	49
2.15.3.3.2. ‘Targeted’ sentetik DMARD’lar	51
2.15.3.3.3. Biyolojik DMARD’lar	52
2.15.4. Cerrahi Tedavi.....	56
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	57
3.1. Çalışmaya alınma kriterleri	58
4. BULGULAR	63
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	97
7. KAYNAKLAR	99
8. EKLER.....	113
EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	113
EK-2. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU.....	115

EK-3. DAS28 ve DAS28-CRP	116
EK-4. DÜŞME ETKİNLİK ÖLÇEĞİ.....	118
EK-5. SDAI.....	119
EK-6. CDAI	120
EK-7. HAQ SORU FORMU	121



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Romatoid Artritte Sitokinler	13
Tablo 2. RA'da Ekstraartiküler Tutulum Yerleri Ve Klinik Bulguları	30
Tablo 3. Kötü Prognoz Kriterleri.....	32
Tablo 4. 1987 ACR RA Sınıflama Kriterleri	33
Tablo 5. 2010 ACR/EULAR RA Sınıflama Kriterleri	34
Tablo 6. Romatoid Artritte Otoantikorlar.....	37
Tablo 7. Romatoid Faktörün Pozitif Olduğu Hastalıklar	38
Tablo 8. ACR fonksiyonel sınıflandırma sistemi	43
Tablo 9. ACR RA Hastalık Aktivitesi Kriterleri	44
Tablo 10. EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI'ye Ait Hastalık Aktivite Baremleri ve Yanıt Değerlendirmeleri.....	60
Tablo 11. Katılımcıların Tanıtıcı Özelliklere Göre Hasta ve Sağlıklı Grupların Karşılaştırılması	63
Tablo 12. Katılımcıların BKI, Tetrax ölçüm değerleri ve Düşme Etkinlik Ölçeği Sonuçlarına Göre Hasta ve Sağlıklı Grupların Karşılaştırılması	64
Tablo 13. Hasta Grubunda Yer Alan Katılımcıların RA Süresi, RF, CCP, HAQ-DI Değerleri	65
Tablo 14. Hasta Grubunda Yer Alan Katılımcıların Tetrax Düşme Riski Değerleri'nin Klinik Parametreler ile İlişkisi.....	66
Tablo 15. Hasta Grubunda Yer Alan Katılımcıların Tetrax Değerleri ile Etkileyen Bazı Faktörler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. RA İmmünopatogenezi	16
Şekil 2. RA'da El Eklem Deformitelerinin Radyografik Görüntüsü	18
Şekil 3. RA'da Diz Eklemine Tutulumunu Gösteren Radyografi	19
Şekil 4. RA Hasta Olan Grubun Tetrax Değerleri İle Yaş, BKI ve RA Süresi Arasında İlişki	70
Şekil 5. RA Hasta Olan Grubun Tetrax Değerleri İle RF ve Anti-CCP Arasında İlişki	71
Şekil 6. RA Hasta Olan Grubun Tetrax Değerleri İle DAS28, DAS28 CRP, CDAI, SDAI HAQ-DI ve Düşme Etkinlik Ölçeği Arasında İlişki	72

KISALTMALAR DİZİNİ

RA	: Romatoid Artrit
ACR	: American College of Rheumatology
EULAR	: European League Against Rheumatism
HAQ-DI	: The Health Assessment Questionnaire Disability Index
DAS-28	: Validation of the 28 Joint Disease Activity Score
CDAI	: Clinical Disease Activity Indexes
SDAI	: Simple Disease Activity Indexes
FES-I	: Uluslararası düşme etkinliği skalası
HLA-DR	: Human Leukocyte Antigen - antigen D Related
MKF	: Metakarpofalangeal Eklem
PİF	: Proksimal Interfalangeal Eklem
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
CRP	: C Reaktif Protein
RF	: Romatoid Faktör
ACPA	: Anti Sitrüline (Sitrülenmiş) Protein Antikorları
Anti-CCP	: Anti-Siklik Sitrülinize Peptit
IgM, IgA, IgG	: İmmüoglobulin M, İmmüoglobulin A, İmmüoglobulin G
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
AS	: Ankilozan Spondilit
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
NK	: Naturel Killer
HLA DRB1	: HLA class II histocompatibility antigen, DRB1 beta chain
EBV	: Epstein Barr Virüs
HTLV-1	: İnsan T-hücreli Lösemi Virüsü
OKS	: Oral Kontraseptif
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj- Koloni Stimule Edici Faktör

TGF	: Transforming Growth Factor
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1
Treg	: T regülatör
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
MCSF	: Makrofaj- Koloni Stimule Edici Faktör
ODF	: Osteoklast Farklılaşma Faktörü
RANKL	: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör B Ligand
DIF	: Distal Interfalangeal Eklem
USG	: Ultrasonografi
MTF	: Metatarsofalangeal Eklem
ANA	: Antinükleer Antikor
MTX	: Metotreksat
KTS	: Karpal Tünel Sendromları
TTS	: Tarsal Tünel Sendromu
CQ	: Klorokin
GİS	: Gastrointestinal
PAN	: Poliarteritis Nodoza
HRCT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
GK	: Glukokortikoidler
AY	: Aort Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
HAQ	: Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi
ACR	: American College of Rheumatology
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
Anti-GPI	: Anti-Glucose 6 Phosphate İsomerase
APF	: Antiperinükleer Antikor
RANA	: Romatoid Artrit-Asosiyel Nükleer Antijene Karşı Oluşan Antikorlar
RAP	: RA Presipitini
AKA	: Anti-Keratinize Epitel Antikorları
MBDH	: Mikst Konnektif Bağ Dokusu Hastalıkları

PMNL	: Polimorfonükleer Lökositler
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
sDMARD	: Sentetik DMARD
csDMARD	: Konvansiyonel sentetik DMARD
tsDMARD	: 'Targeted' Sentetik DMARD
BDMARD	: Biyolojik DMARD
bsDMARD	: Biyosimilar DMARD
boDMARD	: Biyolojik orijinatör DMARD
SLZ	: Sülfasalazin
HCQ	: Hidroksiklorokin
LEF	: Leflunamid
COX- 2	: Siklooksijenaz-2
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
JAK	: Janus Kinaz
SSS	: Santral sinir sistemi
FDA	: Food and Drug Administration
PEG	: Polietilen Glikolize
TDT	: Tüberküloz Deri Testi
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
RAED	: Romatoloji Araştırma Ve Eğitim Derneği
INH	: İzoniazid
NYHA	: New York Heart Association
ŞES	: Şiş Eklem Sayısı
HES	: Hassas Eklem Sayısı
HGD	: Hastanın Global Durumu
VAS	: Görsel Analog Skala
One Way ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
BKI	: Beden Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon anabilim dalında ihtisas sürem boyunca ve tez sürecinde bilgi ve desteklerini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Meltem Alkan MELİKOĞLU'na,

Atatürk Üniversitesi'ne geçiş yapmamdaki büyük payıyla, asistanlık sürecinde bilgi birikimleri ve tüm zor anlarımızda sonsuz destekleriyle her zaman yanımda olan değerli hocamız rahmetli Prof. Dr. Kazım ŞENEL'e,

ihtisas sürem boyunca bilgi birikimleriyle her zaman yanımda olan FTR anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Akın ERDAL'a, Prof. Dr. Mahir UĞUR'a ve Yrd. Doç. Dr. Hülya UZKESER'e

birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, anabilim dalımızda görev yapan tüm arkadaşlarıma, ve çok kıymetli hemşirelerimize,

her zaman yanımda olan, annem Elif YILMAZ ve dedem Hulusi YILMAZ başta olmak üzere, babam Recai YILMAZ, kardeşlerim Gülşah-Umut YILMAZ, her daim bana destek olan eşim Çetin ERGÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Erzurum-2017

Arş. Gör. Dr. Emine Esra ERGÜL

ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Düşme Riskinin Kantitatif Değerlendirilmesi ve Bu Riske Etkili Faktörlerin Belirlenmesi

Romatoid Artrit (RA), asıl olarak büyük ve küçük eklemleri etkilemesinin yanında sistemik etkilere de yol açan, etyolojisi belli olmayan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA dünyada en sık görülen inflamatuvar eklem hastalığı olup dünya nüfusunun %1'ini etkilemektedir (1, 2). Birçok çalışmada düşmeler RA hastalarında oldukça yaygın olarak saptanmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda RA hastalarında düşme insidansı % 33 ile %54 arasındadır (3-9). RA hastalarının % 68'inde düşme riski artmıştır (7). Biz de RA hastalarında düşme insidansının arttığı çalışmaları göz önüne alarak düşme riski, düşme korkusu ve son on iki aydaki düşme sayısını değerlendirmeyi planladık. Ayrıca ek hastalıklar, hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz klinik değerlendirme parametreleri, sağlık değerlendirme anketi gibi indeksler ile düşme riski arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik.

Çalışmamıza 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism) sınıflandırma kriterlerini karşılayan 100 RA hastası (K/E: 84/16; yaş ortalaması: 49,46 ±11,11 yıl) ile kontrol grubu için 50 sağlıklı birey (K/E: 19/31; yaş ortalaması: 34,34 ±12,71 yıl) alınmıştır. Katılımcılarda portable balans sistemi ile düşme riski belirlenmiştir. Düşme riskinin hastaların yaş, cinsiyet, ağrı düzeyi, vücut kitle indeksi, hastalık aktivitesi, hastalık şiddeti, eşlik eden komorbiditeler ile ilişkisi bulunup bulunmadığı çalışmamızda istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Katılımcılara HAQ-DI (The Health Assessment Questionnaire Disability Index), DAS-28 (Validation of the 28 Joint Disease Activity Score), CDAI (Clinical Disease Activity Indexes), SDAI (Simple Disease Activity Indexes) ile Uluslararası düşme etkinliği skalası (FES-I) uygulanmıştır.

Katılımcıların düşme korkularının varlığı araştırıldığında hasta grubunda yer alanların %56'sının, sağlıklı grupta yer alanların %16'sının düşmekten korktuğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05). Katılımcıların tetraax ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan katılımcıların tetraax değerlerinin ortalama 58.42±28.31, sağlıklı grupta yer alan

katılımcıların tetraax değerlerinin ortalama 26.02 ± 17.12 olduğu, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Katılımcıların Düşme Etkinlik Ölçeği ortalamaları karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan katılımcıların 21.74 ± 19.74 , sağlıklı grupta yer alan katılımcıların 11.78 ± 4.34 puan aldığı, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Hastaların Tetraax değerleri ile yaşı, HAQ-DI, FES, DAS28, DAS28 CRP, CDAI ve SDAI sonuçları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$).

Sonuç olarak; RA hastalarında düşme riski sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptanmıştır. DAS28, CDAI ve SDAI ile değerlendirilen yüksek hastalık aktivitesi ve yüksek HAQ-DI skorları düşme riskinde artışa neden olmuştur. Yüksek hastalık aktivitesi RA hastalarında düşme riskinde artışla ilişkili olduğu için hastalık aktivitesinin olabilecek en erken zamanda kontrolü önemlidir. Bunun için gerekli medikal tedavi, davranışsal tedaviler ve fizik tedavi uygulamaları yapılmalıdır. Prospektif olarak, daha fazla seçilmiş klinik parametre ve daha geniş hasta sayısı kullanılarak yapılan gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, düşme riski, düşme korkusu, hastalık aktivitesi

ABSTRACT

The Quantitative Assessment of Falling Risk in Rheumatoid Arthritis Patients and The Determination of The Risk Factors

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that influence mainly major and minor joints, additionally RA causes to systemic influence and its etiology is not certain. RA is the most common inflammatory joint disease in the world and it influences 1% of the world (1, 2). Falls are a common event in patients with RA. Previous studies found a fall incidence within 1 year 33% and 54% (3-9). About 68% of the patients with RA have an increased risk of falling (7). We planned to evaluate the falling numbers within the last twelve months, fear of falling and falling risk by taking consideration of the studies in which there are the increasing incidence of falling with RA patients. We aimed to detect the relation between the falling risk and indexes such as additional diseases, the clinical assessment parameters in that we are evaluated the disease activity, and the health assessment questionnaire.

100 RA patients who have the 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) classification criteria (W/M: 84/16; the average age: 49,46 ±11,11 year) and 50 healthy people (W/M: 19/31; the average age: 34,34 ±12,71 year) were included in our study. The falling risk was defined by portable balance system in participants. In our study it was statistically evaluated that whether falling risk has the relation between the patients' age, gender, pain level, body mass indexes, disease activity, disease severity and accompanied comorbidities or not. HAQ-DI (The Health Assessment Questionnaire Disability Index), DAS-28 (Validation of the 28 Joint Disease Activity Score), CDAI (Clinical Disease Activity Indexes), SDAI (Simple Disease Activity Indexes) ile Falls Efficacy Scale International (FES-I) were performed to participants.

When the fear of falling in participants was searched; it was detected that 56% of the patients and 16% of the control group have fear of falling and there were statistically significant differences between the groups ($p < 0.05$). When the tetra

measurement results of the participants were compared, it was detected that the tetra values of the patients were meanly 58.42 ± 28.31 and the tetra values of the healthy group were meanly 26.02 ± 17.12 and there were statistically significant differences between the groups ($p < 0.05$). When the means of the Falls Efficacy Scale in participants were compared; it was detected that the patients have 21.74 ± 19.74 score and the healthy group have 11.78 ± 4.34 score and there were statistically significant differences between the groups ($p < 0.05$). The positive significant relation was detected between the tetra values of the patients and age, the results of the HAQ-DI, FES, DAS28, DAS28 CRP, CDAI and SDAI ($p < 0.05$).

As a result, the falling risk of RA patients was detected higher than healthy population. The high disease activity that is assessed by DAS28, CDAI, SDAI and the high HAQ-DI scores caused the increase in falling risk. Since the high disease activity is related to the increase in falling risk within RA patients, the earliest control time of the disease activity is so important. For this, the necessary medical treatment, behavioral therapies and physical therapy exercises should be performed. Prospectively, there is a need for more studies that are made by the more selected clinical parameter and the more quantitative patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, falling risk, fear of falling, disease activity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

RA, asıl olarak büyük ve küçük eklemleri etkilemesinin yanında sistemik etkilere de yol açan, etyolojisi belli olmayan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA dünyada en sık görülen inflamatuvar eklem hastalığı olup dünya nüfusunun %1'ini etkilemektedir (1, 2). RA toplumlar arasında değişik prevalanslara sahip olup dünyanın hemen her bölgesinde görülmektedir. A.B.D. ve Kanada toplumunda kadınlarda RA prevalansı %1 civarında olup, erkeklerden 3-4 kat daha fazladır (10-12).

RA etyolojisi henüz tam olarak kesinleşmiş değildir. RA etyolojisinde tek başına veya birlikte rol alan birçok mekanizma mevcuttur. RA etyolojisinde rol oynayan risk faktörlerini belirlerken çevresel ve genetik faktörler göz önüne alınmalıdır. Sigara içmek, RA etyolojisinde rol oynadığı ispatlanmış tek çevresel faktör olarak belirlenmiştir (13).

1978 yılında yapılan bir çalışmada, HLA-DR (Human Leukocyte Antigen-antigen D Related) ve RA arasında genetik bir ilişki saptanmıştır (14). Bu çalışmada HLA-DR4 kontrol hasta grubunda %28 oranında iken RA hastalarında %70 oranında pozitif olarak belirlenmiş ve sonuç olarak HLA-DR4 pozitif olan bireylerde RA oluşumu için relatif risk 4-5 kat fazla olarak saptanmıştır (14). Ancak yeni çalışmalarda HLA ve RA arasındaki bağlantının hastalığın gelişimi ve sinovite olan yatkınlığından ziyade hastalığın şiddeti ve kronikleşmesiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. (15).

RA, sıklıkla el ve ayaklarda bulunan küçük eklemleri tutan kronik, progressif ve sistemik bir hastalıktır. Diz, omuz, kalça ve boyun tutulumu da görülebilmektedir. Hastalık çoğunlukla yavaş ve sinsi olarak başlar zaman içinde belirginleşir. RA klinik seyrinde en sık rastlanan belirtiler eklem bulgularıdır. Sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik görülür. En çok tutulum olan eklemler metakarpofalangeal (MKF), el bilekleri, proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerdir. Eklem tutulumu simetriktir. İlerlemiş vakalarda ellerde düğme iliği, kuğu boynu deformiteleri, ulnar deviasyon ortaya çıkabilir (16).

RA'nın Eklem Bulguları:

1. Sabah Tutukluğu: Günün erken saatlerinde olur ve kişilerin iş gücünü etkiler. Genelde en az 1-2 saat devam eder (16-18).
2. Sinoviyal inflamasyon: Ağrılı, şiş, kızarıklık, ısı artışı olan eklemler genellikle inflamatuvar sinovitin en aktif döneminde görülür. (16-18).
3. Eklem Deformitesi: RA'da eklemlerde gelişen deformiteler birçok mekanizma ile oluşabilir. Hepsinde ortak olan, sinovitle olan bağlantı ve hastanın eklemlerinin pozisyonunu, ağrıyı en az duyduğu şekilde tutmaya çalışmasıdır (16-18).

Rutin laboratuvar testleri; sistemlerin tutulumu, inflamasyonun şiddeti ve verilen tedaviye bağlı toksik yan etkilerin belirlenmesinde çok önemlidirler. RA'lı hastalarda karaciğer ve böbrek fonksiyonları, serum elektrolit düzeyleri çoğunlukla normal seviyelerdedir. Kronik inflamasyona sekonder normokrom normositer anemi mevcuttur. En çok kullanılan inflamasyon belirteçleri eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP (C Reaktif Protein) düzeylerindeki artıştır. İki tip otoantikör RA tanısında kullanılmaktadır. Bunlar Romatoid Faktör (RF) ve Anti Sitrüline (Sitrülenmiş) Protein Antikorları (ACPA) grubudur. RF; İmmünoglobulin G (IgG)'nin Fc parçacığına karşı sentezlenmiş, İmmünoglobulin M (IgM), İmmünoglobulin A (IgA), IgG yapısında olabilen otoantikördür. Hastaların %75-85'inde pozitif belirlenir. ACPA grubunda Anti-Siklik Sitrüline Peptid (Anti-CCP) ve sitrüline vimentin mevcuttur. Anti-CCP; proteinlerin sitrülenmiş rezidülerine karşı sentezlenmiş otoantikördür. Anti-CCP'nin RA için sensitivitesi %70 iken spesifitesi ise %95'tir (19).

Radyolojik Bulgular: Erken dönemde görülen radyolojik bulgular tutulan eklem çevresinde simetrik yumuşak doku şişliği, juksta-artiküler osteoporoz ve erozyonlardır. Geç dönemde ise yumuşak doku şişliği azalır, eklem aralığı daralma başlar ve juksta-artiküler osteoporoz diffuz osteoporoza ilerler (20, 21).

Birçok çalışmada düşmeler RA hastalarında oldukça yaygın olarak saptanmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda RA hastalarında düşme insidansı %

33 ile % 54 arasındadır (3-9). RA hastalarının % 68'inde düşme riski artmıştır (7). Bu artmış risk; hastalıkla ilişkili ağrı, deformiteler, kas yoğunluğunda azalma, yürüyüş değişiklikleri ve fonksiyonel stabilitedeki azalmadan kaynaklanabilir. Düşmenin bir sonucu olarak kalça fraktürleri RA hastalarında 3 kat artmıştır ve hastalıkla ilişkili kemik kütleindeki azalmadan kaynaklanabilir (22). Benzer şekilde sistemik lupus eritematozus (SLE), ankilozan spondilit (AS) ve fibromiyalji hastalarında düşme riski, düşme korkusu, son 12 ayda düşme sayısını değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Şu ana kadar RA ve düşme ile ilişkili çok az sayıda çalışma olup bunların da çoğunda risk faktörlerini belirlemek amaç olmuştur. Biz de RA hastalarında düşme insidansının arttığı çalışmaları göz önüne alarak düşme riski, düşme korkusu ve son on iki aydaki düşme sayısını değerlendirmeyi planladık. Ayrıca ek hastalıklar, hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz klinik değerlendirme parametreleri, sağlık değerlendirme anketi gibi indeksler ile düşme riski arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik. Klinik değerlendirme parametreleri olarak RA'da yaygın olarak kullanılan HAQ-DI, DAS-28, CDAI, SDAI'yi kullandık. Bu parametreler ile ölçülen düşme riski yüzdesi arasında istatistiksel olarak ilişki olup olmadığını belirleyerek RA hastalarında düşme riskinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

RA; etyolojisi bilinmeyen simetrik, inflamatuvar, periferik poliartritle karakterize bir hastalıktır. Tendon ve ligamentlerin gerilmesi, eklem hasarı, kemik ve kartilaj erozyonu aracılığıyla tipik deformitelere yol açar. Tedavi edilmediğinde ya da tedaviye yanıt vermediğinde; inflamasyon ve eklem harabiyeti fiziksel fonksiyonlarda kayıplara, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirilmede ve iş hayatını sürdürmede zorluklara neden olur.

Erken tanı ve hastalık modifiye edici ilaçlar ile tedavi hastalığı kontrol etmede ve eklem hasarı ile disabilitenin önlenmesinde önemlidir. Buna rağmen, erken dönemde olan hastaların eklem tutulumlarını diğer inflamatuvar artrit formlarından ayırmak sıklıkla zordur. RA'nın karakteristik özellikleri ise eklemlerde erozyonlar, romatoid nodüller ve daha çok uzun dönemde kontrol edilmemiş hastalığı olanlarda görülen diğer ekstraartiküler tutulumlardır. Ancak bunlar çoğu kez başlangıçta yoktur (23).

2.2. Tarihçe

Romatoid artrit ilk defa 1800 yılında Dr. Augustin Jacob Landré- Beauvais tarafından tanımlanmıştır (24). 1859 yılında Garrod daha önceden deforman artrit ve romatik gut denilen hastalığı RA olarak isimlendirmiştir (24, 25). 1980 li yılların ortasında Amerikan romatologları tarafından sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (25).

1987 ACR sınıflama kriterlerine göre sınıflanan hastaların bir kısmı belli bir süre sonra RA tanı kriterlerini karşıladıkları zaman radyolojik eklem erozyonları çok önceden başlamış ve tedavide hedeflediğimiz seviyelere gelmemize engel olmuştur. 2010'da yeni RA sınıflama kriterleri tanımlanmıştır (26).

2.3. Epidemiyoloji

RA prevalansı erişkinlerde %0,5-0,8 arasında olup en fazla görülen inflamatuvar romatolojik hastalıkların başında gelir (27). Amerika'daki prevalansı 2007 yılında yaklaşık 1,5 milyon olup kadın ve erkek oranı 3 kattan daha fazla olarak belirlenmiştir. RA insidansı ise her ulusta farklılık gösterse de genel olarak 40/100000 kadardır (28). Erişkin erkeklerdeki insidansı 25-30/100000 iken kadınlarda 50-60/100000'tir (27). Cinsiyetle ilişkili olarak RA'da insidans oranları yaşa göre farklılık gösterir. 35-44 yaş arasında kadın/erkek oranı 4/1 iken, 75-84 yaş arası grupta bu oranın 1/1 olarak eşitlendiği görülmektedir (29).

Türkiye'de RA prevalansı ile ilgili olarak ilk çalışma 40 yıl önce İstanbul'da Sağmalcılar bölgesinde yapılmış, hastaların tanısı 1958 ACR sınıflama kriterlerine göre konulmuş ve RA prevalansı %0,22 olarak belirlenmiştir. İzmir, Antalya ve Karadeniz bölgesinde de RA prevalansını araştıran çalışmalar ortaya konmuştur. İzmir'de yapılan çalışmada kadınlarda RA prevalansı %0,77, erkeklerde %0,15 olarak belirlenmiştir. Antalya'da yapılan çalışmada ise kaba prevalans bakılmış ve %0,35 olarak yayınlanmıştır (30).

2.4. Romatoid Artritle İlişkili Risk Faktörleri

RA oluşumunda veya progresyonunda çok fazla risk faktörü bulunmaktadır. Bunların başında; genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar, hormonlar, gebelik, oral kontraseptif ilaçlar, sigara ve eğitim düzeyi gelir. RA gelişiminde %50-60 genetik faktörlerin sorumlu olduğu, geri kalan kısmının çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir (31).

2.4.1. Genetik Faktörler

RA'nın gelişmesinde genetik yatkınlığın önemli olduğunu aile çalışmaları göstermektedir. Yapılan çalışmalarda RA gelişme riski kardeşlerde %4, birinci derece akrabalarında (anne, baba, çocuk) %4,7 ve ikinci derece akrabaları için yaklaşık %1,9 olarak belirlenmiştir. Seropozitif olanlarda bu risk daha fazla ve

birinci derece akrabalarda RA beklenenden dört kat artmış görülmektedir. Monozigotik ikizlerde %12-15, dizigotik ikizlerde ise %2-5 görülme riski mevcuttur (32).

Hastalıkla ilişkili genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan HLA sistemi genleri ile ilişkili olduğu ve birden fazla genin RA'yı etkilediği düşünülmektedir.

İlk olarak lökositlerde saptanan ve HLA olarak isimlendirilen bu moleküllerin daha sonra vücuttaki bütün hücrelerin yüzeylerinde bulunduğu anlaşılmış ve major histokompatibilite kompleksi (MHC) olarak isimlendirilmişlerdir. MHC molekülleri antijen sunan moleküllerdir. Temel olarak iki sınıfta incelenir:

MHC sınıf 1:

Tüm vücut hücrelerinde bulunmakta ve natürel killer (NK) hücrelerine verdikleri inhibitör yanıtla normal dokuların yabancı hücre olarak tanınmalarını engellenmektedir. Virüs enfeksiyonu veya malign transformasyon gibi durumlarla antijenik yapıda meydana gelen değişiklikler, NK'ların algıladığı inhibitör sinyali kapatmakta ve bu hücreler immün sistem tarafından yabancı olarak algılanarak yok edilmektedirler. HLA A, B, C olmak üzere üç tipi vardır.

MHC sınıf 2:

Fagositik hücrelerin yüzeylerinde bulunan bu moleküller, fagosite edilen yabancı moleküllerin CD4+ T hücrelere sunulmasında görev alırlar. HLA DR, DQ, DP olmak üzere üç tiptir (33).

RA ile HLA sınıf I allelleri arasındaki zayıf ilişki olmasına karşın, sınıf II allelleriyle özellikle DR4 ile kuvvetli ilişkisi vardır. Ayrıca DR4'un bulunması hastalığın daha ciddi seyrinde ve kronikleşmesinde etkilidir (34).

HLA-DR4 (HLA-DR1*04) ile RA arasındaki ilişki gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda birkaç HLA-DRB1 (*0101, *0401, *0404 ve *0408) (HLA

class II histocompatibility antigen, DRB1 beta chain) allelinin de bu hastalıkla ilişkisi rapor edilmiştir (35). Bu allelleri taşımayan hastalarda daha hafif seyirli ve seronegatif hastalık mevcuttur. İki (homozigot) DRB1*04 alleli olanlarda ise hastalığın daha agresif olduğu ve ekstraartiküler tutulumun daha fazla olduğu bildirilmektedir (36).

Değişik allellerin RA ile bağlantısı farklı şekildedir. Örneğin hastalık oluşumu açısından HLA DRB1*0404, HLA DRB1*0101'den daha yüksek bir sensitiviteye sahiptir. Yıllık kontrollerde, HLA DR4 pozitif RA hastalarında, DR4 negatif hastalarla göre 5 kat daha fazla kemik erozyonu geliştiği gözlenmiştir (37).

HLA DR2, DR3, DR7'nin hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (38). Yapılan çalışmalarda ACPA pozitif RA'lılarda HLA-DRB1'in farklı allellerinin, ACPA negatiflerde ise sadece HLADR-3'ün pozitif olduğu görülmüştür (39).

2.4.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Genetik olarak yatkın kişilerde enfeksiyöz ajanların RA oluşumuna katkı sağladığından uzun süredir şüphelenilmektedir ve pek çok virüs bundan sorumlu tutulmaktadır. Virüsler non-spesifik olarak edinsel immunitiyi uyarabilir ve otoimmunitenin gelişiminde adjuvan rol alabilir (40). Pek çok çalışmada Epstein Barr Virüs (EBV) ve RA arasında bir bağlantı olduğu düşünülmektedir (41). EBV, B lenfositlere karşı poliklonal bir aktivatördür ve RF üretimini de artırır. Virüsün yapısı ile HLADR4 molekülü arasında da benzerlikler vardır. Eklemde çapraz reaksiyon vererek enflamasyonu başlattığı düşünülmektedir (41). RA'nın erken döneminde parvovirüs B19 enfeksiyonu saptanmış, daha sonra yapılan çalışmalarda bu oranın en çok %3 olduğu gösterilmiştir (42).

RA'yı taklit eden poliartrit tablosu rubella, insan T-hücreli lösemi virüsü (HTLV-1), hepatit B ve C virüs enfeksiyonları sonrasında da ortaya çıkabilir (40). Üzerinde durulan ikinci enfeksiyöz ajan ise M. tuberculosis'dir. Çeşitli kıkırdak proteinleri ile mikobakteriyal proteinler arasında immünolojik çapraz reaksiyonların

olması sebebiyle etiyolojide bu ajan üzerinde durulmuştur. Fakat RA ile arasında kesin bir ilişki saptanmamıştır (43).

2.4.3. Cinsiyet, Yaş ve Hormonlar

İleri yaş, aile öyküsü ve kadın cinsiyet RA oluşum riskinde artışa neden olur. Yaş ilerledikçe hastalar arasında cinsiyet farklılığının önemi ise tam tersine azalmaktadır (44).

RA, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda erkeklere göre 3-4 kat fazla olup daha şiddetli seyreder. RA'nın kadınlar arasındaki insidansının yüksek olması, özellikle menopoz öncesi dönemde belirgin olması hormonal faktörlerin etkisi olduğunu düşündürmektedir (45). Seks hormonları immün yanıtla ilişkilidir. Östrojen ve prolaktin proinflamatuvar etkili hormonlardır ve humoral bağışıklığı (T helper üzerinden) uyarıcı rol oynarlar. Progesteron ve androjenler ise bağışıklığı baskılayıcı etki gösterirler (44, 46). Bu da erkek seks hormonlarının RA gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu şeklinde yorumlanabilir. Aşırı hormon üretimi sonucu geliştiği düşünülen düzensiz menstrüel siklusun artmış RA riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (44).

RA gebelik boyunca remisyona girer. Gebelik süresinin kendisi RA insidansında %70 civarında azalma ile sonuçlanır (44). Gebelik süresinde remisyona giren RA hastalarının çoğunda, postpartum yeni bir atak oluşabilir. Bu dönemde RA riskindeki artış emzirme ile ilişkilendirilmiştir. Bu artış emzirme döneminde proinflamatuvar bir hormon olan prolaktinin artmış sekresyonuna bağlanmıştır (44, 45).

Erken yaşta gebelik ve oral kontraseptif (OKS) kullanımının hastalığın ortaya çıkışını geciktirdiği veya hastalığın şiddetini azalttığı düşünülmektedir. Fakat ekzojen östrojen verilmesi hastalık aktivitesini etkilememektedir (45).

2.4.4. Isı Şok Proteini (IŞP)

Isı şok proteinleri; mikroorganizmalara karşı immün yanıtta antijen taşıyan temel proteinler olup her türlü strese karşı hücrelerin hepsinden üretilir. IŞP'ler anormal ısı değişimi, anoksi veya glikoz düşüklüğü gibi durumlarda oluşarak antijenik uyarı zincirini başlatan proteinlerdir. İnsan ısı şoku proteinleriyle bakteri ısı şoku proteinleri arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler mevcut olabilir. Bu benzerlikten kaynaklı çapraz reaksiyonlar oluşabilir (47).

2.4.5. Çevresel Faktörler

Özellikle ikizlerde yapılmış olan pek çok epidemiyolojik çalışmada, RA gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte yer aldığı gösterilmiştir (48, 49).

2.4.5.1. Sigara

Sigara, RA için bilinen en kuvvetli çevresel risk faktörüdür (50). ACPA'nın kullanıma girmesiyle daha iyi bir şekilde gösterilen bu bağlantı bundan yüzyıl önce belirtilmiştir (51). Sigara kullanım süresi ve miktarı ile RA riski arasında doğru orantı vardır (52). Hatta sigaranın bırakılmasından 20 yıl sonra bile kullanmayanlara göre risk artışı sürmektedir (50).

2.4.5.2. Alkol

Danimarka'da yapılan bir çalışmada; alkol alan ve almayan bireyler karşılaştırıldığında, alkol alanlarda ACPA pozitif RA gelişme riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (53).

2.4.5.3. Diyet

Artmış kırmızı et ve protein tüketiminin inflamatuvar artropatilerle ilişkisi olduğu veya mevcut RA'lı hastalarda inflamasyonu hafifletebileceğine dair yayınlar

olsa da, hastalığı önleyici veya hastalığa sebep olabilecek bir gıda veya diyet yoktur (48, 50).

2.4.5.4. Otoimmünite

RA'da immün reaksiyonlar üzerine yapılan çalışmaların birçoğu otoantikörlerle ilgilidir. Hastalık sürecinde T-hücre reaktivasyonuna dair veriler oldukça sınırlıdır (54). B hücre maturasyonuna yardımcı olan yapıların otoantikör üretimini de uyardıkları saptanmıştır (55). Otoantijen sunumunun hücre düzeyinde temeli net olmamakla birlikte B hücre hedefli tedavilerin başarısı ve otoantikör titrelerinde düşüş sağlanması B hücrelerinin rolü olabileceğini düşündürmektedir (56).

RF, ilk tanımlandığı tarihten günümüze kadar RA ile ilişkisi ortaya konan en önemli otoantikördür (54). İlk kez 1922 yılında Berlin Virchow Kliniği, Bakteriyoloji Enstitüsünde Karl Meyer tarafından tanımlanmıştır ve immün kompleks oluşumunu da içeren pek çok immün reaksiyonun sonucunda ortaya çıkar (57). Ancak geleneksel tanıma göre Ig G moleküllerinin Fc γ zincirlerini hedef alan otoantikörlerdir.

Sitrüline proteinlere karşı oluşan antikörler RA-otoimmünite konusunda en önemli buluştur. RA'lı hastaların %50-70'inde, sağlıklı bireylerin ise %2'sinden azında görülür (58-61). Diğer inflamatuvar hastalıklarda ise çok daha seyrek. Bu antikörleri ilginç kılan iki özellik vardır; neredeyse tüm ACPA pozitif RA'lı hastalarda antikörler sinovitin başlangıcından en az 6 ay önce pozitifleşir (62-64). ACPA-pozitif hastalık seronegatif hastalıktan ayrı bir klinik antite olarak değerlendirilmelidir çünkü farklı terapötik ve prognostik özelliklere sahiptir (25). Günümüzde sürekli artan kanıtlar hastalığın farklı şiddette seyreden en az 2 farklı alt grubu olduğunu göstermektedir (25). Eskiden RF pozitifliğine göre yapılan bu ayırım artık daha duyarlı olduğu bilinen ACPA'nın varlığına göre yapılmaktadır. Hastaların büyük bir kısmında ise RF ve ACPA birlikte pozitif olur. Bu hastalarda eroziv eklem hasarı, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditeler ve eklem dışı tutulum daha sık görülür (25).

2.5. Patogenez

Günümüzde RA'nın mikroorganizma kökenli bir antijene karşı T hücre yanıtıyla başladığı fikri yaygındır. Antijen sunucu hücre yüzeyindeki HLA molekülüne bağlı bulunan antijenik peptid, T hücre reseptörü tarafından tanınmakta ve oluşan bu kompleks T hücrelerini uyararak sitotoksik yanıt, sitokin salınımı ve otoantikor yapımı gibi çeşitli efektör yanıtların başlamasını sağlamaktadır (65).

RA'da sinoviyumu infiltre eden başlıca hücreler T hücreleri, özellikle de CD4+T lenfosit hücreleridir. Bu hücreler RA sinovyasındaki hücrelerin %50 veya daha fazlasını oluşturmaktadır (66).

RA patogenezinde başlangıç uyarıcı bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. CD4+T hücrelerin, Th1 (T helper 1) ya da Th2 (T helper 2) olarak adlandırılan hücre gruplarına farklılaşması, patogenezin önemli adımlarından birini oluşturur. Bu aşamada yanıt ya makrofaj aktivasyonuna ve hücre bağışıklığına doğru sapacak (Th1), ya da humoral yanıt (Th2) yoluna girecektir. İnterferon- γ (IFN- γ) ve İnterlökin-12 (IL-12) varlığında uyarılmış T hücreleri Th1 yönüne; IL-4 ya da IL-10 varlığında ise 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 (67, 68).

Aktive CD4+ T hücreleri IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) salgılanır. IFN- γ , kollajen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir (66).

Aktive edilen Th1 tarafından B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immunglobülin ve RF salgırlar. Salgılanan immunglobülinler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immün kompleksleri

oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immün kompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği arttırlar, polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosite ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi vazoaktif peptitler de inflamatuvar bölgeye inflamatuvar hücrelerin girişini sağlarlar (66).

Monosit-makrofaj kökenli sitokinler romatoid sinovyum ve sıvıda bol miktarda bulunurlar. Bunlardan en önemlileri IL-1 ve TNF- α 'dır.

IL-1, CD4+ monosit-makrofaj kökenli tip A sinoviositler temelinde olmak üzere fibroblastlar, endotel hücreleri, T ve B lenfositler tarafından üretilir. IL-1; T hücrelerinin IL-2 salınımını ve IL-2'ye yanıtlarını, prostasiklin salınımını, endotel hücrelerinin çoğalmasını, IL-6 salınımı ile akut faz proteinlerinin yapımını, nötrofil-endotel adhezyonunu, fibroblastların çoğalmasını, kollajen üretimi ve kemik rezorbsiyonunu artırır.

TNF- α , IL-1 ve Granülosit Makrofaj- Koloni Stimule edici faktör (GM-CSF) salınımı ile fibroblastlardan kollajenaz ve prostasiklin yapımını artırır, nötrofil-endotel adezyonunu ve kemik rezorbsiyonunu etkiler.

IL-6; fibroblast benzeri Tip B sinoviositlerce yapılan, sinovyal sıvı ve sinovyal membranda bol miktarda bulunan bu sitokin IL-1 salınımını artırır. Ayrıca karaciğerden akut faz proteinlerinin üretiminde etkisi vardır.

IL-8; monosit-makrofaj kökenli olup sinovyal sıvıda fazladır ve nötrofiller için kemotaktiktir.

GM-CSF; sinovyal sıvıda bulunan makrofajlarda HLA DR ekspresyonunu artırır.

TGF- β (Transforming growth factor- β); sinovyal sıvı ve membranda bulunur. Makrofaj kökenli fibroblastların kollojen ve fibronektin üretimini artırdığı gibi kollojenazı da inhibe eder. Ayrıca pannus oluşumunda etkisi mevcuttur.

IFN- γ ; monosit makrofajlarda HLA I ve II ekspresyonunu, T hücresinden köken alan sitokinlerin salınımını, Fc reseptörlerini ve oksidatif patlamayı artırır. Ayrıca kemikte IL-1 ve TNF- α 'nın neden olduğu rezorbsiyonu ve fibroblastlardan kollajenaz sentezini azaltır (69).

Tablo 1. Romatoid Artritte Sitokinler (16)

T hücre kaynaklı sitokinler	IL-2,4,6,10 IFN- γ
Makrofaj-Tip A sinoviosit kaynaklı sitokinler	IL-1,6,8, TNF- α , GM-CSF, TGF- β
Fibroblast-Tip B sinoviosit kaynaklı sitokinler	IL-6, GM-CSF, TGF- β
İnflamasyonu arttıran sitokinler	IL-1,2,6,8,12,17,18,TNF- α ,G-CSF, GM-CSF
İnflamasyonu azaltan sitokinler	IL-4,10,11,13, TGF- β , çözünür IL-2

RA patogeneğinde TNF- α ve IL-1'in önemli bir rolü mevcuttur. Hem sinovyal sıvıda hem de sinovyal membranda bulunurlar. Bu iki sitokin de, özellikle makrofaj yüzey belirleyicilerini içeren hücreler tarafından üretilir. TNF- α ve IL-1, hücrelerde kemotaksiste ve damar permeabilitesinde artışa, anjiogenezise, matriks metalloproteinaz (MMP) oluşumuna, T ve B hücrelerinin inflamasyon alanına daha fazla çekilmesine sebep olurlar. IL-1 hastalığın yıkıcı etkilerinden daha fazla sorumludur. Proteoglikan ve kıkırdak yıkımına neden olur. TNF- α ise daha çok inflamatuvar ve proliferatif olaylardan sorumludur (68, 70).

Normal sinoviyum, az sayıda hücreye sahip iki tabakadan meydana gelir. Sinoviyumda iki tip sinoviosit vardır. Tip A sinoviositler kemik iliği kökenli doku makrofajı özelliğinde olup CD68, CD14, Fc reseptörleri ve bol HLA-DR gibi makrofaj yüzey belirteçlerini eksprese ederler. Tip B sinoviositler, mezankimal hücrelerden köken alan fibroblast benzeri 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 birbirine eşittir (71, 72).

RA'da erken dönemde sinoviyal dokuda ödem ve anjiogenez ön planda iken, geç dönemde ise hücre hiperplazisi ile karakterize sinovit gelişir. T, B lenfositler ve plazma hücrelerinin yanında tip A ve tip B sinovisitlerde de artış saptanır (71, 72).

T-hücreleri: Sinoviyal membrandaki hücrelerin %30-50'sini oluşturmaktadır. CD4+ yardımcı T hücreleri baskın T hücre grubudur. 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 üzerinde bulunmaktadır. CD40L sitokin üretimi için IL-1 ile sinerji gösterebilir (71, 72).

İlk yayınlarda RA'daki fonksiyonel bozukluğun T regülatör (Treg) hücrelerden kaynaklandığı saptanmamış olsa da daha sonraki çalışmalarda RA hastalarının Treg hücrelerinin, efektör T hücreler tarafından oluşan sitokinlerin supresyonunda yetersiz olduğu savunulmuştur. TNF antagonistleri ile tedavinin ardından fonksiyonel yetersizlik restore edilmiştir (73). TNF- α 'nın Treg hücrelerin fonksiyonlarını inhibe ettiği ve TNF-antagonistleri ile RA hastalarının tedavisinin Treg hücre fonksiyonlarını restore ettiği deneysel olarak gösterilmiştir (74).

B hücreleri: RA sinoviyumu genellikle lokal immün yanıtta B hücre tutulumuna benzer germinal merkezli lenfoid folikül formasyonu göstermektedir. RA sinoviyumundaki T hücre aktivasyonunun B hücrelerine bağımlı olduğu gösterilmiştir. Periferik B hücrelerin azaltılmasının TNF- α antagonistlerine yetersiz cevap veren hastalarda bile yararlı olabileceği gösterilmiştir (72).

RA'da B hücrelerinin görevleri, antijen sunumu, antikor üretimi, T hücre cevap modülasyonu ve sitokin üretimidir (örn: TNF- α , IL-6, IL-10). Ayrıca B

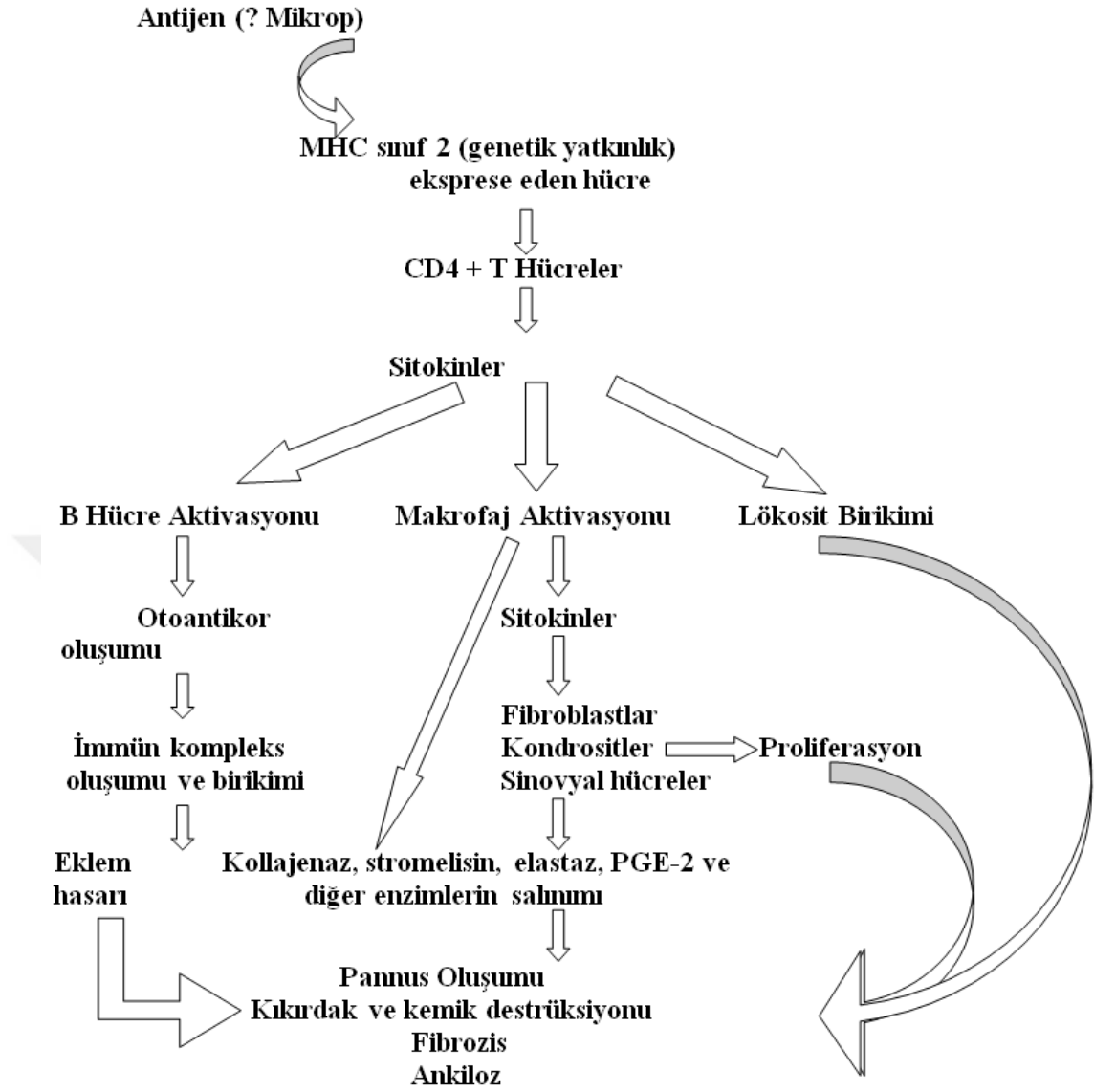
hücreleri doğal immünitenin tetikleyicilerinden de sorumludur (örn: immün kompleksler, bakteriyel DNA), böylece spesifik immün yanıt ile non-spesifik immün yanıt arasında bağlantı oluştururlar (72).

Pannus, kartilaj ve kemiğin birleştiği bölgedeki sinoviyumun hiperplazisi ve yüksek vaskülariteyle karakterize dokuya verilen isimdir. RA'ya özgü erozyonları pannus tetiklemektedir. Tip B sinovisitler pannusu oluşumunda rol alan temel hücrelerdir. Pannus hücreleri, özellikle matriks metalloproteinazlar olarak adlandırılan proteolitik enzim mRNA'larını çok miktarda içerirler. Matriks metalloproteinazlar da kemik ve kıkırdak hasarından sorumludur (71, 72).

RA'da pannus oluşumunda ve sürekliliğinde anjiogenezin kilit rolü vardır. RA hastalarında sinovyal membranının mikroskopik tetkikinde vaskülaritede artma gösterilmiştir (75). RA sinoviyumunda birçok proanjiogenik faktör olmasına rağmen, en mühimleri vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiopoyetindir (75, 76). TNF α , anjiogeneze direkt olarak etki edebilir. VEGF'nin üretimde artış TNF α , IL-1 ve TGF- β aracılığıyla perivasküler hücrelerce sağlanır. İnflamasyon dokuda anjiogenik büyüme faktörlerinin ekspresyonu artmış olup anti-TNF α tedavisi ile bu ekspresyonun azaldığı gösterilmiştir (75).

RA'da kemikte hasar temel olarak osteoklast vasıtasıyla olmaktadır. Osteoklastogenezde prekürsör hücrelerden osteoklastların farklılaşabilmesi için Makrofaj Koloni Stimule Edici Faktör (M-CSF) ve osteoklast farklılaşma faktörüne (ODF) gerek vardır. Osteoklast prekürsörlerinin üzerinde bulunan RANKL (reseptör aktivatör nükleer faktör B ligand) ile etkileşirse osteoklastik aktiviteyi inhibe eder. RANKL sadece T hücrelerden ekspresyon edilmez ayrıca nötrofillerden ve sinovyal fibroblastlardan üretilir (72).

Kıkırdak erozyonunda, kemik erozyonundan farklı olarak sitokinlerin aşırı ekspresyonunun etkisi kısıtlıdır. TNF- α , IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler artiküler bölgedeki kondrositlerin aktivasyonunu sağlayabilir ve kıkırdak yıkıcı enzimleri upregüle edebilir (77).



Şekil 1. RA İmmünopatogenezi

2.6. Romatoid Artrit Başlangıcı

RA'nın hastadan hastaya farklılık gösteren başlangıç şekli ve klinik görünümü olmakla birlikte, en sık bir kaç haftadan aylara kadar uzayabilen sinsi bir biçimde (%55-70) başlar. Sabah tutukluğu, hafif ateş, iştahsızlık, halsizlik gibi nonspesifik şikayetler bulunabilir. Hafif bir eklem ağrısı, sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişlik karakteristiktir. Eklemler etrafındaki kas atrofilerine bağlı olarak; ince el hareketlerinde, kapı açma, merdiven çıkma gibi tekrarlı hareketlerde zorlanma olur (78-83). Sistemik başlangıçlı hastalıkta diğer nedenlerin dışlanması

oldukça önemlidir. Ateş, kilo kaybı, kas ağrıları yanında plörezi, perikardit, organ büyümeleri gibi sistemik belirti ve bulgular mevcuttur (82).

RA daha nadir olarak akut poliartiküler şekilde başlar. Bir gün asemptomatik olan kişi ertesi gün yaygın eklem ağrıları, eklemlerde şişlik, sabah tutukluğu nedeni ile yataktan kalkamaz, hastalık bir kaç günde hızlı bir progresyon izleyebilir (81, 82). Sinsi başlangıca göre eklem tutulumu daha simetriktir (81).

2-3 gün süren düzensiz aralıklar ve tekrarlayan ataklar halinde, oligo veya monoartiküler tutulum ile seyreden palindromik tipin (82) %50'den fazlası zamanla klasik kronik poliartiküler tipe dönüşür (82-84).

Özellikle omuz, kalça gibi proksimal kaslarda ağrı ve sabah tutukluğu şeklinde görülen polimyaljik başlangıçlı tip daha çok ileri yaşlarda oluşur, zaman içinde eklem bulgularının belirginleşmesi ile RA tanısı konur (82).

2.7. Klinik

2.7.1. Eklem Tutulumu

RA tipik olarak sinsi başlangıçlı olup ağrı, tutukluk ve küçük eklemlerin simetrik şişliği ile karakterizedir. Özellikle orta yaşlı bayanları etkileyen kronik seyirli, sistemik bir hastalıktır. Bazı hastalarda başlangıç semptomu olarak yorgunluk, halsizlik, subfebril ateş, kilo kaybı görülebilir (85).

2.7.1.1. El ve El Bileği

RA'da en sık tutulan eklemler MKF eklemler, PİF eklemler ve el bileği eklemleridir (özellikle 2. ve 3. parmak tutulumu sık). PİF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulum biçimidir. Distal interfalangeal eklemlerin (DIF) tutulumu hiçbir zaman tek başına görülmez ve ilk tutulum bölgesi değildir (86).

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 (86).

Parmak ekstensör yüzlerinde romatoid nodül oluşabilir. Fleksör tenosinovite bağlı tetik parmak görülebilir. Ciddi hastalıkta el bileğinde subluksasyon görülebilir. RA'da görülen ekstensör tenosinovitte tendon kılıfındaki şişlik, tipik olarak tübüler şekildedir ve el bileğinin hemen distalinde sonlanır (87). Uzun süre devam eden tenosinovit 4. ve 5. parmak ekstensör tendonlarında ruptür ile sonuçlanabilir

Eldeki karakteristik değişiklikler şunlardır:

1. Proksimal falankların palmar subluksasyonu ile beraber parmaklarda ulnar deviasyon ile el bileğinde radyal deviasyon ("Z" deformitesi);
2. DIF eklemlerinin kompanse edici fleksiyonu ile beraber PIF eklemlerinin aşırı ekstansiyonu (kuğu boynu deformitesi);
3. PIF eklemlerinin fleksiyon kontraktürü ve DIF eklemlerinin ekstansiyonu (boutonniere deformitesi),
4. Birinci interfalangeal eklemin hiperekstansiyonu ve birinci MKF ekleminin fleksiyonu sonucunda baş parmak hareketinin ve çimdikleme fonksiyonunun kaybı (87).



Şekil 2. RA'da El Eklemlerinin Radyografik Görüntüsü

2.7.1.2. Dirsek

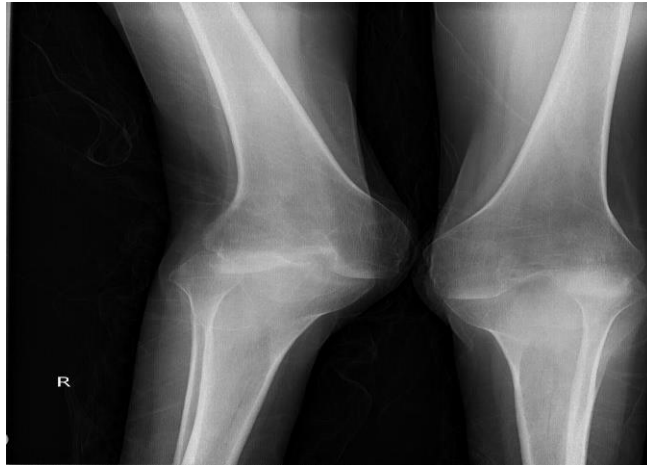
Dirseklerde sinovit veya efüzyon var olduğunda dirsekte tam ekstansiyon hareketi yapılamaz. Hastalar genellikle gelişen bu fleksiyon kontraktürünün farkına varmazlar. Dirsekte olekranon bursiti oluşabilir. Proksimal ulnanın ekstansör yüzünde ve olekranon bursada ve romatoid nodüller sık görülür. (88).

2.7.1.3. Omuz

Rotator grup tendonların tutulumu sonucu parsiyel/komplet rüptür gelişebilir. Eklem tutulumu adeziv kapsülit (donuk omuz) ile sonuçlanabilir (89, 90).

2.7.1.4. Diz

Diz tutulumu sıktır ve erken dönemde ilk tutulan eklem olarak görülebilir. Şişlik ve efüzyon vardır. Kuadriseps atrofisi ve fleksiyon kontraktürü gelişebilir. Diz ekleminde efüzyonun artması ile baker kisti oluşabilir. Baker kisti bacağı yayılıp rüptüre olabilir. Bu durum akut tromboflebitle karışabilir. Ayırıcı tanı US (Ultrasonografi) veya artrografi ile yapılır. Uzun süreli diz tutulumunda kıkırdak dokuda kayıp nedeni ile kollateral ve çapraz bağlarda laksite ve valgus deformitesi oluşabilir (88, 91).



Şekil 3. RA'da Diz Eklemine Tutulumunu Gösteren Radyografi

2.7.1.5. Kalça

Kalça tutulumu genellikle hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Sekonder osteoartrite bağlı total eklem replasmanı gerekebilir. En erken bulgusu yürümenin bozulmasıdır. Hasta kasıkta, kalça alt kısmında, medial uylukta bazen de kabalara doğru yayılan ağrıdan şikayet eder. Eklem çevresindeki bursalarda inflamasyon görülebilir. Kalçanın lateral bölgesindeki ağrı torakanterik bursit lehinedir. Uzun süre kortikosteroid kullanan hastalarda ani kalça ağrısı, avasküler nekroz ya da kırığı düşündürür (45).

2.7.1.6. Ayaklar ve Ayak Bileği

Ayak eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sık görülür ve hastaların %10'unda ilk erozyonlar MTF (Metatarsfalangeal) eklemlerde görülür. 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 deformitesi gelişebilir (çekiç parmak). Ayak bileğinde tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemde progresif hasar sonucu ayak ve ayak bileğinde pronasyon ve transvers ark kaybına bağlı pes planus görülebilir (87). Hallus valgus deformitesi de sık görülmektedir. Tarsal tünel sendromu RA hastalarında ayak ağrısının bir diğer sebebidir (92).

2.7.1.7. Spinal Tutulum

RA' da spinal tutulum sadece servikal bölgede, özellikle üst seviyelerde görülür. Hastaların %30-50'sinde görülür. En kritik tutulum C1-2 seviyesindedir. Servikal omurga tutulumu, periferik eklem erozyonları özellikle el ve ayaklarda görülen erozyonlar ile ilişkilidir (93).

Servikal omurga tutulumları farklı şekillerde olabilir:

a) C1-2 subluksasyonu:

Servikal tutulum görülen hastaların %50'sinde anterior ve vertikal subluksasyon şeklinde görülür. En sık anterior subluksasyon oluşur; atlas aksisin üzerinde öne doğru hareket edebilir. Boyun fleksiyonda iken alınan lateral grafide odontoid çıkıntı ile aksiyel arkus arasında 3 mm'den fazla ayrılma olmasıdır. Spinal kord kompresyon riski arka atlantodontoid aralığının 14 mm ve altında veya ön atlantodontoid aralığının 9 mm ve üzerinde olduğu durumlarda en fazladır. Subluksasyonun en sık ve en erken semptomu oksiputa yayılan ağrıdır, daha az ama daha ciddi görülen ise ellerde genellikle ağrısız duyu kaybı, yavaş ilerleyen spastik kuadriparezidir. Vertikal subluksasyon C1 ve C2 arasında lateral eklemlerin kollapsı sonucu ortaya çıkar ve odontoidin beyin sapı üzerine bası yapmasına sebep olur. RA hastalarının yaklaşık %5' inde ortaya çıkar. Ancak nörolojik olarak en kötü prognoza sahiptir (45, 93).

b) Subaksiyel tutulum:

C2-3, C3-4 faset ve intravertebral disklerin tutulumu görülür, vertebranın alttaki vertebra üzerinde öne sublukse olmasına yol açabilir.

RA'da torakal, lomber ve sakral bölümler genellikle pek etkilenmez, ancak apofizer eklem tutulumu sık görülür (93).

c) C1-2 etkilenmesi:

Atlantoaksiyel ve oksipitoatlantal eklemler arasında harabiyet görülmesidir (93).

2.7.1.8. Temporomandibular Eklem

Çiğneme kaslarında hassasiyet, hareket kısıtlılığı, özellikle mandibular kondil translasyon hareketinde azalma, kısıtlı çiğneme hareketi şeklinde ortaya çıkar (94).

2.7.1.9. Krikoaritenoid Eklem

Ses kısıklığı ve seste kabalaşmaya neden olur. İç kulaktaki küçük kemiklerin tutulması işitme kusurlarına yol açabilir (82). Bu eklem tutulumu stridora neden olur. Eklem hareketleri aşırı kısıtlanırsa akciğere aspirasyon ve bununla ilgili komplikasyonlar ortaya çıkar (45, 95).

2.7.2. Eklem Dışı Tutulum

RA'lı hastaların %40' ında ekstraartiküler hastalık tutulumu görülmektedir ve hastalık aktivitesinin şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (96). Sistemik ekstraartiküler tutulum; RF, HLA DR4, ANA (Antinükleer Antikor) pozitif olan ve sigara kullanan RA hastalarında daha sık görülür. Bazı kaynaklarda erkeklerde daha sık görüldüğü, bazı kaynaklarda ise kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü belirtilmektedir. Herhangi bir yaşta görülebilir (97). Ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda daha yüksek RF ve anti CCP düzeyleri bulunmuştur (98).

Ekstraartiküler tutulum yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (99). RA'lı hastalarda mortalitenin major belirleyicisi sistemik inflamatuvar süreçtir (97). Eklem dışı bulguları olmayan hastaların hayatta kalma süresi genel popülasyona benzerlik gösterir (93, 97).

2.7.2.1. Cilt ve Cilt Altı Doku

RA'nın tanı kriterlerinden olan romatoid nodül, genellikle basınç gören (subolekranon) yerlerde deri altında ve bazen kemiğe yapışabilen, kapsülsüz lobüllü yapılardır (83). Başta akciğer olmak üzere kalp, meninksler, larinks ve skleralar gibi birçok organ ve yumuşak dokularda bulunabilir (82). Akciğer de çoğunlukla asemptomatik, periferik yerleşimli tek veya multiple nodüllerdir ve nadiren kaviteleşerek plörezi veya bronkoveziküler fistüllere neden olabilir, myokarda ritm bozukluğuna, larinkste ses kısıklığına yol açabilir, tümör ve tüberküloz ile karışabilir (82). Hemen hemen tamamı seropozitif hastalarda bulunur (82, 84). Büyüklükleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavi ile küçülebilir. Bununla birlikte metotreksat

(MTX) tedavisi ile hastalık aktivitesi gerilese bile bilinmeyen bir nedenle nodüllerde büyüme ve sayıca artış olabilmektedir.

İnflamasyona bağlı permeabilite artışına, perikapiller bağ dokusundaki polisakkarit makromoleküllerinin birikimine ve kısmen hareket azlığına bağlı ayak bileği ve ayak eklemlerinde yumuşak doku ödemi görülebilir. Tenosinovit, bursit, tendon kopmaları görülebilir. N. Medianus'un karpal tünelde ve N. Tibialis posteriorun tarsal tünelde sıkışmaları sonucu sırasıyla KTS (Karpal tünel sendromu) ve TTS (Tarsal tünel sendromu) oluşabilir. Periartiküler kas atrofisine bağlı güçsüzlük, perartiküler osteoporoz kemik kistleri, artrit mutilans, steroid tedavisine bağlı yaygın osteoporoz ve vertebral kırıklar görülebilir (81-84, 96).

2.7.2.2. Göz Tutulumu

RA'da en sık göz tutulumu keratokonjunktivitis sikkadır ve hastaların %10-20'sinde görülür (95). Gözde yanma, batma, kuru göz, yabancı cisim hissi, mukoid akıntı görülür. Ayrıca keratokonjunktivitis sikka Sjögren sendromunun bir parçasıdır. Semptomlar artrit ile korele değildir (93, 97, 99).

Sklerit episklerit hastaların %1'inde görülür. Episiklerit gözde kızarıklık ve ağrıya neden olur, sulanma görülmez, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Skleritte, koyu kırmızı renk değişikliği şiddetli ağrıya neden olur, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavi edilmemesi halinde skleromalaziye ilerleyebilir (93).

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar gözü etkileyebilir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı olarak katarakt ve glokom gelişebilir. Klorokin (CQ), retinopati ve keratopatiye neden olurken altın, konjunktiva ve korneada depolanabilir (45).

2.7.2.3. Vaskülit

RA'da değişik derecelerde olabilir.

- i. **Obliteratif tip:** Özellikle dijital arterleri tutar. Tırnak yatağı ve pulpa lezyonlarına neden olur (83).
- ii. **Kapillerit ve venülit:** Romatoid nodül ve sinovit oluşumunda rol oynar.
- iii. **Subakut arterit ve venülit:** Özellikle periferik sinir ve kasta lezyonlar yapar.
- iv. **Küçük ve orta arterlerin yaygın nekrotizan arteriti:** Kas, sinir, kalp, GİS (Gastrointestinal) organlarını tutar. Poliarteritis Nodosa (PAN)'ya benzer (83).

RA'da sistemik vaskülit nadir görülür. RA'nın en korkulan komplikasyonudur. Hastalığın başlangıcıyla birlikte ortaya çıkması nadirdir, genellikle hastalığı 10 yıldan daha uzun süredir devam eden hastalarda görülür. Ancak görülmesi kötü prognoz göstergesidir, hastalığın destrüktif gidişli olacağını gösterir (97).

2.7.2.4. Pulmoner Tutulum

RA'da akciğer patolojisi hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara, özellikle de MTX'e bağlı olarak gelişebilir.

RA'da en sık görülen akciğer tutulumu interstisyel akciğer hastalığıdır. Kliniği idiopatik interstisyel fibrozisle aynıdır. Erken hastalık dönemindeki ilk bulgu interstisyel lenfositik infiltrasyondur. Sıklıkla germinal merkezlerinde lenfositik agregatları içeren peribronşiyoler foliküller görülür. Uzun süreli hastalıkta kistik değişiklikler ve bal peteği görünümü oluşur (100). Ana patoloji alveolo-kapiller gaz değişiminde yetmezlik ve difüzyon kapasitesindeki azalmadır. Bu hastalarda öksürük, dispne, kilo kaybı, ateş görülebilir (101). Nefes darlığı, egzersiz dispnesi olan hastalarda araştırılmalıdır. Sigara önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Genellikle hastalık başlangıcından 5 yıl sonra görülür. Seropozitif, nodülleri olan, sigara içen erkeklerde sık görülür. Hastalarda progresif dispne yakınması olur, dinlemekle ince krepitan raller duyulur, akciğer grafisinde alt loblarda fibrozis görülür. Solunum fonksiyon testlerinde restriktif

bozukluklar saptanır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile değerlendirilmesi altın standarttır (93).

RA'da diğer görülen sık tutulumlardan biri de plörezi. Plörezi genellikle asemptomatiktir. RA' da plevra sıvısı örneklendiğinde, hücre sayısının düşük olduğu (<5000/mm³), sıvının lenfosit hakimiyeti gösterdiği, düşük glukoz düzeyi olduğu (sıvı glukozu: serum glukoz <0.5), PH <7.3 ve LDH düzeyi >700 IU/L olarak saptanır. Plevral efüzyon spontan olarak gerileyebilir veya tedaviyi gerektirebilir. Sürekli efüzyon fibrozise sebep olabilir (101).

Pulmoner nodüller genellikle asemptomatiktir ve yaygın sinoviti olan, seropozitif hastalarda görülebilir. Kaplan sendromu pnömokonyoz ve pulmoner nodüllerin birlikteliğine verilen isimdir, hastalığın her evresinde görülebilir (102). Kaplan sendromu, kömür madeninde çalışan RA hastalarında şiddetli fibroblastik reaksiyon ile obliteratif granülatöz fibrozis olur. Nodüller 1 cm çaptan daha büyüktür ve periferal akciğer sahasına yayılmıştır. Altta yatan romatoid hastalığın tedavisiyle sıklıkla pulmoner nodüllerde düzelmeye görülür (45). Obliteratif bronşiolit, nadir görülen bir tablodur. Hızlı ilerler ve mortalitesi yüksektir (102).

2.7.2.5. Kardiyak Tutulum

Granülatöz proliferasyon ve vaskülitte bağlı olarak gelişir. Kardiyak hastalık perikardit, miyokardit, endokardiyal inflamasyon, ileti defektleri, koroner arterit, granülatöz aortit ve kapak hastalığı şeklinde görülür (45).

En sık görülen kardiyak bulgu perikardittir ve plevral hastalıklara benzer şekilde genellikle asemptomatiktir. Ülkemizde RA hastaları arasında perikardit sıklığı %5.5 gibi düşük bir oranda bildirilmiş ve bunun da gelişmekte olan ülkelerde RA'nın daha hafif bir seyir izlemesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (103). RF pozitif ve nodülü olan hastalarda daha sık görülür. Genellikle asemptomatik seyreder, hastalığın aktifleşmesi ile semptomatik hale gelebilir. Genellikle glukokortikoid (GK) tedaviye cevap verir, ancak tedaviye dirençli ise perikardiyosentez ve intraperikardiyal GK uygulanabilir (104). Ancak genel

populasyonla karşılaştırıldığında RA'lı hastalarda fatal veya non-fatal kardiyovasküler olay sıklığı artmıştır (105).

Miyokard ve endokard tutulumu ise asemptomatik dönemde ekokardiyografi ile belirlenebilir, semptomatik dönemde kalp yetmezliği belirtileri görülebilir. Endokard tutulumu ile mitral kapak hastalığı, aort kapağında granülamatöz nodüller, bu nedenle aort yetmezliği (AY) görülebilir. İleti bozukluklarına kalbin içinde oluşan nodüller, amiloid birikimi neden olabilir. Atriyoventriküler blok görülebilir (93).

RA'lı hastalarda koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortalitede artış vardır (84). RA'lı hastalarda aterosklerotik koroner arter hastalığı en sık ölüm nedenidir (93). Konjestif kalp yetmezliği (KKY) görülme sıklığı da normal popülasyona göre artmıştır (81-84, 96).

2.7.2.6. Nörolojik Tutulum

RA'da nörolojik tutulumun en sık nedeni tuzak nöropatilerdir. Tuzak nöropatiler lokal sinovit ile ilişkilidir. Median, ulnar, radial sinirin posterior interosseöz dalı ve tibialis posterior en sık tutulan sinirlerdir (45).

RA'da servikal tutulum nedeniyle atlantoaksiyel subluksasyon ya da pannus, servikal miyelopatiye neden olabilir (99). Periferik sinirlerin vaso vasorumlarında gelişen vaskülit diffüz sensorimotor nöropati veya mononöritis multiplekse neden olabilir (97).

Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir; baş ağrısı ve ateş ile seyreden diffüz granülamatöz pakimeningit çok nadir görülür. Amiloidoz ve vaskülit nadiren dura ya da koroid pleksusu tutabilir (93).

2.7.2.7. Hematolojik Tutulum

RA'da da tüm kronik inflamatuvar patolojilerde olduğu gibi kronik hastalık anemisi vardır. Kronik hastalık anemisi patogenezinde pro-inflamatuvar sitokinlerin

(TNF-alfa, IL-1, IL-6) üretimi inhibe etmesi ve eritropoezi baskılaması önemlidir. Karaciğerden salınan ve bir akut faz reaktanı olan hepsidin sitokin ilişkili anemide önemli role sahiptir. Bu protein intestinal sistemden demir Emilimini, makrofajlardan ise demirin salınımını azaltır (106, 107).

Ayrıca tedavide kullanılan ilaçların da anemi gelişmesine katkıları vardır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımına bağlı gastrointestinal kanaldan gizli kan kaybı sonucu demir eksikliği anemisi gelişebilir. Tedavide kullanılan immünoşüpresif ilaçlara bağlı olarak kemik iliği baskılanması da bir diğer anemi nedeni olabilir (108).

Bunun dışında hastalığın aktivitesi ile ilişkili olarak sıkça trombositoz görülebilir. Bu durum akut faz yanıtı olarak kabul edilmelidir. Burada gelişen trombositoz reaktif trombositoz olduğundan tromboza yatkınlık yaratmamaktadır (109).

Trombositopeni ise Felty sendromu ve immünoşüpresif ilaç kullanımını dışında nadirdir. Hastalık aktivitesi veya steroid kullanımına bağlı lökositoz hastalarda gelişebilmektedir. Hastalarda görülen diğer bir hematolojik bulgu ise eozinofildir. Özellikle akciğer tutulumunda, vaskülitte, plevraperikarditte, subkutan nodüllerin olduğu klinik tablolarda eozinofili görülebilir (110).

Aktif RA'da lenfadenopati sık görülür. RA'nın kontrol altına alınmasıyla gerilerler. Sıklıkla mobil ve ağrısız olan lenf nodları aksiller, inguinal, epitrokleer bölgelerde görülür (45).

Büyük granüler lenfosit sendromu olan bazı RA'lı hastalarda büyük granüler lenfositik lösemi gelişebilir. Uzun süreli aktif hastalığı olan RA'lı hastalarda lenfoma riski artmıştır. En sık görülen alt grup dev hücreli B cell lenfomadır (111).

2.7.2.8. Felty Sendromu

Felty sendromu ilk kez 1924 yılında Felty tarafından tarif edilmiştir. Gerçek prevalansı tam bilinmemektedir, ancak RA hastalarının %1-3'ünde rapor edilmiştir. Hastaların 2/3'ü kadındır. Çok uzun süreli RA hastalarında görülür. Kronik artrit, splenomegali, ve granülositopeni üçlü bulgusuyla tarif edilmiştir. Tanı için persistant granulositopeni ($<2000/mm^3$) olması şarttır. Ancak tam triad aranmamaktadır. Felty sendromlu hastaların %95'inde HLA DR4 bulunur. Felty sendromlu hastaların hemen tamamında RF pozitifdir ve genellikle de yüksek titrede pozitif bulunur. ANA pozitifliği sıktır. Enfeksiyonlara yatkınlığın artması en önemli komplikasyonlarından biridir. (112). Bacak ülserleri, hepatomegali, lenfadenopati, trombositopeni de görülebilir. Hastaların hemen hepsinde ESH yüksek saptanır (113). Kortikosteroid kullanımı, komorbid hastalıklar ve romatizmal hastalığın şiddeti de enfeksiyon yatkınlığını etkileyen faktörlerdendir. Granülosit sayısı 1000'in altına düşmediği sürece granulositopeni için spesifik tedavi gerekmez, RA tedavisi ile düzelebilir. MTX ve CQ tedavisi ile yanıt alınabilir. Granulositopenide spesifik tedavi olarak granülopoietik büyüme faktörleri de kullanılmıştır. Kısa sürede yanıt alınması, enfeksiyonlara karşı da etkili olması nedeniyle tercih sebebidir. Ancak uzun süreli kullanım gerekliliğinde maliyeti yüksektir. Geçmişte hematolojik anormalliklerin tedavisi olarak splenektomi yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde ilaç tedavisine yanıt vermeyenler için bir seçenek olarak düşünülmektedir (112).

2.7.2.9. Renal Tutulum

Böbrekler RA'da hastalıktan çok ilaçlardan etkilenir. Kullanılan ilaçlara veya amiloidoza bağlı proteinüri gelişebilir. Uzun süreli RA'da nadir bir komplikasyon olan sekonder amiloidozun %3-5 oranında olabilir. Açıklanamayan ödem, genel durum bozukluğu, hepatosplenomegali, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği durumlarında ayrıntılı amiloid incelemesi yapılmalıdır (114, 115).

2.7.2.10. Kaslar

RA'da kasların etkilenmesi daha çok tutulan eklemlere yakın kaslarda atrofi şeklindedir ve en çok interosseöz kaslarda ve kuadrisepte olur. Lenfositik nodüller veya infiltrasyon, arterite bağlı kas nekrozları ve dejenerasyonla seyreden bir miyopati nadiren görülebilir. Kronik steroid tedavisinde de kas atrofisi olabilir (116, 117).

2.7.2.11. Kemikler

Pannus dokusunun komşu kemiğe invaze olmasıyla fokal osteolizis gelişir. Bu da karakteristik kistik erozyonları oluşturur. İnflamasyonlu ekleme komşu kemikte osteopeni vardır. İnflamasyonlu eklemlere uzak kemikte sitokinlerin etkisiyle aksiyal ve apendiküler osteopeni görülür (118).

Uzun süreli vakalarda ve kortikosteroid tedavisi görenlerde yaygın osteoporoz ve vertebral kırıklar görülebilir.

2.7.2.12. Hepatik Tutulum ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Aktif RA karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklara neden olabilir. RA'nın kontrol altına alınmasıyla değerler normale döner. RA tedavisinde kullanılan leflunomid, NSAİİ ve MTX enzimlerin yükselmesine neden olur. Felty sendromu olan olgularda hepatomegali hastaların %65'inden fazlasında görülebilir (97).

2.7.2.13. Malignite

RA'lı hastalarda malignite riski 2-3 kat artmıştır. Özellikle lenfoma açısından risk artışı belirgindir. RA'nın kendisi lenfoma için risk faktörüdür ve hastalık aktivitesi yüksek olanlarda daha sık görülür. Non-hodgin lenfoma, genel popülasyona göre 2-3 kat sık görülür. En sık görülen formu, yaygın büyük B hücreli lenfomalardır. İnterstisyel fibrozis; bronkoalveolar tip akciğer kanseri için bir risk faktörü olabilir. RA'lı hastalarda gastrointestinal sistem kanserleri görülme sıklığı

azalmıştır. Bu durum NSAİİ kullanımı ile ilişkili olabilir. NSAİİ'lerin kolon poliplerini azalttığına dair kanıtlar vardır (93, 119). Anti-TNF ajanları da lenfoma riskini hafifçe artırır, fakat etyolojisi bilinmemektedir (93, 119).

2.7.2.14. Enfeksiyonlar

RA'lı hastalarda enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır. İleri yaş, lökopeni, alkolizm ve GK'ların kullanımı, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı gibi ek hastalıkların varlığı, enfeksiyon riskini artırır (93).

Tablo 2. RA'da Ekstraartiküler Tutulum Yerleri Ve Klinik Bulguları (41)

Tutulum yeri	Klinik bulgu
Cilt	Romatoid nodül
Hematolojik	Normositer normokrom anemi, trombositoz, trombositopeni, lenfadenopati
Felty Sendromu	Splenomegali, nötropeni, trombositopeni
Karaciğer	Geçici transaminaz yükseklığı
Akciğer	Plevral kalınlaşma, efüzyon, pulmoner nodül, diffüz interstisiyel akciğer hastalığı, Bronşitis obliterans
Kardiyak	Perikardit, koroner arter hastalığı, valvülit
Göz	Keratokonjunktivitis sikka, episklerit, sklerit, üveit, ülseratif keratit
Sinir sistemi	Tuzak nöropatisi, servikal vertebra subluksasyonu sonucu servikal myelopati
Kas	Atrofi, inflamatuvar miyozit
Böbrek	Membranöz glomerulonefrit, reaktif amiloidoz
Vasküler	Küçük damar vaskülit, sistemik vaskülit

2.8. Romatoid Artritin Progresyonu

2.8.1. Erken Hastalık

Klinik olarak eklem harabiyeti gelişmemiştir, radyolojik olarak kemik ve kıkırdak yıkımı görülmez. Hastalığı bu evrede yakalamak çok önemlidir. Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %30'unda ilk bir yıl içinde kemik erozyonlarının geliştiği gösterilmiş olup, 3 yıllık takipte bu oran %70'lere çıkmaktadır (120).

Radyolojik ilerleme özellikle hastalığın ilk 2 yılı içinde en hızlıdır ve genellikle ilk 5 yıl içinde hastalık yapacağı hasarın önemli bir kısmını yapmış olur. Hastalığın diğer önemli bir komplikasyonu da özürllük ve buna bağlı iş gücü kaybıdır. Hastaların yaklaşık %50'si 10 yıl içinde çalışamaz duruma gelir ve %10 hasta ilk 2 yıl içinde ciddi fonksiyonel kayıp gösterir (121, 122).

Bu dönemde remisyon daha çok oluşur. Hastaların bir kısmı bu evrede kalır, diğerlerinde ise ilerlemeye devam eder. Bu evredeki hastalarda kötü prognoz belirteçleri;

- Şiş ve hassas eklem sayısı; RA'da şiş eklem sayısının, hassas eklem sayısına göre radyolojik hasar ile daha iyi ilişkili olduğu gösterilmiştir (123).
- Stanford sağlık değerlendirme skoru (HAQ) ; Erken dönemde HAQ skoru ile özürllüğün gösterilmesi kötü prognoz ile ilişkilidir ancak bu belirteç radyolojik hasardan ziyade ileride gelişebilecek fonksiyonel kısıtlılık ile ilişkilidir. Buna rağmen HAQ skoru fonksiyonel kısıtlılık, iş gücü kaybı ve mortaliteyi önceden belirlemede en önemli belirteçtir ve bu nedenle erken RA'da prognozu belirleyen faktörler arasında yer alır (124).

2.8.2. İlerleyici Hastalık

Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatacı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır. Sonuçta destrüktif, sakatlık gelişen tablodur (38, 47).

Tablo 3. Kötü Prognoz Kriterleri (1, 81, 83, 85, 125, 126)

1. Kadın cinsiyet
2. İleri yaş
3. Çok sayıda eklem tutulumu
4. Büyük eklem tutulumu
5. Kilo kaybı, iştahsızlık, hafif ateş gibi genel semptomların bulunması
6. Ekstraartiküler tutulum varlığı
7. HLA-DR4, HLA-DRB1 pozitifliği
8. Görüntüleme yöntemlerinde hasar bulgularının erken ortaya çıkması
9. RF, Anti-CCP erken oluşması ve yüksek titrelerde bulunması
10. Akut faz reaktanlarının (ESR,CRP) devamlı yüksek seyretmesi
11. Romatoid nodül
12. Düzenli tedavi almayan hastalar
13. Düzenli tedavi aldığı halde düzelme görülmeyen, tedaviye dirençli hastalar
14. Sinsi başlangıç
15. Simetrik tutulum
16. Kriyoglobulinemi
17. Anti-33 antikoru bulunması

2.9. Romatoid Artritin Tanısı

RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında ACR tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir, bu kriterler tanıdan çok çalışmalar için ortak bir dil oluşturmak amacı ile yapılmıştır (127).

Tablo 4. 1987 ACR RA Sınıflama Kriterleri

-
1. **Sabah tutukluğu;** eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
 2. **3 veya daha fazla eklemden artrit;** en az üç eklemden hekim tarafından kanıtlanan yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit
 3. **El eklemlerinde artrit;** el bileği, MKF ve PİF eklemlerinin en az birinde artrit
 4. **Simetrik artrit;** her iki vücut yarısında aynı bölgedeki eklem gruplarının simetrik tutulumu
 5. **Romatoid nodüller;** kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller
 6. **Romatoid faktör;** herhangi bir metot ile anormal miktarda RF pozitifliği
 7. **Radyolojik değişiklikler;** ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni
-

Bir hastayı RA olarak sınıflayabilmek için sayılan 7 kriterden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir.

1987'de geliştirilen bu kriterlerin erken hastalığı tanımada yetersiz kalması ve birçok hastada yapısal hasar geliştikten sonra tanı konulması nedeni ile 2010 yılında ACR ve EULAR tarafından yeni RA sınıflama kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler en az bir ekleminde klinik olarak bir uzman tarafından aktif sinovit saptanan ve bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığı olmayanlara uygulanmalıdır (26).

Tablo 5. 2010 ACR/EULAR RA Sınıflama Kriterleri

GEREKLİ	
Taranması gereken hedef popülasyon	
1. Klinik olarak en az bir eklemde saptanmış sinovit (şişlik)*	
2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti †	
Tanı: Puanlama sonucunda, skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir. ‡	
A. Eklem tutulumu§	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın) ¶	2
4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem)**	5
B. Seroloji (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir) ††	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA	2
Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA	3
C. Akut faz parametreleri (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir) ‡‡	
Normal CRP veya normal ESR	0
Anormal CRP veya anormal ESR	1
D. Semptomatik süre §§	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

* Bu kriterler yeni hasta popülasyonunu hedef almaktadır. Ek olarak, eroziv hastalık mevcut veya tedaviyle olsun veya olmasın inaktif hastalığı mevcut, 2010 kriterlerine göre RA sınıfına giren hastalar için de geçerlidir.

† Ayırıcı tanıda SLE, gut, psöriyatik artrit gibi hastalıklar bulunmaktadır. Yetersiz ayırıcı tanı bilgisinde romatolog tarafından konsülte edilmelidir.

‡ Puanlama sonucu $< 6/10$ olan hastalar RA sınıfına girmese de, takip edilmeli; zamanla kriterleri karşılayabilir.

§ Eklem tutulumu, fizik muayene sonucu ağırlı veya şiş eklemde saptanması veya görüntülemeler sonucu sinovitin mevcudiyeti. Distal interfalangeal eklem, 1. Karpometakarpal eklem ve 1. metatarsofalangeal eklem muayene dışı tutulmuştur. Eklemler tutulum sıklıkları ve lokasyonlarına göre değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

|| Büyük eklem; omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği eklemleri

¶ Küçük eklem; metakarpofalangeal eklem, proksimal interfalangeal eklem, 2.'den 5.'ye kadar metatarsofalangeal eklem, baş parmak interfalangeal eklemi ve el bileği

** Bu kategoride en az 1 küçük eklem tutulumu olmalıdır. Öteki eklemler büyük, küçük veya sık tutulum görülmeyen eklemlerden oluşabilir (örneğin; temporomandibular, akromiyoklavikular, sternoklavikular gibi).

†† Negatiflik, normalin üst limitine eşit veya altında laboratuvar değerlerini ifade eder. Düşük-pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha az katı yüksek; yüksek-pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha fazla katı yüksek durumu ifade etmektedir. Eğer RF ile ilgili bilgi sadece pozitiflik veya negatifliği içeriyorsa, pozitiflik düşük-pozitif olarak değerlendirilmelidir.

‡‡ Laboratuvar standartları muhafaza normal veya anormal sonuçlar

§§ Semptomların süresi, tedaviden bağımsız ve şikayet (ağrı, şişlik, hassasiyet), bizzat hastanın ifadesi doğrultusunda

ACPA: Anti-sitrüline peptid antikor; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein

2.10. Laboratuvar Bulguları

RA'da tanı koyma ve hastalık seyrini değerlendirmede çeşitli laboratuvar bulgularından yararlanılmaktadır (128).

2.10.1. Akut Faz Reaktanları

RA inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Dolayısıyla CRP, ESH, fibrinojen, serum amiloid protein ve haptoglobülin gibi akut faz reaktanlarının hastalık aktivitesi ile orantılı olacak şekilde yükselmesi beklenir. Fakat bu değerler RA'ya spesifik değildir. Akut faz reaktanlarının devamlı yüksek seviyelerde kalması eklem hasarı ve morbidite açısından kötü prognoz varlığını gösterir (82, 84).

2.10.1.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESH akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarındaki artışı indirekt gösteren testtir. Fibrinojen akut faz proteinlerinden biridir, eritrositlerin aglütinasyonunu kolaylaştırır. Böylece ESH artar. Ancak fibrinojenin yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle aktif inflamasyon gerilese bile ESH yüksek seyredebilir. Normal değerlerde olması hastalığın aktif olmadığını göstermez. ESH'ye ek olarak CRP' ye de bakılması çok yararlıdır (129).

2.10.1.2. C Reaktif Protein

En sık kullanılan akut faz proteindir. Normal insan serumunda 0.5 ng/dl kadar bulunur. İnflamasyonun ortaya çıkışından yalnızca 6 saat kadar sonra serum düzeyi yükselmeye başlar. Yarı ömrü kısa olduğu için, inflamasyon sonlanınca hızla normale döner (92). Birçok çalışmada CRP'nin inflamatuvar uyarılara ESH'ndan daha hızlı artış veya azalış şeklinde yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu nedenle CRP RA hastalık aktivitesini ESH'na göre daha iyi yansıtır (130).

CRP'nin sebatlı yüksek seyretmesi eklem destrüksiyonunu, eroziv hastalığı işaret eder. Bu nedenle prognostik bir parametredir. NSAİİ'ler CRP düzeyini etkilemez. Hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavi sonucu düşer (45).

2.10.2. Hematolojik Bulgular

RA' da anemi %50 oranında görülür (45). Özellikle hastalığın başlangıcında hafif düzeydedir. Ancak hastalık aktivitesi arttıkça anemi artar-derinleşir, hastalık kontrol altına alındığında düzelir (119).

Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi RA'da da kronik hastalık anemisine bağlı normokrom veya hipokrom normositer anemi, serum demir ve demir bağlama kapasitesinde düşüklük tespit edilebilir (131-133).

2.10.3. Seroloji

RA'da saptanan otoantikorların çoğu, diğer otoimmün hastalıklarda da görülebildiği için, RA'ya özgün değildir. Bunlar; RF, anti-RA33, anti-calpastatin, ANCA (Anti-nötrofil sitoplazmik antikor), ANA, anti-kollajen tip II, anti-fibronektin ve anti-GPI (Glucose 6 phosphate isomerase) antikorlarıdır. Ancak tüm bu otoantikorlar arasında rutinde RA için kullanılan en önemli otoantikor RF'dir (16).

RA'lı hastalar için daha özgül olan antiperinükleer antikor (APF) seropozitif RA'da %80, seronegatifte %40 pozitifdir. Yine RA'ya özgüllüğü yüksek olan anti-keratinize epitel antikorları (AKA), RA-asosiye nükleer antijene karşı oluşan antikorlar (RANA), RA presipitini (RAP) ve R33 antijenine karşı gelişen anti-R33 antikorları saptanabilir. Serum kompleman düzeyi normal veya hafif artmış ancak vaskülit ve ağır enfeksiyon durumlarında düşük olabilir (134).

Tablo 6. Romatoid Artritte Otoantikolarlar

RA ile ilişkili non-spesifik otoantikolarlar	Spesifik otoantikolarlar
-Romatoid faktor	- Heavy Chain Binding Protein; Anti BDP (p68)
-Anti – RA33 (anti- hn RNP-A2)	- Anti –Sa
- Anti – calpastatin	- Anti – sitriline protein antikolarları . Anti – perinukleer faktör . Anti – keratin antikolar . Anti – filagrin . Anti – CCP (Cyclic citrullinated peptide)
- Anti nötrofil sitoplazmik antikolar (ANCA)	
- Anti nukleer antikolar (ANA)	
- Anti kollagen tip II	
- Anti fibronektin	
- Anti GPI (glukoz – 6 fosfat izomeraz)	

2.10.3.1. Romatoid Faktör

RF, hastanın IgG antikolarlarının Fc kısmına karşı geliştirdiği antikolarlardır. Belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem lateks aglutinasyon yöntemidir, IgM tipi RF ölçülür. Genellikle 1:80 (60 IU) üstü titreler pozitif olarak yorumlanır, RA'lı hastaların kanında da eklem sıvısında da saptanabilir (45, 93, 129).

RA hastaların %75-80'inde pozitifdir, %15'inde ise hiçbir zaman RF pozitifliği saptanmaz. RA tanısında RF'nin sensitivitesi %50-85 arasında değişir, spesifitesi ise %80-90 arasındadır (135). Bu nedenle hastalığa özgü değildir, tarama testi olarak kullanılmaz (84).

Tablo 7. Romatoid Faktörün Pozitif Olduğu Hastalıklar (136, 137)

- Romatizmal hastalıklar	-RA -SLE -Skleroderma -Mikst konnektif bağ dokusu hastalıkları (MBDH) -Sjögren sendromu -Juvenil idiyopatik artrit -Psöriatik artrit -Gut
-Viral enfeksiyonlar;	-AIDS -Enfeksiyöz mononükleöz -Hepatit -İnfluenza -Aşılama
-Paraziter enfeksiyonlar;	-Tripanozomiazis -Filariasis -Malarya -Şistozomiazis,
-Kronik bakteriyel enfeksiyonlar;	-Tüberküloz -Brusella -Lepra -Sifiliz -Subakut bakteriyel endokardit -Salmonella
-Kanserler;	-Lösemi -Lenfoma -Myelom -Kemoterapi ve radyoterapi sonrası
-Diğer hiperglobulinemik durumlar;	-Kriyoglobülinemi -Karaciğer hastalığı -Sarkoidoz

2.10.3.2. Anti-CCP (Cyclic Citrullinated Peptide)

Anti-CCP RA'lı hastaların yaklaşık %70'inde pozitiftir (82, 84). Tek başına spesifitesi %93-98'dir, RF ile birlikte olduğunda ise %98'in üzerine çıkar. Anti-CCP pozitifliği daha ağır hastalık ve erozyon gidişi ile bağlantılıdır (82, 84).

2.10.4. Sinovyal Sıvı

Sinovyal sıvı aktif hastalık sırasında artar, eksuda karakterinde olup açık sarı, hafif bulanık, viskozitesi düşüktür. Lökosit sayısı mm³'te 5000-50000 arasında değişir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur. Genellikle glukoz düzeyi serum glukoz düzeyinden düşüktür. Müsin pıhtı deneyi bozuktur (138).

2.11. Radyolojik Değerlendirme

Görüntüleme yöntemlerinin, eklem bozukluğu olan hastaların tanı ve takiplerinde önemli bir rolü vardır. Özellikle spesifik görüntüleme bulguları tanının daha erken ve doğru bir şekilde konulmasına yardımcı olur (139). RA'da hastalığın tanısı, prognozu, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için görüntüleme yöntemlerine başvurulur. En sık kullanılan yöntem konvansiyonel radyografilerdir. Ancak hastalığın erken dönemlerinde görülen sinovit, preeroziv değişiklikler ya da küçük erozyonlar görülemeyebilir. Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG), USG gibi görüntüleme yöntemleriyle hastalığa erken evrede tanı koymak mümkündür (140). Lezyonların özellikle belli eklemlerde görümesi, laboratuvar ve klinik ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olur (140).

2.11.1. Konvansiyonel Radyografi

RA değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemdir, ucuzdur, kolayca uygulanabilir, eklem hastalıklarının görüntülenmesinde bu yöntem ile başlanmalıdır (139). Ancak erken inflamatuvar değişikliklerin belirlenmesinde yetersiz kalabilir. Konvansiyonel grafilerde yumuşak doku şişliği, jukstaartiküler osteopeni, erozyonlar, eklem aralığında daralma, subluksasyonlar görülebilir. Konvansiyonel radyografide inflamatuvar bir olayın varlığını, yumuşak doku şişliği ve jukstaartiküler osteopeni destekler (45).

RA'da **eller ve el bilekleri** sık tutulur. RA' nın erken döneminde radyografiler genellikle normaldir, ancak bu dönemde erozyonlar görölüyor ise hastalığın prognozunun kötü olacağını gösterir (119). Eklem aralığında daralma,

marjinal erozyonların ilerlemesiyle oluşan subkondral erozyonlar, subluksasyonlar, yaygın osteopeni ileri dönemlerde görülür (45).

RA'lı hastaların %80-90'ında **ayak** eklem tutulumu görülmüştür (45). Erozyonun ilk görüldüğü kısım, lateral 5. metatars başıdır. Erozyonların değerlendirilmesinde posterior-anterior görünümle değerlendirme en iyidir (139).

Diz eklem tutulumu %80 hastada görülmüştür, dizde medial, lateral, patellofemoral kompartmanda uniform daralma ve çıplak alan erozyonları görülür. Ligamentöz gevşeme nedeniyle dizde varus ve valgus deformiteleri görülebilir. Hastalığın ileri döneminde sekonder osteoartrite bağlı olarak osteofitler görülebilir (139).

Kalça eklemi tutulumu %50 hastada görülür. Eroziv değişiklikler öncelikle femur başının kondroosseöz bileşkesinde görülür Kartilaj tamamen kaybolduğunda femur başı asetabulumu aşındırır ve asetabuler protrüzyon görülür. Romatoid pelviste bilateral kalça eklemi tutulumu, osteoporoz ve asetabuler protrüzyon tipik olarak görülür (45).

2.11.2. Ultrasonografi

El, ayak diz gibi yüzeysel eklemlerin değerlendirilmesinde kullanılır. Eklem içi effüzyon, sinovyal hipertrofi ve vaskülerite, sinovyal kistler ve erozyonlar, bursa, tendon kılıfları ve entezal bölgelerin inflamasyonu değerlendirilebilir (141). Noninvaziv olması, klinikte değerlendirilebilmesi, pek çok eklemde aynı anda değerlendirilebilmesi, sinovit ve erozyonların özellikle metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve ayaklarda metatarsfalangeal eklemlerdeki erozyonların direkt grafiye göre 7 kat fazla saptanabilmesi avantajlarıdır (45, 142). Ayrıca eklem aspirasyonları, eklem içi enjeksiyonları, tendon kılıfı enjeksiyonlarında rehber olarak kullanılabilir. Ancak kullanıcının tecrübesine bağlıdır, ileride oluşabilecek erozyonların en güçlü prediktörü olan kemik iliği ödemi göstermesi bakımından MRG, USG'den üstün bulunmuştur (140).

2.11.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

RA'nın erken evrelerinde inflamatuvar yumuşak doku değişikliklerini ve kemik değişikliklerini daha duyarlı şekilde gösterir. Sinoviyumu değerlendirmede altın standarttır. RA' da görülebilen bursit, kemiğin iskemik nekrozu, romatoid nodüller, karpal tünel sendromu, diğer tuzak nöropatiler, sinovyal kist oluşumu, tenosinovitler, tendon kopmaları, yetersizlik kırıkları da iyi bir şekilde değerlendirilebilir. Kalça, omurga gibi derin bölgelerde USG'ye göre daha avantajlıdır, diz gibi yüzeysel eklemlerde ise USG ile eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir (142).

2.11.4. Seçilmiş Olgularda Artrografi ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)

RA hastalarının değerlendirilmesinde nadiren kullanılmaktadır. Günümüzde yerini USG ve MRG almıştır (139).

Bilgisayarlı tomografi ile kas, ligament ve eklem yapılarının görüntülenmesi sınırlıdır. Osseöz yapıların değerlendirilmesinde kullanılır, eldeki erozyonları belirlemede MRG' den daha hassastır (139). RA'da servikal ve pelvik bölgenin değerlendirilmesinde kullanılır. Servikal bölgede subluksasyonların değerlendirilmesinde, femur başının iskemik nekrozu ve protrüzyonunun değerlendirilmesinde kullanılır (142).

2.11.5. Kemik Sintigrafisi

Kemik veya eklem seçici radyofarmasötik ajanlar kullanılarak yapılır, erken RA'da inflamasyonu, tutulan eklemlerin yaygınlığını, hastalığın aktivitesini gösterir. Sintigrafik bulgunun negatif olması inflamasyonlu bir eklem varlığını dışlatır. Ancak elde edilen sonuçlar RA' ya spesifik değildir (140).

2.12. Ayırıcı Tanı

Romatoid artrit ile ayırıcı teşhise giren hastalıklar (83)

1. Sistemik Lupus Eritematozus
2. Poliarteritis Nodosa
3. Dermatomyozit/Polimiyozit
4. Skleroderma
5. Akut Romatizmal Ateş
6. Gut, yalancı gut
7. İnfeksiyöz artrit
8. Tüberküloz artrit
9. Psoriatik artrit
10. Reiter sendromu
11. Enteropatik artritler
12. Ankilozan spondilit
13. Osteoartrit
14. Algodistrofi
15. Hipertrofik osteoartropati
16. Nöroartropati
17. Alkaptonüri
18. Sarkoidoz
19. Multipl myeloma
20. Lösemi, lenfoma ve malign hastalıklar
21. Behçet hastalığı
22. Ailevi Akdeniz ateşi
23. Polimiyaljiya romatika
24. Viral nedenlere bağlı poliartritler (Rubella enfeksiyonu, parvovirüs B19 enfeksiyonu, hepatit B enfeksiyonu)
25. Fibromiyalji ve hiper mobilite sendromu

2.13. Romatoid Artritte Hastalık Aktivitesinin Saptanması

RA'da hastalık aktivitesinin saptanmasındaki amaç, hastayı takip sürecini ve ilaçlara cevabı gözlemlemektir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyoloji ile değerlendirilir.

2.13.1. Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması

Steinbrocker'in 1949'da önerdiği fonksiyonel klasifikasyon ACR tarafından 1981'de revize edilmiştir (143, 144).

Tablo 8. ACR fonksiyonel sınıflandırma sistemi

Evre 1	Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir (kendine bakım, mesleki, meslek dışı)
Evre 2	Günlük kendine bakım ve mesleki aktiviteleri tamamen yapabilir ancak meslek dışı aktiviteleri yapamaz.
Evre 3	Günlük kendine bakım aktivitelerini yapabilir ancak mesleki ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz.
Evre 4	Günlük kendine bakım, mesleki ve meslek dışı aktiviteleri gerçekleştiremez.

2.13.2. Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması

CRP doku inflamasyonunun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir. ESH özgün olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (145-147).

2.13.3. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması

Erken evrelerde tedaviyi değerlendirmede kullanılabilir ancak hastalık aktivitesini saptamada radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düşüktür (148-151).

2.13.4. Genel İndeksler

Hastalık remisyonu klinik ve laboratuvar bulgularına göre değerlendirilir. En sık kullanılan skala DAS28'dir. Burada 28 eklemdeki (10 PİF,10 MKF, 2 el bileği, 2 dirsek, 2 omuz, 2 diz) şişlik ve hassasiyet değerlendirilir. ESR veya CRP ölçülür. Hastanın global değerlendirmesi yapılır ve hesap makinesi yardımıyla ölçülür. $\leq 2,6$ değerler düşük hastalık aktivitesini, $5,1 <$ değerler yüksek hastalık aktivitesini gösterir. Tedavinin amacı hastalık aktivitesini $< 2,6$ düzeyine getirmektir, ilerlemiş hastalıklarda hedef $< 3,2$ 'dir (27).

Klinik çalışmalarda uniformite sağlamak için ACR tarafından hastalık aktivitesi tayin kriterleri önerilmiştir (152, 153).

Tablo 9. ACR RA Hastalık Aktivitesi Kriterleri

1. <u>Hassas eklem sayısı</u> : 68 eklem değerlendirilir (2 temporomandibüler,2 akromioklavikuler, 2 omuz, 2 dirsek, 2 el bilek, 10 MCP, 2 başparmak IP, 8 DIP, 8 PIP, 2 kalça, 2 diz, 2 ayak bilek, 8 ayak parmak PIP/DIP)
2. <u>Şiş eklem sayısı</u> : Kalça eklemleri hariç.
3.Hastanın ağrıyı değerlendirmesi: VAS ile.
4. Hastanın hastalık aktivitesini global değerlendirmesi: AIMS ve VAS ile
5. Doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirmesi: VAS ile
6. Hastanın fiziksel fonksiyonunu değerlendirmesi: AIMS, HAQ, MACTAR ile
7. Akut faz reaktanı değeri: ESH veya CRP değeri.

2.14. Romatoid Artritin Komplikasyonları

RA'nın komplikasyonları aşağıda belirtilmektedir.

1. Tendon ruptürü
2. Baker kistinin ruptürü
3. Tuzak nöropatileri (Ör. Karpal tünel sendromu)
4. Bası ülserleri

5. Stres kırıkları
6. Septik artrit
7. Servikal omurga instabilitesi
8. Amiloidoz
9. Sistemik tutulumlara ait komplikasyonlar (154).

2.15. Romatoid Artritte Tedavi

2.15.1. Genel Prensipler

RA tedavisinin hedefleri:

1. Ağrının düzelmesi
2. İnflamasyonun azalması
3. Eklem yapılarının korunması
4. Fonksiyonların korunması
5. Sistemik tutulumun kontrol edilmesidir.

RA hastalarda tedavinin hedefi remisyondur. Remisyonun değerlendirilmesinde ACR remisyon kriterleri kullanılmaktadır. Hastanın bu kriterlerden 5 kriteri 2 ay boyunca sahip olması gereklidir (155).

ACR remisyon kriterleri:

1. Sabah tutukluğunun 15 dakikadan uzun sürmemesi
2. Yorgunluk olmaması
3. Hiçbir eklemdede ağrı olmaması
4. Hiçbir eklemdede duyarlılık veya hareketle ağrı olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESR erkeklerde <30 mm/sa, kadınlarda <20 mm/sa olması

2.15.2. Nonfarmakolojik Tedavi

Hasta ve ailesinin, hastalık, hastalığın normal seyri, eklem koruma prensipleri, fiziksel ve psikolojik streslerle başa çıkma yolları, kullanılan medikal tedaviler ve bunların komplikasyonları konusunda eğitilmesini içerir. Eklem açıklığının ve kas gücünün artırılması, deformitelerin önlenmesi, günlük yaşam aktivitelerinin sağlanması amacıyla egzersiz programı verilmelidir. Akut dönemde lokal eklem istirahati ya da genel bir istirahat önerilebilir, ancak uzun süreli istirahattan kaçınılmalıdır. İnflamasyon ve ağrıyı azaltmak için soğuk uygulama ve çeşitli elektroterapi modalitelerinden yararlanılabilir. Bazen hastalarda ağrıyı azaltmak, deformite gelişimini engellemek veya düzeltmek için çeşitli splintler, mobilizasyonu sağlamak için yardımcı cihazlar kullanılabilir (156).

2.15.2.1. Egzersiz

Hastalığın aktivitesine göre planlanır, aktif tutulumlu eklem istirahate alınmak için uygun pozisyonda atellenebilir. Ancak aşırı hareketsizlik ile eklem hareket açıklığı kısıtlanabilir, etrafında yer alan kaslar atrofiye uğrayabilir. Hastalara eklem yapısını koruyacak egzersizler verilmelidir. Günde 2 kez 2-4 tekrarlı pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri yapılır. Aktif-yardımlı egzersizler yapılabilir, hafif germe egzersizleri ile kontraktürler açılmaya çalışılır (45, 157, 158).

2.15.2.2. İş Uğraşı Tedavisi

Hastanın günlük aktivitelerinde el fonksiyonlarının en iyi şekilde kullanabilmesi amaçlanır. Gerekli durumlarda adaptif cihaz kullanımı gösterilir (45, 157, 158).

2.15.2.3. Hidroterapi-Balneoterapi

Yaygın kontraktürleri olan hastalarda, eklem hareketlerini kolaylaştırır, ancak hastanın remisyon kriterlerini karşılaması, en az 3 ay süreyle inaktif evrede olması halinde önerilir (45).

2.15.3. Farmakolojik Tedavi

RA'da ilaç tedavisi 4 temel grupta toplanabilir;

1. Ağrı Kesiciler ve Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar
2. Kortikosteroidler
3. DMARD (Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar)

Sentetik DMARD'lar (sDMARD'lar)

➤ Konvansiyonel sentetik DMARD (csDMARD)

- a. Metotreksat
- b. Sülfasalazin (SSZ)
- c. Hidroksiklorokin (HCQ)
- d. Leflunomid (LEF)

➤ 'Targeted' Sentetik DMARD (tsDMARD)

- a. Tofasitinib

Biyolojik DMARD'lar (bDMARD'lar)

➤ Biyolojik orijinatör (boDMARD)

- a. Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (anti-TNF α)
(İnfliksımab, Adalimumab, Etanersept, Golimumab, Sertolizumab pegol)
- b. CTLA4-Ig (Abatacept)
- c. Anti-CD20; B hücresi inhibitörü (Rituksımab)
- d. IL-1 inhibitörü (Anakinra)
- e. İnterlökin IL-6 inhibitörü (Tosilizumab) (158, 159)

➤ Biyosimilar (bsDMARD)

2.15.3.1. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

RA'nın başlangıç tedavisinde eklem ağrısı ve şişliğini azaltarak eklem fonksiyonlarını düzeltmek için başta salisilatlar olmak üzere diğer NSAII'lar veya selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri yer alır. Bu ajanların analjezik ve antiinflatuar özellikleri olmasına rağmen hastalığın ilerlemesini ve eklem

destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başına kullanılmazlar (156).

En sık tercih edilen NSAII'lar tolmetin, naproksen, ibuprofen, diklofenak, indometazin, COX-2 selektif olan etodolak, nimesulid, meloksikam ve COX-2 spesifik rofekoksib, selekoksib'dir (160).

2.15.3.2. Glukokortikoidler

GK'lar anti-inflamatuar, immunsupresif, anti-allerjik etkileri nedeniyle dünyada en sık kullanılan ilaçlardır. Birçok sistem üzerinde farklı etkilere neden olabilir, bu nedenle terapötik etki/yan etki oranı dikkatle değerlendirilmelidir (161).

RA tedavisinde GK'lar inflamasyonu hızla azaltırlar. Bu nedenle tedavide önemli yerleri vardır. DMARD ilaçlarının etkisinin ortaya çıkması zaman alabilir, bu dönemde kullanılan GK'lar inflamasyonu hızla kontrol altına alır, DMARD tedavisi etkin olmaya başladığında GK'lar doz azaltılarak kesilir. Buna köprüleme denir. Ayrıca hastalığın aktifleştiği dönemlerde kullanılabilir (157).

Tedavi planlanırken, terapötik etkiyi sağlayacak minimum doz ile başlanmalıdır. Amaca ulaşıldığında GK dozları aşamalı olarak azaltılır. Semptomların kötüleştiği doz bulunur. Bu şekilde hastaya faydası olacak minimum doz bulunmuş olur. Uzun süreli yüksek doz kullananlarda ilaç bir anda kesilmemelidir. İlacın günlük dozu giderek basamaklı bir şekilde ve her bir basamakta 3-7 gün kalınarak uzun sürede azaltılmalıdır. Doz haftada %25 azaltılarak sonra haftada 1 mg'lık azaltmalarla ilaç kesilmelidir (161).

Ancak GK'ların birçok sistem üzerinde yan etkileri vardır. Yan etkiler doz bağımlıdır. Bunlar arasında ostoporoz, diyabet, hipertansiyon kilo artışı, ateroskleroz, katarakt sayılabilir. Yan etkilerin azaltılması amacıyla, GK ilaçlar sabah erken saatlerde verilmelidir. Çünkü ACTH (Adrenokortikotropik hormon) salgısı günün erken saatlerinde en yüksek değerlerdedir, bu şekilde ACTH sentezini en az derecede inhibe ederler (162).

Kas üzerinde etkileri ise fazla miktarda ve uzun süreli GK kas fonksiyonlarını bozar. Steroid miyopatisine neden olabilir (157, 161).

GK'lar inflamasyonlu ekleme intraartiküler uygulanabilir. Uzun süre inflamasyonu baskılar, semptomları azaltır (45).

2.15.3.3. Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar

DMARD tedavisi konvansiyonel ve biyolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Bu ilaçlar inflamasyonu kontrol altına alarak hastalığın ilerlemesini durdurmak ve erozyon gelişimini yavaşlatmak amacıyla kullanılırlar. RA tanısı alan her hastaya vakit geçirmeksizin başlanmalıdır.

2.15.3.3.1. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar

Metotreksat: Özellikle aktif hastalığı olan RA hastalarında ilk seçenektir. Olumlu etkinlik ve toksisite profili, ucuz olması ve RA tedavisindeki etkinliğinin kanıtlanmış olması, yeni modifiye edici ilaçlar değerlendirme sürecindeyken MTX'in altın standart olmasına yol açmıştır (156). MTX bir folik asit analogudur (163).

Romatolojik hastalıklarda kullanım dozu 7.5-25 mg/hafta olup bu dozun haftada bir gün tek seferde alınması önerilmekle beraber bu dozun 2-3 eşit miktara bölünerek alınması klinik etkinlik açısından fark oluşturmadığı için hasta toleransına göre değiştirilebilir. Plazma yarılanma süresi 6-8 saat kadardır. (163). Uzun dönemdeki etkinliğine bakıldığında MTX'in ilk ayda etkisi başlar, maksimum etkinlik altıncı ayda elde edilir (163, 164).

En sık yan etkisi; iştahsızlık, bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı gibi gastrointestinal yan etkileridir. Genellikle hafif seyrederek ve kısa sürer ancak %2.5 hastada ilacı kesecek şiddette olabilir. Ayrıca çeşitli şiddette ağrılı ülser ve eritemden oluşan stomatit görülebilir (165).

MTX kullanan olgularda hastalık aktivitesi düzelirken belirli aralarla yapılan karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve serum albumininde düşme olması hepatotoksisiteyi düşündürür. Amerikan Romatizma Derneği 4-8 hafta ara ile karaciğer fonksiyon testleriyle takibi önermektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde minör alanin transaminaz (ALT) veya aspartat transaminaz (AST) yüksekliğinde (<2x normalin üst sınırı) 2-4 hafta sonra test tekrarı; orta dereceli yükseklikte (2-3x arası) yakın takip 2-4 haftada bir, gerekirse doz düzenlenmesi yapılır. İlaç kesilmesine rağmen takiplerde karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme olmazsa karaciğer biyopsisi gerekebilir (165-167).

MTX ile akut veya kronik pulmoner toksisite olabilir. Pulmoner reaksiyon %3-5 sıklıkta bildirilmiştir. Akut başlayan öksürük, nefes darlığı, hafif ateş, takipne, akciğer bazallerinde iki taraflı rallerin ortaya çıkması akciğer toksisitesi açısından dikkatli olmayı gerektirir. Akciğer grafilerinde bilateral interstisiyel parankimal infiltrasyon tespit edilmesi ve balgam kültürlerinin negatif olması MTX'e bağlı hipersensivite pnömonisini düşündürür. Hafif olgularda ilacın kesilmesi yeterliken ileri vakalarda yüksek doz steroid ve solunum desteği gerekebilir (163, 165, 166).

Ortalama eritrosit hacminde artış hematolojik toksisiteye eğilimi gösterir. Hematolojik toksisite veya MTX aşırı dozundan kuşulanılırsa derhal folik asit veya folinik asit tedavisine başlanmalıdır (166, 168). MTX dozundan 24-48 saat sonra, MTX dozuna eşit miktarda verilmelidir. Kemik iliği toksisitesi profilaktik olarak kullanılan folat tedavisine cevap verir (166, 168).

Sülfasalazin: SLZ 5-aminosalisilik asit ve sülfapridinden oluşan anti-inflamatuar ve anti-bakteriyel etkili bir ajandır (169, 170). 500 mg/gün dozunda başlanarak haftada bir 500 mg arttırılarak 4 haftada 2000 mg/gün'e çıkılması önerilmektedir (45). Erkeklerde oligospermiye ve sperm motilite bozukluğuna neden olduğu görülmüştür (169). Bu etkisi 3 ay ilaç kullanılmadığında normale döner (169).

Antimalaryaller: 4-aminokinolin derivativesi olan CQ ve HCQ romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Oral alındığında hızla emilir, dokulara

geçer, özellikle pigmente dokularda çok daha fazla olmak üzere, buralarda birikir. Oral alınır, standart dozu HQ için 400 mg/gündür (<6.5 mg/kg/gün) bölünmüş 2 dozda alınır (200 mg tablet). Bir yılın sonunda 200 mg/gün veya güneş ışığına doza düşülebilir. Gastrointestinal yan etkileri sebebiyle yemekle alınması önerilir. Amerikan Oftalmoloji Derneği tarafından maküler toksisite nedeniyle ilk başlandığında 1 yıl içinde ardından yılda bir oftalmolojik muayene önerilmektedir (171).

Leflunamid: LEF hücre metabolizmasındaki pirimidin yolağını inhibe eder. Yapılan çalışmalarda LEF'in tek kullanımının, RA üzerindeki etkili, placebodan üstün, SLZ ve orta doz MTX tedavisinin etkinliğine eşit olduğu gösterilmiştir. Radyolojik ilerlemeyi daimi olarak azaltır. Leflunomid dozu, son yapılan pediatrik çalışmalarda, 20 kg'ın altındakilerde 10 mg, 20-40 kg arasındakilerde 15 mg, 40 kg üzerindeki olgularda 20 mg'dır (172).

Tedaviye başlamadan önce beyaz kan hücresi, trombosit sayısı, ALT, AST'yi içeren karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. 2 haftada bir daha sonra 8 haftada bir bu testler istenmelidir. En sık bildirilen yan etkiler; diyare, dispepsi, bulantı, kusma ve karın ağrısı şeklinde GIS semptomlarıdır. Pansitopeniye nadiren rastlanır. Çocuk sahibi olmak isteyenlerde, hamilelerde, emzirenlerde kullanılmamalıdır. Leflunomid kesildikten yaklaşık 2 yıl sonra metabolitinin klirensi minimal teratojenik risk düzeyi; 0,02 mg/l düzeyinin altına inmektedir. 2 yıl arındırma döneminden önce hamile kalmak isteyenlerde kolestimamin veya aktif kömür uygulaması ile arındırma süresi kısaltılabilir (172).

Azatioprin: Sitotoksik bir ajandır. Başlangıç dozu 75-100 mg/gün'dür. Daha sonra 150 mg/ gün'e çıkılır. Hastanın klinik durumuna göre doz 75-100 mg/gün'e düşürülür. MTX kadar etkin bulunmamıştır (157).

2.15.3.3.2. 'Targeted' sentetik DMARD'lar

Tofasitinib: Tofasitinib RA tedavisi için geliştirilmiş olan oral yolla kullanılan immunmodülatör ve hastalık modifiye edici ajanlardan birisidir. Bu ilaç

Janus kinaz (JAK) enzimini bloke ederek etkisini gösterir. JAK enzimlerinin yer aldığı hücre içi yollarla immün hücre aktivasyonu, proinflatuar sitokinlerin üretimi ve sitokin sinyalizasyonunda önemli rol oynarlar. Tofasitinib ilk olarak bir JAK3 inhibitörü olarak geliştirilmesine karşın, daha sonra JAK1 ve JAK3'ü JAK2'ye göre fonksiyonel olarak daha spesifik bir şekilde inhibe ettiği anlaşılmıştır. Dolayısıyla JAK-2 sinyalizasyonunu pek etkilemeden JAK 1/3 inhibisyonu sonucu, gama zinciri içeren sitokinler İL-2,-4,-7,-9,-15 ve -21 aracılı sinyalizasyonu engeller (173-176). Daha önce DMARD veya biyolojik ilaç kullanmış olan aktif RA hastalarında günde 2 kez 5 ve 10 mg tofasitinib kullananlarda plaseboya göre anlamlı oranda hastalık aktivitesinde azalma ve fiziksel iyileşme saptanmıştır (174).

Bir çalışmada DMARD'a yanıtız aktif RA hastalarında tofasitinibin ≥ 3 mg dozları 12 hafta; ≥ 5 mg dozlarının da 24 haftalık tedavide etkin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bahsedilen tedavinin etkinliğinin yanı sıra makul bir güvenlik profili de izlenmiştir (173).

En son 2016 yılında güncellenen EULAR önerilerine göre tofasitinib faz 1 de başarısız olup faz 2 aşamasına geçen csDMARD tedavisine yanıtız hastalarda biyolojik DMARD'lara benzer şekilde önerilmektedir (159).

En sık yan etkiler ÜSVE, baş ağrısı ve ishaldir. En fazla yan etki 10 mg grubunda gözlenmektedir. Laboratuvar olarak bakıldığında LDL kolesterolde anlamlı artış, nötrofillerde anlamlı azalma, ayrıca karaciğer testlerinde ve kreatininde artış görülebilir (174).

2.15.3.3.3. Biyolojik DMARD'lar

Son 15 yıldır RA patogenezi ile ilgili bilgilerdeki ilerlemeler yeni biyolojik DMARD'ları geliştirmiştir ve RA tedavisinde yeni bir çağ başlatmıştır (55). Bu grupta TNF inhibitörleri (infliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab ve golimumab), anti-B hücre terapileri (rituksimab), T hücre kostimulan blokörleri (abatasept), IL-6 (tosilizumab) ve IL-1 (anakinra) inhibitörleri ile protein kinaz inhibitörleri yer almaktadır (169).

TNF İnhibitörleri

Bir TNF inhibitörünün bir diğerine üstünlüğü gösterilememiştir (177).

a) İnfliksimab: İnfliksimab şimerik mürin/insan IgG1 monoklonal antikordur (178). RA tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan 2. biyolojik ajandır (179). Çözünebilir ve membrana bağlı TNF-alfa'yı bağlayarak, TNF-alfa'nın reseptörüyle bağlanmasını engellemektedir (180, 181).

Genellikle 3 mg/kg dozunda 0, 2, 6. haftalarda uygulanan intravenöz yükleme dozundan sonra 4-8 haftada bir idame dozu yapılması şeklinde tedavi düzenlenmektedir (179, 180). Yarılanma ömrü 8-10 gündür (182).

Yapılan çalışmalarda MTX ile kombine edilen durumlarda semptom ve bulgularda hızlı gerileme, fiziksel fonksiyonlarda artış ve klinik cevaptan bağımsız olarak radyolojik progresyonda azalma görülmüştür (178, 182). MTX'in kombine edilmesi formasyonu önleyici etkisinden ziyade otoantikor oluşumunu önlemesi ve infliksimabın etkisini uzatmasıdır (179, 181).

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar tedavinin devamlılığında önemlidir. Tipik infüzyon reaksiyonları; dispne, flushing, baş ağrısı, döküntüdür. Myalji, ateş ve poliartralji de görülebilir (180).

b) Etanercept: RA tedavisinde FDA tarafından kullanımı onaylanan ilk TNF inhibitörüdür (178). İnsan P75 TNF reseptörünün ve IgG1'in Fc kısmının hücre dışı bölgesinden oluşan insan rekombinant dimerik füzyon proteindir (180, 183, 184).

Yarı ömrü (3-6 gün) kısa olduğundan dolayı haftada bir 50 mg ya da haftada iki kez 25 mg subkutan olarak uygulanması önerilmektedir (178, 179, 182). İlaça karşı antikor gelişimi çok nadir görülmektedir (179).

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ve hipertansiyon sık görülebilen yan etkileridir (182). Yapılan çalışmalarda diğer TNF inhibitörleriyle karşılaştırıldığında tüberküloz görülme riskinin daha düşük olduğu görülmüştür (179).

c) Adalimumab: TNF-alfa'yı bağlayan rekombinan üretilen ilk tam insan monoklonal antikordur (184, 185). Sitokinleri bağlar ve onları dolaşımdan uzaklaştırır (183).

Yarı ömrü yaklaşık olarak 13 gündür (178). Standart doz 40 mg/2 haftada bir subkutan uygulama şeklindedir (183, 186).

Yan etkileri arasında enjeksiyon bölge reaksiyonları ile milier tüberküloz ve selülit gibi ciddi enfeksiyonlar bulunmaktadır. Buna rağmen güvenlidir ve iyi tolere edilir. Yan etkileri çok ciddi değildir ve ciddi yan etkiler nadiren görülür (182).

MTX ya da diğer DMARD'lar ile kombine kullanılabileceği gibi hafif hastalık durumlarında tek başına da kullanılmaktadır (183, 187).

d) Golimumab: İnsan IgG1-kappa monoklonal antikordur ve TNF-alfa'ya spesifiktir (187). Hem çözünür hem de membrana bağlı TNF'yi bağlar.

Yarı ömrü yaklaşık 13 gündür. Ayda bir 50 mg subkutan önerilir. Yakın zamanda FDA tarafından intravenöz formu onaylanmıştır (0-4.haftalarda ardından 8 haftada bir idame) (178). En sık görülen yan etkileri bulantı, baş ağrısı, enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (182).

MTX'in yetersiz kaldığı ciddi hastalık durumlarında ya da en az bir TNF inhibitörü kullanımına cevapsız durumlarda önerilmektedir (186).

e) Certolizumab: Certolizumab pegol, polietilen glikolize (PEG) edilmiş, Fc bölgesinden yoksun TNF-alfa monoklonal antikordur. İnsan antikollarının rekombinan antijen bağlayıcı fragmanıdır (183, 188).

Yarı ömrü yaklaşık 14 gündür (188). Birçok ülkede RA tedavisinde önerilen doz 400 mg 0, 2 ve 4. haftalarda subkutan uygulama şeklindedir. Amerika ve Kanada'da 400 mg her 4 haftada bir olarak uygulanabilmektedir (189).

Rituksimab

Rituksimab şimerik (insan/fare) monoklonal CD20 antikoru (190). CD20+ B hücrelere seçici olarak bağlanır (191). CD20 sadece çok olgunlaşmış B hücrelerde bulunmaktadır, kemik iliği stem hücrelerinde ve pro-B hücrelerinde yoktur. Bu yüzden rituksimab sadece dolaşımdaki ve dokudaki olgun B hücreleri üzerinde etki göstermektedir (190). 1000 mg 2 hafta ara ile intravenöz her 6-12 ayda bir önerilmektedir (27).

FDA tarafından RA tedavisinde, diğer DMARD'lara cevapsız hastalık durumunda kullanımı onaylanmıştır (190, 191). TNF kullanmadan TNF kullanımının kontrendike olduğu hastalarda da kullanılabilir (190).

Tosilizumab

RA tedavisinde uygulanan rekombinan insan anti-IL6 reseptör (IL-6R) monoklonal antikoru. IL-6R'nin membrana bağlı ve çözünür formlarını bağlar, IL-6'nin aracılık ettiği sinyal yollarını ve proinflamatuvar etkiyi bloke eder (192, 193).

Önerilen uygulama 8 mg/kg dozunda her 4 haftada bir intravenöz infüzyon şeklindedir. Yakın zamanda Amerika'da subkutan formu kullanımı onaylanmıştır (162 mg/haftada bir subkutan) (178, 194). Yarı ömrü 13 gündür (178).

Anakinra

Doğal olarak meydana gelen IL-1 reseptör antagonistinin rekombinan formudur. IL-1 sinyal yolağının blokajını etkiler (79). Yarı ömrü 4-6 saattir bu yüzden 100 mg/gün subkutan olarak uygulanmaktadır (27, 178).

Abatasept

Bir TNF inhibitörü ile tedavide istenilen başarı elde edilemeyen hastalarda abatasept veya rituksimab gibi daha yeni biyolojik ajanlara geçiş tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (157). İlacın dozu hastanın kilosuna göre ayarlanır. 60 kg'dan az hastalarda 500 mg, 60-100 kg arasındaki hastalarda 750 mg, 100 kg'ın üstünde ise 1000 mg verilir. 0. 2. 4. haftalarda ve takip eden her 4 haftada bir intravenöz yolla verilir. Yan etkileri arasında latent tüberkülozun aktivasyonu, enfeksiyon riski, artmış malignite riski vardır (195).

2.15.4. 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 (156).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

“Romatoid artrit hastalarında düşme riskinin kantitatif değerlendirilmesi ve bu riske etkili faktörlerin belirlenmesi” konulu çalışmamız için çalışma öncesinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 02.12.2015 tarihinde B.30.2.ATA.0.01.00/102 sayı numarası ile onay alınmıştır. Katılan tüm hastalara, çalışmaya başlamadan önce bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır (Ek-1).

Olguların Seçimi

Çalışmamıza Ekim 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı’na bağlı Romatoloji Polikliniği’ne başvuran 100 RA hastası ve kontrol grubu için 50 sağlıklı birey alındı. Hastaların tanıları 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri kullanılarak konulmuştu.

Başvuruları sırasında hastaların; ayrıntılı fizik muayeneleri yapılarak yaş, cinsiyet, hastalık süresi, düşme korkusu olup olmadığı, son bir yıl içindeki düşme sayıları, ek hastalıkları (hipertansiyon, hipotansiyon, diyabet inme, atriyal fibrillasyon, polinöropati, osteoporoz, eklem replasmanı, görme bozukları, baston yürüteç gibi yardımcı alet kullanımı), kullandıkları ilaçlar, vücut kitle indeksleri kaydedildi. Her hastadan hemogram, sedimentasyon, RF, CRP, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ile hastaların büyük çoğunluğundan CCP antikoru istenmiştir.

Katılımcılarda düşme riski portable balans sistemi (Tetrax system -Sunlight Medical Ltd, İsrail) ile kantitatif olarak belirlenmiştir. Klinik rutin uygulamalarımızdan biri olan bu sistemde hastanın dört noktali denge platformu üzerinde ayakta durması istenir. Kişinin denge kabiliyetlerini ölçecek olan bir takım hareketler yapması istenir ve ölçüm sonuçları hesaplamalarda kullanılmıştır. İşlemin tamamı birkaç dakika gibi kısa zaman içinde tamamlanmıştır.

Portable balans sistemi ile belirlenen düşme riskinin hastaların yaş, cinsiyet, ağrı düzeyi, vücut kitle indeksi, hastalık aktivitesi, hastalık şiddeti, eşlik eden diğer medikal sorunları (komorbiditeler) ile ilişkisi bulunup bulunmadığı çalışmamızda istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Katılımcılara HAQ-DI, DAS-28, CDAI, SDAI ile Uluslararası düşme etkinliği skalası (FES-I) uygulanmıştır.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism) sınıflandırma kriterlerini karşılamak
2. 18-65 yaş aralığında olan hastalar
3. Düşme riskinin değerlendirilebilmesi için koopere olabilmek
4. Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak

3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. Malignite öyküsü olanlar
2. Gebe olan hastalar
3. Düşme riskini değerlendirmek için koopere olamayacak hastalar
4. Yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlı olan hastalar
5. Ayakta durma postürünü tolere edemeyen hastalar
6. Diz, kalça ve spinal cerrahi girişim öyküsü olanlar
7. 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük hastalar

3.3. Klinik Değerlendirme Parametreleri

1. Hasta Değerlendirme Formu

Değerlendirme formlarında (Ek-2) hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, hastalığın süresi, son 12 ay içerisindeki düşme öyküsü, düşme korkusu, ek hastalık sorgulaması, önceden ve şu anda aldığı medikal tedaviler, aktif tutulum varlığı kaydedildi.

2. HAQ-DI (The Health Assessment Questionnaire Disability Index) (Sağlık Değerlendirme Anketi Özürlülük İndeksi)

RA'lı hastalarda özürlülük düzeyi sağlık değerlendirme anketi (Ek-7) ölçeği kullanılarak değerlendirildi. HAQ hastalığa spesifik bir ölçektir ve artritten etkilenen 8 fiziksel başlığı değerlendirir. Bunlar; giyinme, doğrulma, yeme, yürüme, kişisel hijyen, uzanma, kavrama ve aktivitedir. Bu konulara ilişkin sorulara verdiği cevaba göre; hiç zorluk olmadan yapıyorsa 0, biraz zorlanıyorsa 1, çok zorlanıyorsa 2, yapamıyorsa 3 olarak kabul edilir. Her alt grubun en yüksek skoru toplanarak toplam puan belirlenir (196).

3. DAS-28 (Validation of the 28 Joint Disease Activity Score)

RA'da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Nijmegen formülü olarak isimlendirilen bir formülle hesaplanır:

$$\text{DAS 28} = (0,56 \times \text{HES}^{1/2}) + (0,28 \times \text{ŞES}^{1/2}) + (0,7 \times \ln[\text{ESR}]) + (0,014 \times \text{HGD} [\text{VASmm}])$$

Bu formülde ESR veya CRP, 28 eklemden oluşan şiş (ŞES) ve hassas (HES) eklem sayısı ve hastanın global durumu (HGD) (görsel analog skala: VAS) değerlendirilir. VAS; Hastalara 10 cm'lik bir çizgi üzerinde o anki ağrı şiddetine karşılık gelen noktaya tek bir çizgi koyması istendi. 0: ağrı yok, 10 cm: dayanılmaz ağrı olarak işaretlendi. Hastanın işaretlediği nokta VAS olarak kullanıldı Eklem muayenesinde 2 temporomandibuler eklem, servikal omurga, 2 omuz, 2 sternoklavikuler eklem, 2 akromiyo klavikuler eklem, 2 dirsek, 2 el bileği, 10 MCP eklem, 2 basparmak IP eklem, 4 PIP eklem, 2 kalca, 2 diz, 2 ayak bileği, 2 talokalkeneal eklem, 2 orta tarsal eklem, 2 metatarsal eklem hassasiyet, ağrı, şişlik yönünden değerlendirildi.

4. CDAI (Clinical Disease Activity Indexes) (Klinik Hastalık Aktivite İndeksi)

Şiş eklem sayısı + hassas eklem sayısı + hasta global skoru + doktor global skoru + CRP

5. SDAI (Simple Disease Activity Indexes) (Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Skoru)

Şiş eklem sayısı + hassas eklem sayısı + hasta global skoru + doktor global skoru

EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI'ye ait hastalık aktivite ve yanıt değerlendirmeleri Tablo 10'da gösterilmektedir (197, 198).

Tablo 10. EULAR DAS 28, SDAI ve CDAI'ye Ait Hastalık Aktivite Baremleri ve Yanıt Değerlendirmeleri

Kriter	Remisyon	Düşük Hastalık Aktivitesi	Orta Hastalık Aktivitesi	Yüksek Hastalık Aktivitesi	Yanıt Değerlendirmesi
EULAR DAS 28	<2.6	≤ 3.2	≤ 5.1	>5.1	*İyi yanıt: bazalden ≥ 1.2 düzelme veya düşük akt. Ulaşma *orta yanıt: bazalden ≥ 0.6 düzelme ve düşük veya orta akt.de olma veya ≥ 1.2 düzelme ve yüksek akt.devam
SDAI	≤ 3.3	≤ 11	≤ 26	>26	Majör yanıt: ≥ 17 düzelme Orta yanıt: 7-17 düzelme
CDAI	≤ 2.8	≤ 10	≤ 22	>22	Majör yanıt: ≥ 17 düzelme Orta yanıt: 7-17 düzelme

6. Uluslararası Düşme Etkinliği Skalası (FES-I)

Düşme korkusunu değerlendiren Tinetti'nin Düşme Etkinlik Ölçeği (Tinetti's Falls Efficacy Scale-FES)'nin güvenilirliği ve geçerliliği çalışmalarda gösterilmiştir. FES, 10 maddelik bir ölçek olup bu maddeler; yatağa girmek ve çıkmak, sandalyeye oturmak ve kalkmak, banyo yapmak ya da duş almak, giyinmek ve soyunmak, raflara uzanmak, ev içinde yürümek, kapıya yada telefona cevap vermek, ağır objeleri kaldırmadan yemek hazırlamak ve basit alışverişleri yapmaktır. Kişiler her soru için 0 (güvenli değil) ile 10 (çok güvenli) arasında bir puan verir ve tüm puanlar toplandığında 0 ile 100 arasında bir toplam skor elde edilir (199, 200).

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin kodlanması ve değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 19.0 paket programında yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde;

- Sağlıklı ve hasta grupta yer alan katılımcıların tanımlayıcı özellikleri yüzdelik dağılım ve ortalama ile,
- Sağlıklı ve hasta grubunda yer alan katılımcılar arasında demografik değişkenler açısından fark olup olmadığı ki-kare testi ile,
- Sağlıklı ve hasta grubunda yer alan katılımcılar arasında BKI, RA süresi, Tetrax ölçüm değerleri ve Düşme Etkinlik Ölçeği açısından fark olup olmadığı bağımsız gruplar arasında t testi ile,
- Hasta grubunda yer alan katılımcıların ek hastalık varlığı, ek hastalığın türü, aktif tutulum varlığı, DAS, DAS28, CDAI, SDAI sonuçları yüzdelik dağılım ile,
- Hasta grubunda yer alan katılımcıların RF, CCP, HAQ-DI değerleri ortalama ile,

- Hasta grubunda yer alan katılımcıların ek hastalık varlığı, ek hastalığın türü, aktif tutulum varlığı, düşme korkusu sonuçları ile tetraax ölçüm sonuçlarının karşılaştırması bağımsız gruplar arasında t testi ile,
- Hasta grubunda yer alan katılımcıların DAS, DAS28, CDAI, SDAI sonuçları ile tetraax ölçüm sonuçlarının karşılaştırması tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile,
- Hasta grubunda yer alan katılımcıların RA süresi, BKİ (Beden Kitle İndeksi), RF, CCP, Düşme Etkinlik Ölçeği, HAQ-DI sonuçları ile tetraax ölçüm değerleri arasındaki ilişki korelasyon testi ile analiz edildi.

Test sonucu p değeri 0.05'den küçük çıkan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmada; sağlıklı ve hasta grubunda yer alan katılımcıların tanıtıcı özelliklerine ait bulgular; katılımcıların düşme etkinlik ölçeği, BKI, tetrax ölçüm değerlerine ait bulgular; hasta grubunda yer alan katılımcıların tetrax ölçüm değerleri ile BKI, RA süresi, RF, CCP değerleri, ek hastalık varlığı, düşme etkinlik ölçeği, DAS, DAS28, CDAI, SDAI, HAQ-DI sonuçlarının karşılaştırmasına ait bulgular yer almaktadır.

Tablo 11. Katılımcıların Tanıtıcı Özelliklere Göre Hasta ve Sağlıklı Grupların Karşılaştırılması

Özellikler		Hasta Grup (n=100)		Sağlıklı Grup (n=50)		Test ve p değeri
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		
Yaş (yıl) ^b		49.46±11.11		34.34±12.71		t=7.483 p=0.000 ^a
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet ^c	Kadın	84	84	19	38	X ² =32.782 p=0.000 ^a
	Erkek	16	16	31	62	
Son 12 ay içinde düşme öyküsü ^c	Var	23	23	7	14	X ² =1.688 p=0.194
	Yok	77	77	43	86	
Düşme korkusu varlığı ^c	Var	54	54	8	16	X ² =19.850 p=0.000 ^a
	Yok	46	46	42	84	

^a Test sonucu p değeri 0<0.05'den düşük ve anlamlı çıkan değerler koyu renkte işaretlenmiştir.

^b Bağımsız gruplar arasında t testi yapılmıştır.

^c Ki-kare testi yapılmıştır.

Çalışma kapsamına alınan katılımcıların tanıtıcı özelliklerine göre hasta ve sağlıklı grupların karşılaştırılması Tablo 11'de sunuldu. Hasta grupta yer alan katılımcıların yaş ortalamasının 49.46±11.11yıl ve %84'ünün kadın, sağlıklı grupta yer alan katılımcıların yaş ortalamasının 34.34±12.71 yıl ve %62'sinin erkek olduğu ve iki grup arasında hem yaş hem de cinsiyet açısından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05). Katılımcılara son 12 ay içerisinde düşme öyküsünün varlığı sorulduğunda hasta grupta yer alan katılımcıların %77'sinin, sağlıklı grupta yer alan katılımcıların %86'sının düşme öyküsü olmadığını belirttiği

ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0.05$). Katılımcıların düşme korkularının varlığı araştırıldığında hasta grubunda yer alanların %56'sının, sağlıklı grupta yer alanların %16'sının düşmekten korktuğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo 12. Katılımcıların BKI, Tetrax ölçüm değerleri ve Düşme Etkinlik Ölçeği Sonuçlarına Göre Hasta ve Sağlıklı Grupların Karşılaştırılması

Özellikler	Hasta Grup (n=100)		Sağlıklı Grup (n=50)		Test ve p değeri	
	Ortalama±SS		Ortalama±SS			
BKI ^b	28.52±5.96		26.48±5.04		t=2.197 p=0.030 ^a	
Tetrax ^b	58.42±28.31		26.02±17.12		t=8.695 p=0.000 ^a	
Düşme Etkinlik Ölçeği ^b	21.74±19.74		11.78±4.34		t=4.815 p=0.000 ^a	
	Sayı	%	Sayı	%		
Düşme Etkinlik Ölçeği Sonuç ^c	Var	6	6	-	-	X ² =3.125 p=0.077
	Yok	94	94	50	100	

BKI: Beden kitle indeksi

a Test sonucu p değeri $0<0.05$ 'den düşük ve anlamlı çıkan değerler koyu renkte işaretlenmiştir.

b Bağımsız gruplar arasında t testi yapılmıştır.

c Ki-kare testi yapılmıştır.

Hasta ve sağlıklı grupta yer alan katılımcıların BKI, tetrax değerleri ve Düşme Etkinlik Ölçeği puan ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 12'de sunuldu. Katılımcıların BKI'leri karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan katılımcıların BKI'lerinin ortalama 28.52±5.96, sağlıklı grupta yer alan katılımcıların BKI'lerinin ortalama 26.48±5.04 olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.05$). Katılımcıların tetrax ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan katılımcıların tetrax değerlerinin ortalama 58.42±28.31, sağlıklı grupta yer alan katılımcıların tetrax değerlerinin ortalama 26.02±17.12 olduğu, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bu farkın hasta grubunda yer alan katılımcılardan kaynaklandığı belirlendi ($p<0.05$). Katılımcıların Düşme Etkinlik Ölçeği ortalamaları karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan katılımcıların 21.74±19.74, sağlıklı grupta yer alan katılımcıların 11.78±4.34 puan aldığı,

aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bu farkın hasta grubunda yer alan katılımcılardan kaynaklandığı belirlendi ($p<0.05$).

Tablo 13. Hasta Grubunda Yer Alan Katılımcıların RA Süresi, RF, CCP, HAQ-DI Değerleri

Özellikler	Ortalama±SS
RA Süresi (yıl)	8.75±6.78
RF	122.13±213.40
Anti-CCP	558.50±2943.74
HAQ-DI	12.57±10.03

RA: Romatoid Artrit, RF: Romatoid Faktör, Anti-CCP: Anti-Siklik Sitrülinize Peptit

Çalışmada hasta grubunda yer alan katılımcıların ortalama 8.75±6.78 yıldır RA tanısı aldığı, RF değerlerinin 122.13±213.40 IU/ml, Anti-CCP değerlerinin 558.50±2943.74 IU/ml, HAQ-DI sonuçlarının 12.57±10.03 puan olduğu saptandı (Tablo 13).

Tablo 14. Hasta Grubunda Yer Alan Katılımcıların Tetrax Düşme Riski Değerleri'nin Klinik Parametreler ile İlişkisi

Özellikler		Sayı	Ortalama±SS	Test ve p değeri
Ek Hastalık Durumu	Var	76	61.24±27.94	t=1.790
	Yok	24	49.50±28.20	p=0.077 ^b
Hipertansiyon ^d	Var	30	60.13±26.31	t=0.394
	Yok	70	57.69±29.28	p=0.694 ^b
Hipotansiyon ^d	Var	5	83.20±16.76	t=2.040
	Yok	95	57.12±28.24	p=0.044^{a,b}
Diyabet ^d	Var	10	63.80±28.05	t=0.631
	Yok	90	57.82±28.43	p=0.529 ^b
İnme ^d	Var	3	73.33±46.18	t=0.926
	Yok	97	57.96±27.84	p=0.357 ^b
Atrial Fibrilasyon ^d	Var	1	72.00±-	t=0.480
	Yok	99	58.28±28.42	p=0.632 ^b
Poli Nöropati ^d	Var	61	62.33±29.09	t=1.744
	Yok	39	52.31±26.25	p=0.084 ^b
Osteoporozis ^d	Var	22	64.91±29.32	t=1.220
	Yok	78	56.59±27.94	p=0.225 ^b
Eklem Replasmanı ^d	Var	2	62.00±53.74	t=0.180
	Yok	98	58.35±28.07	p=0.858 ^b
Görme Bozukluğu ^d	Var	18	63.44±27.12	t=0.830
	Yok	82	57.32±28.61	p=0.409 ^b
Yürümeye Yardımcı Araç Kullanımı ^d	Var	3	94.00±10.39	t=2.255
	Yok	97	57.32±27.99	p=0.026^{a,b}
Aktif Tutulum	Var	2	78.00±31.11	t=0.988
	Yok	98	58.02±28.28	p=0.326 ^b
Düşme Etkinlik Ölçeği Sonuç	Var	6	89.33±26.12	t=2.856
	Yok	94	56.45±27.40	p=0.005^{a,b}
DAS28	Remisyon	16	44.50±15.15	F=1.863 p=0.015^{a,c}
	Düşük	20	44.50±27.13	
	Orta	46	62.13±27.10	
	Yüksek	18	76.78±29.90	
DAS28 CRP	Remisyon	21	42.10±17.64	F=1.453 p=0.096 ^c
	Düşük	22	45.36±23.26	
	Orta	45	66.58±28.38	
	Yüksek	12	80.33±27.35	
CDAI	Remisyon	8	40.75±16.66	F=1.877 p=0.014^{a,c}
	Düşük	42	45.67±23.52	
	Orta	30	68.00±25.47	
	Yüksek	20	77.90±29.23	
SDAI	Düşük	24	42.50±19.47	F=2.071 p=0.006^{a,c}
	Orta	40	51.70±23.90	
	Yüksek	36	76.50±28.64	

Çalışmada katılımcıların RA dışında başka bir hastalığının olup olmadığı sorgulandığında; ek farklı bir hastalığım var diyen (n=76) katılımcıların tetraax değerlerinin 61.24 ± 27.94 , ek bir hastalığım yok diyen (n=24) katılımcıların tetraax değerlerinin 49.50 ± 28.20 olduğu, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($t=1.790$; $p=0.077$). Hipotansiyon şikayeti olan ve olmayan ile yürümeye yardımcı cihaz kullanan ve kullanmayan katılımcılar arasında tetraax değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu (sırasıyla, $t=2.040$; $p=0.044$ ve $t=2.255$; $p=0.026$); aralarındaki farkın hipotansiyonu olan ve yürümeye yardımcı cihaz kullanan katılımcılardan kaynaklandığı, daha yüksek puan ortalamalarına sahip oldukları tespit edildi (Tablo 14).

Aktif tutulum gösteren (n=2) ve göstermeyen (n=98) hastaların tetraax değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($t=0.988$; $p=0.326$) fakat aktif tutulumu olmayan hastaların sayıca çok az olmasına rağmen tetraax değerlerinin (78.00 ± 31.11) aktif tutulumu olan hastalara (58.02 ± 28.28) kıyasla yüksek olması dikkat çekmektedir.

Hastaların Düşme Etkinlik Ölçeği sonucuna göre riski olan ve olmayan hastaların tetraax değerleri karşılaştırıldığında; düşme korkusu olan hastaların (n=6) tetraax değerlerinin ortalama 89.33 ± 26.12 , düşme korkusu olmayan hastaların (n=94) tetraax değerlerinin ortalama 56.45 ± 27.40 olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 14, $t=2.856$; $p=0.005$).

Hastaların DAS28 ölçeği sınıflandırmasına göre tetraax değerleri karşılaştırıldığında; DAS28 skoruna göre remisyon evresindeki hastaların tetraax değerleri 44.50 ± 15.15 , düşük hastalık aktivitesi gösteren hastaların tetraax değerleri 44.50 ± 27.13 , orta hastalık aktivitesine sahip hastaların tetraax değerleri 62.13 ± 27.10 , yüksek hastalık aktivitesi gösteren hastaların tetraax değerleri 76.78 ± 29.90 olarak bulunmuş olup, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı çıktığı tespit edildi ($F=1.863$; $p=0.015$). Aralarındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ileri analiz sonucunda; DAS28 skorları yüksek çıkan (n=18)

hastaların en yüksek tetraax değerine sahip olduğu ve aradaki farkın bu gruptan kaynaklandığı saptandı (Tablo 14).

Hastaların DAS28-CRP ölçeği sınıflandırmasına göre tetraax değerleri karşılaştırıldığında; DAS28-CRP skoruna göre remisyon evresindeki hastaların tetraax değerleri 42.10 ± 17.64 , düşük hastalık aktivitesi gösteren hastaların tetraax değerleri 45.36 ± 23.26 , orta hastalık aktivitesine sahip hastaların tetraax değerleri 66.58 ± 28.38 , yüksek hastalık aktivitesi gösteren hastaların tetraax değerleri 80.33 ± 27.35 olarak bulunmuş olup, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($F=1.453$; $p=0.096$).

Hastaların CDAI ölçeği sınıflandırmasına göre tetraax değerleri karşılaştırıldığında; CDAI skoruna göre remisyon evresindeki hastaların tetraax değerleri 40.75 ± 16.66 , düşük hastalık aktivitesi gösteren hastaların tetraax değerleri 45.67 ± 23.52 , orta hastalık aktivitesine sahip hastaların tetraax değerleri 68.00 ± 25.47 , yüksek hastalık aktivitesi gösteren hastaların tetraax değerleri 77.90 ± 29.23 olarak bulunmuş olup, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı çıktığı tespit edildi ($F=1.877$; $p=0.014$). Aralarındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ileri analiz sonucunda; CDAI skorları yüksek çıkan ($n=20$) hastaların en yüksek tetraax değerine sahip olduğu ve aradaki farkın bu gruptan kaynaklandığı saptandı (Tablo 14).

Hastaların SDAI ölçeği sınıflandırmasına göre tetraax değerleri karşılaştırıldığında; SDAI skoruna göre düşük hastalık aktivitesi gösteren hastaların tetraax değerleri 42.50 ± 19.47 , orta hastalık aktivitesine sahip hastaların tetraax değerleri 51.70 ± 23.90 , yüksek hastalık aktivitesi gösteren hastaların tetraax değerleri 76.50 ± 28.64 olarak bulunmuş olup, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı çıktığı tespit edildi ($F=2.071$; $p=0.006$). Aralarındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ileri analiz sonucunda; SDAI skorları yüksek çıkan ($n=36$) hastaların en yüksek tetraax değerine sahip olduğu ve aradaki farkın bu gruptan kaynaklandığı saptandı (Tablo 14).

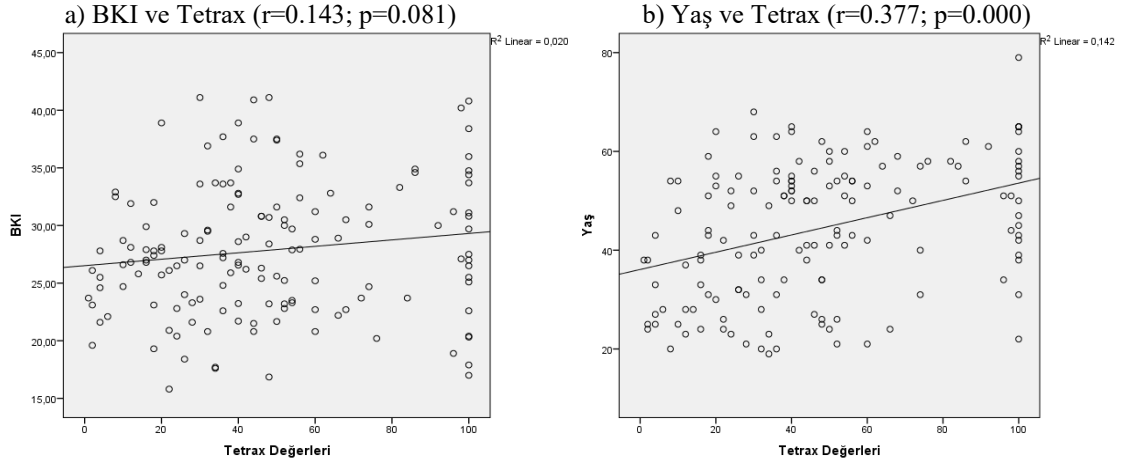
Tablo 15. Hasta Grubunda Yer Alan Katılımcıların Tetrax Değerleri ile Etkileyen Bazı Faktörler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

	Tetrax	
	r	p
Yaş (yıl)	0.377	0.000^a
BKI	0.143	0.081
RA süresi (yıl)	-0.037	0.712
RF	0.174	0.084
Anti-CCP	-0.020	0.866
HAQ-DI	0.500	0.000^a
Düşme Etkinlik Ölçeği	0.477	0.000^a
DAS28	0.472	0.000^a
DAS28 CRP	0.532	0.000^a
CDAI	0.514	0.000^a
SDAI	0.483	0.000^a

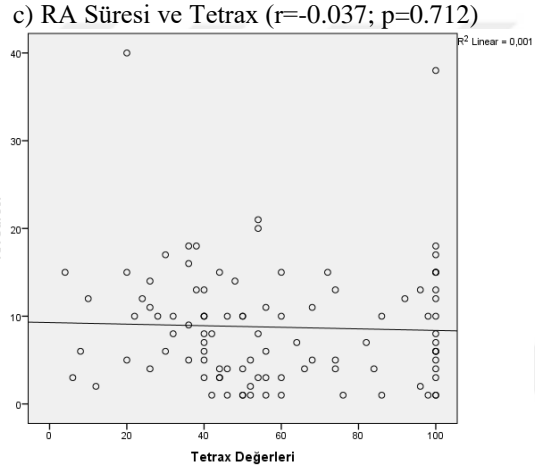
BKI=Beden kitle indeksi, RA=Romatoid artrit, RF=Romatoid Faktör, Anti-CCP=Anti-siklik sitrülünize peptit, HAQ-DI=The Health Assessment Questionnaire Disability Index, DAS-28= Validation of the 28 joint disease activity score, CDAI=Clinical disease activity indexes, SDAI=Simple Disease activity indexes

a Test sonucu p değeri $0 < 0.05$ 'den düşük ve anlamlı çıkan değerler koyu renkte işaretlenmiştir.

Tablo 15'te hasta grubundaki katılımcıların Tetrax değerleri ile yaş, BKI, RA süresi, RF, CCP, HAQ-DI, Düşme Etkinlik Ölçeği, DAS28, DAS28 CRP, CDAI ve SDAI sonuçları arasındaki ilişki sunulmuştur. Hastaların Tetrax değerleri ile yaş, HAQ-DI, Düşme Etkinlik Ölçeği, DAS28, DAS28 CRP, CDAI ve SDAI sonuçları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0.05$). Hastaların Tetrax değerleri ile RA tanı süresi ve anti-CCP değerleri arasında negatif yönlü fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Hastaların Tetrax değerleri ile BKI ve RF değerleri arasında pozitif yönlü fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).



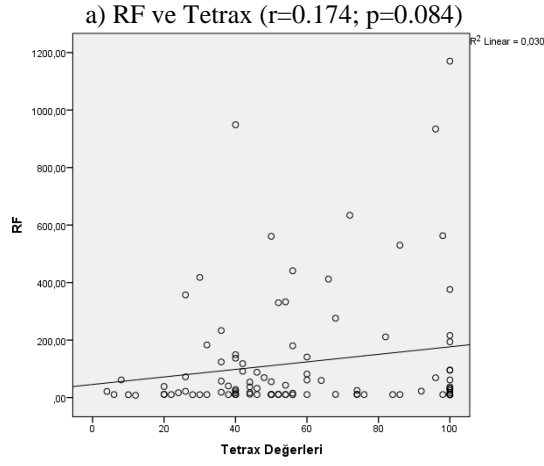
BKI=Beden Kitle İndeksi



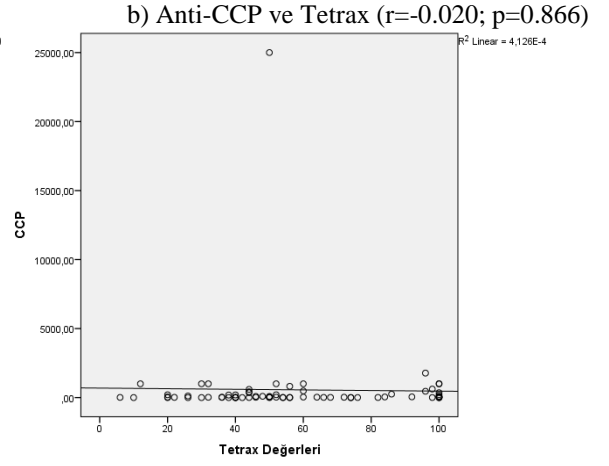
RA=Romatoid Artrit

Şekil 4. RA Hasta Olan Grubun Tetrax Değerleri İle Yaş, BKI ve RA Süresi Arasında İlişki

Çalışmada hasta grubunda yer alan katılımcıların yaşlarının artması ile tetrax değerlerinin de arttığı ve aralarında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu; BKI ve RA tanısı aldığı yıl ile tetrax değerleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı belirlendi (Şekil 4; $p>0.05$).



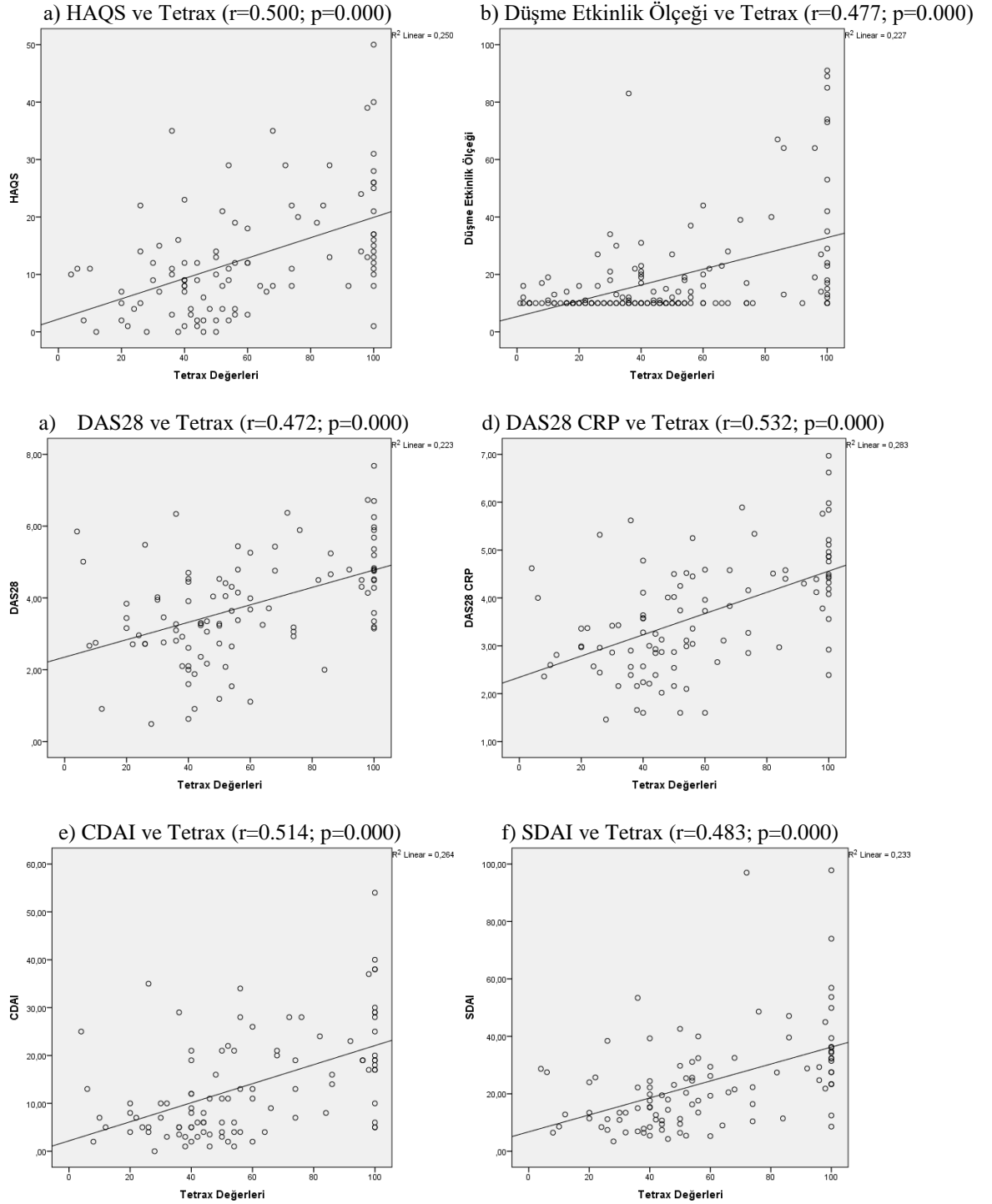
RF=Romatoid Faktör



Anti-CCP=Anti-Siklik Sitrülünize Peptit

Şekil 5. RA Hasta Olan Grubun Tetrax Değerleri İle RF ve Anti-CCP Arasında İlişki

Çalışmada hasta grubunda yer alan katılımcıların RF ve anti-CCP değerleri ile tetrax değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi (Şekil 5; $p>0.05$).



HAQ-DI=The Health Assessment Questionnaire Disability Index, DAS-28= Validation of the 28 joint disease activity score, CDAI=Clinical disease activity indexes, SDAI=Simple Disease activity indexes

Şekil 6. RA Hasta Olan Grubun Tetrax Değerleri İle DAS28, DAS28 CRP, CDAI, SDAI HAQ-DI ve Düşme Etkinlik Ölçeği Arasında İlişki

Çalışmada hasta grubunda yer alan katılımcıların tetraax değerlerindeki artmaya paralel olarak HAQ-DI, Düşme Etkinlik Ölçeği, DAS28, DAS28 CRP, CDAI ve SDAI sonuçlarının da arttığı ve aralarında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Şekil 6; $p<0.05$).



5. TARTIŞMA

RA, asıl olarak büyük ve küçük eklemleri etkilemesinin yanında sistemik etkilere de yol açan, etyolojisi belli olmayan, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RA dünyada en sık görülen inflamatuvar eklem hastalığı olup dünya nüfusunun %1'ini etkilemektedir (1, 2). RA toplumlar arasında değişik prevalanslara sahip olup dünyanın hemen her bölgesinde görülmektedir. A.B.D. ve Kanada toplumunda kadınlarda RA prevalansı %1 civarında olup, erkeklerden 3-4 kat daha fazladır (10-12).

RA, sıklıkla el ve ayaklarda bulunan küçük eklemleri tutan kronik, progressif ve sistemik bir hastalıktır. Diz, omuz, kalça ve boyun tutulumu da görülebilmektedir. Hastalık çoğunlukla yavaş ve sinsi olarak başlar zaman içinde belirginleşir. RA klinik seyri en sık rastlanan belirtiler eklem bulgularıdır. Sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik görülür. En çok tutulum olan eklemler MKF, el bilekleri, PİF eklemlerdir. Eklem tutulumu simetriktr. İlerlemiş vakalarda ellerde düğme iliği, kuğu boynu deformiteleri, ulnar deviasyon ortaya çıkabilir (16).

RA tedavisinde amaç; ağrının düzelmesi, inflamasyonun azalması, eklem yapılarının korunması, fonksiyonların korunması, sistemik tutulumun kontrol edilmesidir. RA hastalarında tedavinin hedefi remisyondur. Remisyon değerlendirilmesinde ACR remisyon kriterleri kullanılmaktadır. Hastanın bu kriterlerden 5 kriteri 2 ay boyunca sahip olması gereklidir (155).

Hasta ve ailesinin, hastalık, hastalığın normal seyri, eklem koruma prensipleri, fiziksel ve psikolojik streslerle basa çıkma yolları, eklem koruma prensipleri, kullanılan medikal tedaviler ve bunların komplikasyonları konusunda eğitilmesini içerir. Eklem açıklığının ve kas gücünün artırılması, deformitelerin önlenmesi, günlük yaşam aktivitelerinin sağlanması amacıyla egzersiz programı verilmelidir (156).

Birçok çalışmada düşmeler RA hastalarında oldukça yaygın olarak saptanmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda RA hastalarında düşme insidansı

% 33 ile % 54 arasındadır (3-9). RA hastalarının % 68'inde düşme riski artmıştır (7). Bu artmış risk; hastalıkla ilişkili ağrı, deformiteler, kas yoğunluğunda azalma, yürüyüş değişiklikleri ve fonksiyonel stabilitedeki azalmadan kaynaklanabilir. Düşmenin bir sonucu olarak kalça fraktürleri RA hastalarında 3 kat artmıştır ve hastalıkla ilişkili kemik kütlesindeki azalmadan kaynaklanabilir (22). Benzer şekilde SLE, AS ve fibromiyalji hastalarında düşme riski, düşme korkusu, son 12 ayda düşme sayısını değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Şu ana kadar RA ve düşme ile ilişkili çok az sayıda çalışma olup bunların da çoğunda risk faktörlerini belirlemek amaç olmuştur. Biz de RA hastalarında düşme insidansının arttığı çalışmaları göz önüne alarak düşme riski, düşme korkusu ve son on iki aydaki düşme sayısını değerlendirmeyi planladık. Ayrıca ek hastalıklar, hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz klinik değerlendirme parametreleri sağlık değerlendirme anketi gibi indeksler ile düşme riski arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik. Klinik değerlendirme parametreleri olarak RA'da yaygın olarak kullanılan HAQ-DI, DAS-28, CDAI, SDAI'yı kullandık. Bu parametreler ile ölçülen düşme riski yüzdesi arasında istatistiksel olarak ilişki olup olmadığını belirleyerek RA hastalarında düşme riskinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Katılımcılara son 12 ay içerisinde düşme öyküsünün varlığı sorulduğunda hasta grupta yer alan katılımcıların %77'sinin, sağlıklı grupta yer alan katılımcıların %86'sının düşme öyküsü olmadığını belirttiğini ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık ($p>0.05$).

Katılımcıların düşme korkularının varlığı araştırıldığında hasta grubunda yer alanların %56'sının, sağlıklı grupta yer alanların %16'sının düşmekten korktuğunu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirledik ($p<0.05$).

Katılımcıların tetraax ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan katılımcıların tetraax değerlerinin ortalama 58.42 ± 28.31 , sağlıklı grupta yer alan katılımcıların tetraax değerlerinin ortalama 26.02 ± 17.12 olduğunu, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve bu farkın hasta grubunda yer alan katılımcılardan kaynaklandığını belirledik ($p<0.05$).

Katılımcıların Düşme Etkinlik Ölçeği ortalamaları karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan katılımcıların 21.74 ± 19.74 , sağlıklı grupta yer alan katılımcıların 11.78 ± 4.34 puan aldığını, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve bu farkın hasta grubunda yer alan katılımcılardan kaynaklandığını belirledik ($p < 0.05$).

Çalışmada hasta grubunda yer alan katılımcıların tetraax değerlerindeki artmaya paralel olarak HAQ-DI, Düşme Etkinlik Ölçeği, DAS28, DAS28 CRP, CDAI ve SDAI sonuçlarının da arttığını ve aralarında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğunu belirledik (Şekil 6; $p < 0.05$).

Bu çalışma RA hastalarında normal popülasyona göre düşme riskinin artıp artmadığını ve RA hastalarında düşme riski ile hastalık aktivitesi, komorbid durumların ilişkisini araştırmıştır. Çalışmamızda tetraax ölçümleri ile RA hastalarında belirlenen düşme riski ortalama %58 olarak belirlenmiştir, bu değer prospektif çalışmaların sonuçlarına yakın olup bizim çalışmamızda sağlıklı grupla karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalara göre en önemli avantajı sağlıklı grupla da karşılaştırma yapılmış olmasıdır. Birçok prospektif çalışmada yüksek düşme oranları bulunmuştur. Örneğin; 12 aylık bir süreçte bir Hollanda çalışmasında %42, bir Japon çalışmasında %50 düşme oranı saptanmıştır (5, 9). Retrospektif çalışmalar ile prospektif çalışmalar arasındaki farklılıklar geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir (201). Retrospektif çalışmalarda düşme prevalansı hastaların düşmelerini unutma eğiliminde olmaları nedeniyle daha düşüktür (202). Düşme riskinin yüksekliği ve artmış fraktür riski ilişkisinden dolayı neden olan faktörleri vurgulamak önemlidir, böylece bu grupta düşmeleri önlemek için gerekli modifikasyonlar yapılabilecektir.

Bizim çalışmamızda; retrospektif olarak son 12 ay içerisinde düşme öyküsü sorgulanmış ve yüzde 23 olarak değerlendirilmiştir. Bu rakam aslında retrospektif çalışmalarda %33-38 arasında saptanan insidansa göre düşüktür (3, 4, 6, 8). Bu durum hastaların düşmelerini unutmuş olması ve düşme öyküsü ile ilgili sorgulamamamızın retrospektif olmasından kaynaklanabilir. İngiltere’de yapılan bir retrospektif çalışma; yaş ortalaması 62 olan 35 yaş ve üzeri 253 RA hastasında son

12 aydaki düşme insidansını değerlendirmişler, sonuç olarak %33 düşme raporlamışlardır (%36 kadın) (7).

RA hastası olan erişkinlerde düşmeler sadece rastgele olan bir olay değildir. Ancak; bağımsız risk faktörleri değerlendirilerek ve tedavi edilerek düşmeler tahmin edilebilir ve önlenabilir. Hastalara düşme öyküleri sorularak gelecekte olabilecek düşmelerdeki yüksek riskler üzerinde vurgulama yapılabilecektir. Ağrılı ve şiş eklem değerlendirmeleri ve VAS skorları ile belirlenen DAS28 gibi hastalık aktivasyonunu gösteren hesaplamalar, kullandıkları ilaçlardan özellikle psikotropik ilaçlar vs sorgulanmalı ve hasta takiplerinde bunlar değerlendirilmelidir. Biz de düşme için bulduğumuz risk faktörlerine göre girişimler hedefleyerek RA hastalarında düşme oluşumunu azaltmayı amaçlamaktayız. Yine de bunu doğrulamak için gelecek çalışmalar gerekmektedir.

65 yaş ve üzeri Japon toplumunda yapılmış bir çalışmada düşme insidansı %10 ile %20 arasında kaydedilmiştir (203-205). RA hastalarında düşme insidansı 0,62 düşme/kişi-yıl olarak (6) sağlıklı yaşlı kişilerden daha fazladır (0,45) (206, 207). Bu verilere baktığımız zaman RA hastalarında düşmeler küçümsenemeyecek kadar önemli bir problemdir. Hemen hemen tüm RA hastalarında; düşme riski artışına yol açabilecek fiziksel aktivite, mobilite ve postural stabilite düzeylerinde azalma, kas gücü ve proprioepsiyonda azalmadan kaynaklı alt ekstremitte problemleri gelişmektedir (3, 6). Bu genel veriler ile kıyaslandığında RA hastalarında düşme insidansı oldukça yüksektir. Toplum içindeki yaşlı kişilerde düşmeler üzerinde ilaç kullanımı, ilerlemiş yaş, inme, üriner inkontinans ve kardiyovasküler hastalıklar gibi spesifik hastalıklar; kas zayıflığı, yürüyüş veya denge bozukluğu ile eklemlerle ilgili bozukluklar ilişkili bulunmuştur (208-214).

Bu çalışma RA hastalarında düşme ve düşmeyle ilişkili risk faktörlerinin değerlendirmesi konusunda çok az şey bilindiği için pilot bir çalışmadır. Geçmiş çalışmalar; düşmeler üzerinde artriti risk faktörü olarak tanımlamıştır (3, 4, 6, 7); buna rağmen artritin altında yatan şeyler açıkça belirtilmemiştir. Bu çalışma, RA hastalarında düşme riskinde artışa neden olan spesifik riskleri belirlemek içindir ve bir çok faktör araştırılmıştır.

On değişken anlamlı olarak tetraş ile ölçülen düşme riskinde yükseklikle ilişkili bulunmuştur. Bunlara göre; biz yaş, hipotansiyon, yürümeye yardımcı araç kullanımını bağımsız risk faktörü olarak tanımladık.

Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak düşme korkusu hem sözel olarak sorgulanmış hem de düşme etkinlik ölçeğine göre düşme korkusu hesaplanmıştır. Sonuç olarak hastaların %54'ünde düşme korkusu saptanmıştır. Düşme etkinlik ölçeği ile elde edilen sonuçlar ile ölçtüğümüz düşme riskleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Bkz tablo 15). Baktığımızda bizim çalışmamızda hastaların %23'ünde düşme öyküsü olsa da düşme korkusu %54 değerinde olup oldukça yüksektir. Böhler ve arkadaşları (215) da; RA hastalarında %46,2 düşme korkusu saptamıştır. Düşme korkusu diğer çalışmalarda düşme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (4, 6).

Fessel ve arkadaşları; düşme korkusu ile ilişkili faktörleri, düşme korkusunun neden olduğu aktivite kısıtlılığını, düşme korkusuna yanıt olarak kişilerin aktivitelerini nasıl modifiye ettiklerini RA'sı olan yaşlı kişilerde araştırmışlardır. Sonuç olarak %50'sinde düşme korkusu raporlamış ve %38'i düşme korkusu nedeniyle aktivitelerini modifiye etmiştir. Kadın cinsiyet, depresif semptomlar, zayıf fiziksel fonksiyon, düşme ilişkili minör yaralanmalar, ağrılı eklem sayısı fazlalığı ile düşme korkusu arasında korelasyon saptamıştır. Kişilerin kendine göre kötü sağlık düzeyi, zayıf fiziksel fonksiyon ve yüksek ağrılı eklem sayısı düşme korkusu kaynaklı aktivite kısıtlılığı ile ilişkili bulunmuştur. Yaygın olarak etkilenen aktiviteler ise merdiven çıkma, yürüyüş, dışarıdaki gezilerdir (4). Biz çalışmamızda düşme riski gibi düşme korkusunun da cinsiyetle ilişkisini değerlendirmedik. Ancak; Karen ve arkadaşları düşme korkusu üzerinde kadın cinsiyetin etkili olduğunu saptamıştır (4).

Düşme korkusunun sosyal etkileri de ciddi olabilir; günlük aktivitelerden uzak durma, depresyon ve azalmış yaşam kalitesi ile sonuçlanabilir (216). RA hastalarının %27,3'ünde düşme korkusu sonucu aktivitelerden uzak durma veya modifiye etme belgelenmiştir (4). Düşme korkusu ayrıca gelecek düşmelerle de ilişkilendirilmiştir (217, 218). Bu durumun fonksiyonel kondisyon kaybı, azalmış

aktivite veya normal yürüyüş paterni üzerinde olası etkilerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada ‘tavan etkisi’ne dayandırılarak, FSE (falls related self efficacy)’nin ayırt edici bir enstrüman olarak zayıf çalıştığı görülmüştür (219).

Düşme korkusu birçok farklı yolla ölçülebilir. Bizim çalışmamızda Tinetti’nin FES skoru kullanılmıştır. Çalışmamızda; katılımcıların Düşme Etkinlik Ölçeği ortalamaları karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan katılımcılarla sağlıklı grupta yer alan katılımcılar karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bu farkın hasta grubunda yer alan katılımcılardan kaynaklandığı belirlenmiştir. Brand ve arkadaşları (2); da benzer şekilde Tinetti skorunu kullanmışlardır. Tinetti skoru ‘self efficacy’ kavramına ek olarak ‘confidence to do’ olarak anlama temeline dayanmaktadır. FSE ile global skorda sadece orta düzeyde ilişki bulmuşlardır. Ayrıca global düşme korkusu skalasıyla farklı veya ilave ölçümler olabileceğini öne sürmüşlerdir (2). Hill ve arkadaşları; dışarıdaki aktivitelerle ilgili sorular ekleyerek FSE’yi modifiye etmişlerdir (220). Onlar modifiye skalanın daha yararlı olduğunu göstermiştir ve geriye dönüp bakıldığında bu doküman FE (Falls Efficacy) skorlaması için daha iyi bir seçim olacaktır. Activities-specific Balance Confidence Scale (ABC) (221) ve Survey of Activities and Fear of Falling in the Elderly (SAFE) (222) gibi diğer skorlar kullanılmıştır. Özellikle kas iskelet sistemi hastalıkları ve farklı popülasyonlarda bu dokümanların göreceli faydasıyla ilgili gelecek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda daha çok düşme riski ile ilişkili faktörler incelenmiştir. Düşme korkusu izole bir şekilde yüzde olarak FES’e göre saptanmıştır. Brand ve arkadaşları (2) ise birçok faktörü düşme korkusu ile ilişkilendirmiştir. Bunlar; eklem replasmanı öyküsü, kadın cinsiyet, düşük global sağlık durumu ve düşük ACR fonksiyonel durumunu içermektedir. Eklem replasmanının mobilitede kendine güveni arttırması beklendiği için eklem replasmanı öyküsünün düşme korkusunun tetiklenmesinde bağımsız faktör olması sonucu ilginçtir. Biz de kendi çalışmamızda eklem replasmanı öyküsünün düşme riski ile olan ilişkisini inceledik ancak anlamlı bir ilişki saptamadık.

RA hastalarının %68'inde düşme riski artmıştır (7). Bu artmış risk; hastalıkla ilişkili ağrı, deformiteler, kas yoğunluğunda azalma, yürüyüş değişiklikleri ve fonksiyonel stabilitedeki azalmadan kaynaklanabilir. Düşmenin bir sonucu olarak kalça fraktürleri RA hastalarında 3 kat artmıştır ve hastalıkla ilişkili kemik kütleindeki azalmadan kaynaklanabilir (22). Bu kadar yaygın olmasına ve ciddi sonuçlar olmasına rağmen; RA konusundaki araştırmalar oldukça azdır (9). Bu nedenle RA hastalarında düşme riskini ve onu etkileyen risk faktörlerini araştıran çalışmamızın sonuçları oldukça önemli olup hastaların bilinçlendirilmesi, düşmelere karşı gerekli önlemlerin alınması, özürllüklerin önlenmesi için yol gösterici olmuştur.

Böhler ve arkadaşları; (215) RA'lı hastalarda düşme üzerine hastalık aktivitesinin etkisini araştırmışlardır. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için akut faz reaktanları, otoantikolar, şiş ve ağrılı eklem sayıları (SJC28, TJC28), görsel analog skala (VAS) ile ağrı değerlendirme, hasta ve doktor global değerlendirme (PGA, EGA), HAQ-DI, DAS28, klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI), basitleştirilmiş hastalık aktivite skoru (CDAI)'nu kullanmışlardır. Düşme riskini de Tinetti testi (TIT), kalk ve yürü testi (TUG), sandalyeden ayağa kalkma testi (CRT), tandem yürüyüş ve tandem duruş testi ile değerlendirmişlerdir. Son 12 ayda düşme öyküsü olan hastaların oranı %26.9 iken %46.2'si düşme korkusundan bahsetmişlerdir. Düşme ile en belirgin ilişki HAQ-DI, CDAI, VAS ağrı skalası, PGA ve TJC arasında raporlanmıştır. Yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda düşme değerlendirmesinde daha kötü sonuçlar elde edilmiştir (215). Biz de çalışmamızda HAQ-DI ve CDAI ile düşme riski arasında benzer sonuçlar elde etmiş olup farklı olarak SDAI, DAS28 ve DAS28-CRP değerleri ile düşme riski arasında da anlamlı ilişki saptadık. Ayrıca farklı olarak biz çalışmamızda RA'lı hastaları sağlıklı popülasyonla da karşılaştırdık. RA'lı hastalarda sağlıklı popülasyona göre düşme riskinde anlamlı bir artış saptadık.

Geçmiş çalışmalara göre; yaşlı popülasyonda yaş ve komorbiditeler düşmelerde en güçlü risk faktörüdür (213, 223). Kas volümü yaş artışı ile birlikte azalır (224, 225), kas volümü kas gücü ile korelasyon gösterir (226, 227). Kas gücü ve volümü de yürüyüş hızı (228) ve yürüyüş yeteneği ile korelasyon gösterir (229).

Bundan dolayı sarkopeninin RA hastalarında düşme riski için spesifik bir risk faktörü olasılığı düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da yaş artışı ile düşme riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Ancak Hayashibara ve arkadaşları (5); hem yaş hem de kas kitlesinin düşme ile ilişkisini prospektif biçimde araştırmışlar ancak her ikisi ile düşme riski arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Birçok çalışmada da RA hastalarında düşme insidansı bizim çalışmamızdan farklı şekilde yaştan bağımsız görünmektedir (3, 5-7, 230, 231). Armstrong ve arkadaşları; (3) yaşa bakmaksızın 35 yaşın üzerindeki RA hastalarının üçte birinde geçmiş 12 ayda düşme raporlamıştır. Böhler ve arkadaşları (215) da düşme raporlanan ve raporlanmayan hastaların median yaşları arasında anlamlı bir fark saptamamıştır. Buna rağmen; diğer geriatric popülasyonda olduğu gibi yaşlı RA hastaları mobilite ve denge fonksiyonel testlerinde kötü performans sergilemiştir. Her yaş grubunda hastalık aktivitesinin artması fonksiyonel güç ve yetenekleri negatif yönde etkilemiştir (215). Yaş ve RA hastalarında düşme ilişkisi biraz tartışmalı olup gelecek araştırmalar gerekmektedir.

Smulders ve arkadaşları; bizden farklı olarak cinsiyet ve ilaç kullanımını arasında düşmeleri prospektif olarak kaydetmişler ve anlamlı fark bulamamışlardır. Hastalık süresi ile ilgili verileri bizimkine benzer şekilde düşme riskinin hastalık süresinden bağımsız olduğu şeklindedir (9). Armstrong ve arkadaşları Smulders ve arkadaşlarından farklı olarak kadınlarda erkeklere göre düşmenin fazla olduğunu raporlamıştır (%36 vs %26) ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır. Stanmore ve arkadaşları da (232) 559 katılımcı gibi çok fazla RA hasta sayısı içeren prospektif çalışmalarında, hem yaş hem de cinsiyet ile düşme riski arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır.

Bizim çalışmamızda; total eklem replasmanı yapılan hastalarda tetraax yüzdeleri daha yüksek görünse de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Böhler ve arkadaşlarının çalışmasında da sonuçlar benzerdir (215). Bizim çalışmamızda 100 tane RA hastasının 2 tanesine total eklem replasmanı yapılmıştır. Bu sayı diğer çalışmalardaki gibi çok az olduğu için sonuçları tartışmak aslında oldukça zordur. Armstrong ve arkadaşları (3) total eklem replasmanı şeklinde değil

ancak kalça/diz cerrahisi geçmişi ile düşme riski arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmış ve düşme riskini arttırdığını saptamıştır.

Geçmişteki bir çok çalışmada; hastalık süresi ve düşme riski arasında bir korelasyon bulunamamıştır (3, 5-7). Bizim çalışmamızda da hastalık süresi ile tetraax ölçümüyle yapılan düşme riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Uzun süre hastalığa sahip olan kişilerde düşme riskinde anlamlı bir artış yoktur. Bu sonuçlar yaş artışı ile ilgili sonuçlara benzer niteliktedir. Hayashibara ve arkadaşları (5) da hastalık süresi ile düşme riski arasındaki ilişkiyi 80 kişilik bir hasta grubunda 1 yıllık bir sürede prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Onlar da benzer şekilde hastalık süresi ile düşmeler arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (5). Hastalık süresi ile daha çok eklem harabiyeti ve HAQ-DI arasındaki ilişki dikkat çekici boyuttadır (233, 234). Düşme riski ile hastalık süresi arasında çalışmaların birçoğunda ilişki saptanmasa da Fessel ve arkadaşları (4) hem düşme korkusu hem de düşme korkusu nedeniyle oluşan aktivite kısıtlaması ile RA süresi arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır. Ancak bir kişinin düşme korkusunun olması düşme riski olduğunu kesin olarak göstermeyebilir. Bu nedenle ileri çalışmalarda hem düşme korkusunun hem de düşme riskinin RA süresi ile ilişkisini gözden geçirmek gerekir.

Bizim sonuçlarımızda HAQ-DI ile düşme riski arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Geçmiş çalışmalar da HAQ-DI'yi risk faktörü olarak tanımlamıştır (4, 7, 9, 230). HAQ-DI aktivite ilişkili reversible ve hasar ilişkili irreversible komponentlerin birleşimidir (233), ve bu birleşik yapının yüksek korelasyon sağlaması olasıdır. Hayashibara ve arkadaşları (5); çalışmalarında düşme grubu ile düşme olmayan RA hastalarında HAQ-DI ile düşmeler arasında pozitif yönlü bir ilişki saptamıştır. Bir çok değişkende sonuçlar çalışmalarda farklı olsa HAQ-DI ile sonuçlar genel olarak benzer şekilde düşme ve düşme riski ile ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ve birçok çalışmada HAQ-DI skoru ile düşme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptansa da Armstrong ve arkadaşlarının (3) çalışmalarının sonuçları çelişkilidir. Onların çalışmasında, HAQ skorları ortalaması aslında düşme grubunda daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tek tek HAQ bileşenlerine baktıklarında ise yürüme ve

yükselmeyi artmış düşme riski ile ilişkilendirmişlerdir. Yürüme ve yükselme ile düşmeler arasındaki ilişkiyi alt ekstremiteler ile ilgili yetersizliklere bağlamışlardır. Sonuç olarak alt ekstremiteler yetersizlikleri RA hastalarında düşme ile ilişkili olarak düşünülebilir (3). Yine de bir çok çalışmada ve bizim çalışmamızda olduğu gibi HAQ-DI ve düşme riski ilişkisini dikkate almak gerekir. HAQ-DI değerleri yüksek olan hastalarda düşmeler yönüyle dikkatli olunmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.

HAQ skorları ile düşme korkusu ve düşme korkusu kaynaklı aktivite kısıtlılığı arasında da ilişki olup olmadığına bakılabilir. Ancak bu ilişkiye bizim çalışmamızda yer verilmemiştir. Fessel ve arkadaşları (4) HAQ skorları ile düşme korkusu ve düşme korkusu kaynaklı aktivite kısıtlılığı arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır.

Kişilerin; kendi düşmelerini veya başkalarını düşme öykülerini bilmeleri veya becerilerinin değişmesi ile kendine güvende azalma sonucu olarak da düşme korkusu geliştirebilir. Ancak Fessel ve arkadaşları (4) kendi örneklerinin %63'ünde geçmiş yılda düşme öyküsü raporlamamıştır. Alternatif olarak düşme olmayan grupta da %47 oranında düşmekten korktuğunu gözlemlemiştir. Bu da; şu andaki düşme korkusunun, geçmişteki düşme öyküsünden bağımsız olabileceğini ve geçmişteki bir düşmenin etkilerinin bir yıldan daha uzun sürebileceği olasılığını ön görmektedir. Düşme korkusunu değerlendiren çalışmalar düşme ve düşme olmayan gruplara benzer soruları sormalı ve bir yıldan daha öncesindeki düşme öyküsünü ele almalıdır. Böylece biz de düşmelerin sonucu olarak gelişen psikolojik travmanın süresi hakkında daha çok şey öğrenebiliriz (4).

Fessel ve arkadaşları (4) RA hastalarının yürüme, eğlence aktiviteleri ve bahçe işleri gibi dışarı aktivitelerinin düşme korkusuna yanıt olarak kısıtlandığını bulmuştur. RA hastası olan kişilerin belirli aktiviteleri düşme korkusu nedeniyle yalnız olarak yapmaktan uzak durduğunu ya da azalttıklarını göstermiştir. Bunların başında yürüme ve seyahat etme gelmektedir. Düşme korkusu yürüme, toplu taşıma araçlarını kullanma ve alışveriş gibi temel fonksiyonel görevlerde bağımlılık ile ilişkilendirilebilir. Belirli aktivitelerde harcanan zamanı kısıtlamak ve dikkatli kullanmak, düşük veya orta düzeyde düşme korkusuna adaptif yanıt olabilir. Uzak

durmak veya aktiviteleri tamamen bırakmak daha sonra olabilir ve korkunun daha büyük düzeyleri kişinin kendini algılamasında yetersizlik ile ilişkilendirilebilir. Yine de bu açıkça test edilmemiştir (4). Düşme korkusunun ve düşmelerin gelecekteki sonuçları oldukça sıkıntılıdır. Düşme olmadan önce korku düzeyinde de bazı önlemler almak gerekir. Bunun başında bize başvuran hastaların düşme korkusu düzeylerini FES ile belirlemek gelebilir. Bu şekilde özellikle düşme korkusu olan hastalara bunu yenmek için yapılabilecek şeyler, alınabilecek önlemler konusunda yol gösterilebilir. Düşme korkusu kaynaklı hastaların bağımlılık düzeylerinin artması oldukça önemli bir sorundur. Bu sorunun de iş birliği içinde bulunularak önüne geçilmelidir. Aksi takdirde geri dönüşü mümkün olmayan daha büyük sorunların beraberinde gelişmesi kaçınılmazdır.

Düşme korkusu sebebiyle, düşme ve hareketlerin kısıtlanması kötüye giden sağlık eğrisinin başlama işareti olarak görülse de; bunlar uygun davranışsal ve çevresel düzeltmeler ile gerçeğe uygun bir şekilde kabiliyet değerlendirme fırsatı olarak da algılanabilir. Düşmeler ve düşme korkusu azalan hareket kabiliyeti olanlar için bir uyarı niteliğindedir. Bu durumda yapılması gereken ana noktalar; günlük aktiviteleri değerlendirmek, bağımsız hareketleri için gerekli olan aktivitelere devam etmek ve gereksiz risk taşıyan hareketleri yenilemek ya da sonlandırmaktır. Evi ve çevresini tekrar yenilemek, kolaylaştırıcı alet ve yardım malzemesi kullanmak ve böylece ortamı daha destekleyici hale getirmek, kişilerin hareketsetel aksaklıklarına uyum göstermesine yardımcı olabilir.

Hastalık aktivitesi ve düşme insidansı arasındaki korelasyon hakkındaki geçmiş çalışmaların sonuçları kısmen çelişkilidir. Çelişkili sonuçların açıklaması muayene zamanı ile ilgili olabilir. Biz çalışmamızda düşme prevalansı ya da insidansından ziyade düşme riskini saptamayı hedefledik. Geçmiş çalışmalarda; hastalık aktivitesi ile ilgili değişkenler çalışmanın başında (5, 9) veya sonunda (3, 6, 230) toplanmıştır. Bu nedenle genelde düşme olduğu ana ait değildir. Bizim çalışmamızda ise düşme riskini değerlendirdiğimiz an ile hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz zaman aynıdır. Bu diğer çalışmalara göre en önemli avantajlardan biridir. Böhler ve arkadaşlarının çalışmasında ise; (215) mobilite testleri ile ölçülen düşme riskleri ve hastalık aktivitesi değerlendirmesi aynı günde yapılmıştır.

Özellikle hastaların bildirdikleri güçlü bir etkiye sahiptir. Bizim çalışmamızda da geçmiş çalışmalardan farklı olarak hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve düşme riski ile ilgili tetraölçümleri aynı gün yapılmıştır. Biz ayrıca RF ve CCP değerleri ile düşme riski arasında ilişkiye baktık ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Bu durum özellikle kötü prognoz için risk faktörü olan CCP değeri için oldukça şaşırtıcıdır. Böhler ve arkadaşları da benzer şekilde otoantikorlarla ilişki saptayamamıştır, bizden farklı olarak akut faz reaktanları olan sedimentasyon ve CRP değerleri ile de düşme riskini araştırmışlardır. Akut faz reaktanları ile düşme riski arasında da ilişki bulamamışlardır. Ayrıca diğer çalışmalara benzer şekilde şiş eklem sayısı ve doktor global değerlendirilmesi ile de ilişki bulunamamıştır. Bundan dolayı hastalık aktivitesi ölçümlerinde daha objektif olan ölçümler; hastaların subjektif olarak ağrı, global hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon hatta ağrılı eklem sayısı gibi bulgularına göre düşme riski ile daha az ilişkilidir. Bu durum hastanın bildirdiği sonuçların değeri ile ilgili önemli bir açıklamadır (215). Bu sonuçlar; kronik kas iskelet sistemi ağrılarını düşme riskini arttırdığını gösteren önceki çalışmalar ile uyumludur (235, 236). Ağrı erken RA'da fonksiyonel yetersizlik için ana faktördür (237).

Düşme riskinde hasta faktörlerinin üstünlüğüne rağmen; hasta ile ilişkili ve hastadan bağımsız değişkenlerin birleşimi olan CDAI, SDAI ve DAS28 gibi ölçümlerin hepsi düşme değerlendirme sonuçlarıyla iyi bir korelasyon göstermiştir (238). Bizim çalışmamızda tetraölçülen düşme riskleri ile DAS28, CDAI, SDAI arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Böhler ve arkadaşları (215) ise DAS28 ve akut faz reaktanı içermeyen CDAI ile düşme riski arasında güçlü bir ilişki bulmuş olmasına rağmen SDAI ile ilişki saptayamamıştır. Çalışma sonuçları farklı olsa da özellikle klinikte en çok kullandığımız hastalık aktivitesi ölçümü olan DAS28 ile sonuçlar retrospektif, prospektif birçok çalışmada anlamlıdır. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde düşme riskinin artışının belirgin olması nedeniyle hastalar ile hasta yakınlarının o dönemde farkındalığının artırılması ve gerekli önlemlerin alınması önemli bir konudur. Hayashibara ve arkadaşları (5); prospektif çalışmalarında düşme olan grup ile düşme olmayan grubu karşılaştırmışlardır. Her iki grupta DAS28 değerlerini kaydetmişler ve sonuçta düşme grubu ile düşme olmayan grup arasında

anlamli bir fark saptamamislardir. Bu durum bizim calismamizdan ve diger calismalardan oldukca farklı olup bu durum DAS28 değerlerinin düşme olduğu anda değil de calışmanın başlangıcında belirlenmesi ile ilişkili olabilir. Bizim calismamızın en önemli avantajı düşme riskini hesapladığımız anda DAS28 ile hastalık aktivitesini değerlendirmemizdir. Yine de DAS28 ve düşme riski ile ilgili çelişkili sonuçlar nedeniyle gelecek calismalar gerekmektedir.

Hastalık aktivitesi her şeye rağmen düşme riskinde bizim calismamız ve diger calismalar baz alındığında en önemli faktörlerden biridir. Calismamızda yaş ile düşme riski arasında anlamlı ilişki olsa da bir çok calismada hastalık aktivitesi daha üstün tutulmuştur. Çalışma grubumuzda da çok genç yaşlarda hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz DAS28, DAS28-CRP, CDAI ve SDAI değerleri ile HAQ-DI değerleri yüksek olup genç yastaki RA hastalarının sayısı azımsanabilecek boyutta değildir. Hemen hemen tüm risk faktörlerini kombine olarak değerlendirdiğimizde hastalık aktivitesi ve kontrolü en önemli nokta olarak görünmektedir.

RA hastalarında önemli bir risk faktörü de şiş eklem sayısıdır. Geçmiş calismalarda düşmeler için kas iskelet sistemi problemlerine yol açarak riski arttırdığı gözlenmiştir. Eklemlerde şişlik ve ağrı eklem inflamasyonunun objektif bir göstergesi olup dinamik denge ve kas güçlerini etkileyebilir, bu da düşme riskinde artış ile sonuçlanabilir (2, 6, 7). Şiş eklem sayısı ile ilişkili veriler de çelişkili olup bizim calismamızda tek başına şiş eklem sayısı değerlendirilmemiştir. Biz şiş eklem sayısını DAS28, CDAI, SDAI, DAS28-CRP gibi diger hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz parametrelerin içinde kullandık. Bu aktivite belirteçlerinin hepsiyle düşme riski arasında anlamlı bir ilişki saptadık.

Tamamında olmasa da önceki calismaların büyük çoğunluğu artriti düşmeler için risk faktörü olarak tanımlamıştır (207, 239-241). Bir çok calismada, yine de, artritin altında yatan neden tanımlanamamıştır. Yaşlı kadınlardaki prospektif bir çalışma; osteorrit olan hastalarda düşme olasılığının olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (242). Düşme riski artışı kalça ağrısı olanlarda gözlenmiştir (243). Fonksiyonel kısıtlılığı olmayan kontrol grubu ile fonksiyonel kısıtlılık kanıtları olan RA hastalarını içeren prospektif bir calismada; fonksiyonel kısıtlılığı

olan RA hastalarında düşme riski kontrol grubuna göre iki kat fazla bulunmuştur (244). RA hastalarında düşmelerin oluşumunu içeren daların rölatif yokluğuna rağmen; düşmeler hastalarla önemli düzeyde ilişkilidir, bununla birlikte hastaların düşme korkusu da %50 olarak saptanmıştır (4).

Biz çalışmamızda birçok çalışmada komorbid hastalıklar ile düşme riski ilişkisini araştırdık. İstatistiksel olarak değerlendirdiğimiz parametreler ek hastalık varlığı, hipertansiyon, hipotansiyon, diyabet, inme, atriyal fibrilasyon, polinöropati, osteoporoz, eklem replasmanı, görme bozukluğu, yardımcı araç kullanımı, aktif sistematik tutulumdur. Bizim çalışmamızda bunlardan sadece hipotansiyon ve yürümeye yardımcı araç kullanımı ile düşme riski artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diyabet eşlik eden hastalarda ortalamanın %6 üzerinde tetra değerleri olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değeri 0.529). 100 hastanın 10 tanesinde diyabet olup bu durum diyabet hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir. Hayashibara ve arkadaşları; (5) da yaptıkları prospektif çalışmada RA hastalarında düşme ve diyabet ilişkisini incelemiştir. 80 kişilik hasta grubunda 5 tane diyabeti olan hasta mevcut olup bunların 4'ünde düşme gözlemlemişler ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (p değeri 0,36). Diyabet hastalarının komorbiditesi düşünüldüğünde bu sonuçlar çok çelişkili görünmektedir ve bu konuda daha geniş hasta popülasyonunu içeren çift kör randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bizim çalışmamız da bu yönüyle gelecek çalışmalara rehber olma niteliğindedir.

Osteoporoz için de benzer şekilde ortalamanın %7 üzerinde tetra değerleri olsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu durum osteoporoz ve düşme riskinde artış ile ilgili anlamlı sonuçlar olan bir çok çalışmadan tamamen farklıdır. Aslında; RA'nın periartiküler ve jeneralize osteoporozu yol açtığı oldukça iyi bilinmektedir (245, 246) RA hastalarında genel popülasyona göre kırık riski artmıştır. Normal popülasyona göre RA hastalarında rölatif risk kalça fraktürleri için 1.5'tan (247) 1.73'e (248) kadar, proksimal humerus fraktürleri için 1.48 ve el bileği fraktürleri için 1.39 (208) olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlara bakıldığında osteoporozun özellikle kırık riski açısından anlamlı sonuçları mevcut olup RA hastalarında düşme riskini etkileyen hastalık aktivitesi, HAQ-DI gibi başka faktörler

daha ön plandadır. 1 vaka kontrol çalışmasında geçmişte düşme öyküsü veren postmenapoz osteoporozu olan kadınlar ile RA'li kadın hastalar kıyaslanmış ve RA'li hastalarda daha fazla olarak saptanmıştır (%54 vs %44) (2). Hayashibara ve arkadaşları (5); 1 yılı kapsayan prospektif çalışmalarında hastaların femur kemik mineral dansitesindeki farklılıkları incelemişler ve düşme olan grupla olmayan grupları karşılaştırdıklarında kemik mineral dansiteleri açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda kemik mineral dansitesi bakılmasa da hastaların sorgulamasında kemik mineral dansitesi düşük olan hastalar osteoporoz olarak kabul edilmiştir. Bu 22 kişilik osteoporotik hasta grubunda tetrax ile düşme riski ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçta hasta grubumuzdaki osteoporozun genellikle çok ileri boyutta olmaması ve çoğunlukla fraktürlerin eşlik etmemesi rol alabilir. Gelecek çalışmalarda özellikle fraktür öyküsü olan osteoporotik RA hastaları alınarak anlamlı risk olup olmadığına bakılabilir.

BKİ ile düşme riski arasındaki ilişki istatistiksel olarak çalışmamızda incelenmiş olup tetrax değerlerinde pozitif yönlü bir artış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p değeri 0.081). Bizim çalışmamızda hasta grubun ortalama vücut kitle indeksi 28,52 iken sağlıklı grubun BKİ ortalaması 26,48 olarak saptandı. Sağlıklı grup ile hasta grub arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Görünürde hasta grubu daha obez gibi görünse de sağlıklı gruptaki kişi sayısının hasta grubun yarısı kadar olması da bununla ilişkili olabilir. Ancak BKİ'nin daha düşük olduğu (BKİ ortalaması: 22,6) Hayashibara ve arkadaşlarının çalışmasında (5) da BMI ile düşme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p değeri 0.89). Sonuç olarak genelde BKİ ile düşme riski ve düşmelerin anlamlı bir ilişkisi olmadığı fikrine ulaşılsa da BKİ'si hasta grubuna daha yakın sağlıklı kontrollerle çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çalışmaların çoğunda sağlıklı grup olmaması bu konudaki en büyük eksikliklerden biridir.

Hipertansiyon ve düşme ilişkisi günümüze dek birçok çalışmada yer almıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde araştırılmış olup minimal de olsa artış saptansa da tetrax yüzdelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış yoktur. Diğer çalışmaların çoğunda hipertansiyon genellikle antihipertansif ilaç kullanımı ile değerlendirilmiştir. Armstrong ve arkadaşlarının (3) retrospektif olarak düşme ve ilaç

kullanımlarını kaydettikleri çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde antihipertansif ilaç kullanımı ile düşme riski arasında ilişki saptanmamıştır. Hayashibara ve arkadaşlarının çalışması (5) ise prospektif olarak antihipertansif/diüretik tedavisi ile düşme riski ilişkisini araştırmış düşme olan grup ile düşme olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p:0,002). Ancak bu durum diüretiklerden de kaynaklanabilir. Çünkü Armstrong ve arkadaşları (3) antihipertansif ilaç kullanımı ile ilişki saptayamasa da diüretik kullanımı ile anlamlı bir ilişki saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise antihipertansif ilaçlar kaydedilmemiş olup çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri budur.

Geçmiş yıllarda düşme öyküsü kaydedilen RA hastalarında gelecek yıllarda düşme meydana gelme olasılığı 10 kat artmıştır. Ağrı en önemli tetikleyicidir. Bu duruma fiziksel fonksiyonda azalma ile sonuçlanan fiziksel aktivitede azalmanın neden olduğu fikri öne sürülmüştür (249, 250). Deformitelerde artış ve özellikle steroid vs ilaçların uzun süre kullanımına bağlı yan etkiler de bu durumda etkili olabilir. Bununla ilgili prospektif kohort çalışmaları yapılması gerekmektedir. Düşmeler sonrasında hastaların fiziksel aktiviteleri düzenlenmeli ve özellikle aktivitelerde azalmadan kaçınılmalıdır.

Brand ve arkadaşları; (2) sadece RA'yı değil birçok romatolojik hastalığı içeren retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında RA'daki retrospektif verilere göre son bir yıldaki düşme oranları %49 olarak oldukça yüksek düzeydedir. Hastaların %25,2'sinde ise son bir yılda iki veya daha fazla düşme deneyimi mevcuttur. Düşmelerin çoğunluğu da iyi bilinen yerlerde akşam veya karanlıktan sonra olmuştur. Düşme öyküsü olan hastaların %75'i beraberinde advers olay raporlamıştır. Bunların %15,8'i fraktür, %17,1'i mesleki aksaklıklar, %26,7'si hastane acil bölümüne giriş veya yatarak kabul, %5,3'ünde operasyon girişimi şeklindedir. %31'i ise düşmelerden sonra kalkamamıştır (2). Romatolojik hastalığı olanların yaşadıkları ve alıştıkları ortamda olmaları düşme riskini olumlu yönde etkilememiştir. Düşmeler ise beraberinde oldukça önemli sorunlar getirmiştir ve kişilerin sadece o anda değil ilerdeki hayatlarında da mesleki problemlere neden olmuştur.

Düşmeler gibi düşme korkusu da diğer romatolojik hastalıklarda yüksek oranda bulunmuştur. Diğer romatolojik hastalıkları da kapsayan bir çalışmada hasta popülasyonunun yarıdan fazlasında düşme korkusu tanımlanmıştır. Bunların da %16,8'inde korku düzeyi orta veya ciddi düzeydedir. Son 12 ayda düşme deneyimi olmayan on kişinin birinde de orta veya ciddi düzeyde düşme korkusu raporlanmıştır. Bu bulgular; genel popülasyonda ve düşme öyküsü olan kişilerde düşme korkusuyla ilgili geçmişteki literatür sonuçları ile uyumludur (2). Tüm bu veriler romatolojik patolojilerde düşmelerin önemini bize daha iyi göstermiştir. Yapılabilecek en önemli şey en önce bu konunun önemini kavramak ve farkındalık düzeyini arttırmaktır. Bizim çalışmamız ve bu konudaki benzer çalışmalar bu konuda yol göstericidir. Hastaların bilinçlendirilmesi ve kas iskelet sistemi problemlerinin ilerlemeden, kalıcı hal almadan önlenmesi temeldir. RA'nın SLE ve vaskülitik hastalıkların birçoğundan en önemli farkı dejeneratif kas iskelet sistemi problemlerine yol açmasıdır. Bu da düşme riski artışında rol oynayabilir. Ancak SLE'de de düşme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcut olup bu durum sadece dejenerasyonla ilgili değildir.

RA'da olduğu gibi diğer kas iskelet sistemi hastalıklarında da düşme korkusunu etkileyen faktörler araştırılmıştır (6). RA hastası olan 128 erişkini içeren bir çalışmada da düşme korkusu; komorbit durumlar, daha yoğun ağrı ve uzun yürüyüş zamanı ile ilişkilendirilmiştir (2).

Romatolojik bozukluğu olan hastalarda düşme fatofizyolojisi çok az anlaşılmıştır. Leveille ve arkadaşları; romatolojik hastalıklardan bağımsız olarak yaygın kas iskelet sistemi ağrılarını düşmeler için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Onlar kas iskelet sistemi riskinin multifaktöryel olduğunu; kas zayıflığı, denge ve yürüyüş anormallikleri, kronik ağrı kaynaklı kas refleks inhibisyonu ile dikkat azlığı ve kendine güven kaybı gibi ağrıdan kaynaklı psikolojik sekeller içerdiğini öne sürmüştür (235). Birçok çalışma artrit farklı formları ile düşme riski ve denge performansı arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Sonuçta kas gücünde, diz propriosepsiyonunda, ayakta durma dengesinde zayıflık olduğunu belgelemiştir (251-253).

Yüksek düşme riski ile birlikte fraktürler morbiditeyi ve hastaneye giriş gibi sağlık hizmeti kullanımını da etkiler. Bu konuda Brand ve arkadaşları (2) tüm romatolojik patolojileri kapsayan bir inceleme yapmıştır. Fraktür oranı olarak % 15,8 bulmuşlardır ve bu rakam RA hastaları için bulunan % 17,8 oranı ile benzerdir (4).

RA hastalarındaki yüksek fraktür oranı; normal yaşla eşleştirilmiş popülasyonla karşılaştırıldığında azalmış kemik mineral dansitesine bağlanmıştır (254-256). Düşme öyküsü olan osteoartrit hastalarının, normal kemik dansitesi etkisi ile fraktürlerden korunabileceği varsayılmıştır. Yine de 65 yaş ve üzerinde ortalama 7.4 yıl takip edilen kadınların olduğu geniş bir kohort çalışmasında; osteoartriti olmayan deneklerle karşılaştırıldığında BMD artmış olsa da koruyucu etki tanımlanmamıştır (257).

Romatolojik hastalıklardaki yüksek düşme insidansı, kas iskelet sistemi problemlerinin düşmeler üzerinde risk faktörü olarak tanımlanmasını desteklemiştir (2) Spesifik romatolojik durumların düşme ile ilişkisi konusunda veriler oldukça kısıtlıdır. RA'nın dahil edilmediği alt ekstremitte artritleri ile ilgili bir çalışmada geçmiş yılda %48.4 düşme raporlanmıştır (251). Bu da bize RA dışındaki romatolojik durumlarda da düşme riskinde belirgin artış olduğunu göstermiştir. Alt ekstremitte semptomları düşmelerle ilişkili iken üst ekstremitte semptomlarında aynı ilişki söz konusu değildir (2).

Osteoartrit de düşme riski en çok araştırılan hastalıklardan biridir. 65 yaş ve üzerindeki kadınların geniş prospektif bir çalışmasında, self-reported osteoartrit; takiplerin birinci yılında tekrarlayan düşmelerde %40-50 artmış riskle ilişkilendirilmiştir. Bu kişilerde kalça ağrısı vardır. Buna rağmen radyografik kalça osteoartriti düşme riskinde %40 azalma ile ilişkilendirilmiştir. Bu çelişkili sonucun nedeni belirsizdir, ancak; self-reported osteoartrit ve radyografik osteoartrit tanısı arasında zayıf bir uyum vardır, self-reported osteoartritin kısıtlayıcı özelliği başkaları tarafından belirlenmesidir (258).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada da; primer diz osteoartriti olan hastalarda düşme riski sağlıklı katılımcılara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu hasta

grubunda on gün boyunca yapılan proprioseptif egzersizlerle VAS skoru, Lequesne skoru ve düşme riski skorlarında anlamlı derecede azalma saptamışlardır (259). Bu çalışma verilerine bakarak proprioseptif egzersizleri romatolojik hastalıklarda da benzer şekilde uygulayabilir ve hastalarda faydalı sonuçlar sağlayabiliriz.

Kesitsel ve prospektif çalışmalarda RA hastalarının non-RA kontrol grupları ile karşılaştırıldığında daha düşük kemik kitlesine sahip olabileceğini öne sürmektedir. Bunla ilişkili olarak kırık riski de artmaktadır (260-262). Bizim verilerimizin ışığında RA hastalarında düşme riskinde göreceli olarak artış olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubunda fraktürleri engellemek için alınabilecek önlemler sadece kemik kaybını önlemede gerekli medikal tedaviler değil düşmeleri önlemek için gerekli önlemleri de kapsar.

Düşmeyi önlemek için müdahaleler daha çok, en az bir kez düşme öyküsü olan ve aylık düşme öyküsü olan yaşlı kişilerin oranlarını azaltmaya yöneliktir. Sistemik derleme ve metaanaliz çalışmalarındaki müdahalelere göre; multifaktöriyel düşme riski değerlendirme ve yönetim programlarının daha efektif bir komponenti vardır (263). Buna rağmen; yaşlı kadınlarda düşmeleri azaltmak için kullanılan bu müdahalelere RA hastalarında başvurulup başvurulamayacağı konusu net değildir. RA hastaları için potansiyel müdahaleler; hastalık aktivitesinin kontrolü, egzersiz tedavisi ve rehabilitasyon, denge antrenmanları olarak söylenebilir. Eklem bozuklukları nedeniyle vücut dengesi azalması düşme riskinde artışla ilişkilendirilebilir. RA başlangıcından itibaren hastalık aktivitesinin kontrolü düşme riskini azaltmak ve kırık oluşumunu önlemek için gereklidir. Medikasyon alanında gelişmeleri içeren son yeni çıkmış öneriler RA tedavisini dramatik olarak değiştirmiştir ve erken evrelerde hastalık aktivitesini önemli düzeyde azaltmak mümkün olmuştur. Hastalık aktivitesinin hemen hemen tüm çalışmalarda en önemli faktör olduğu düşünüldüğünde bu tedavilerin düşme riskleri ve fraktürleri de azaltabileceği konusu umut edilebilir.

Denge ve alt ekstremitte kas gücünde zayıflık; geçmiş RA çalışmalarında görüldüğü gibi artmış düşme riski ile anlamlı düzeyde ilişkilendirilmiştir (3, 5, 6). Araştırma temelli düşme önleme programlarından uyarlanan spesifik egzersizler; RA

hastası olan erişkinlerde denge ve kas gücünün gelişmesinde kullanılabilir, düşme riskini azaltabilir (264). Egzersizlerin RA'lı erişkinlerde halsizliği azalttığı gösterilmiştir; artı olarak depresyon ve uyku problemlerini de azaltabilir (265).

Bizim çalışmamızda ve son 12 aydaki düşme sayısını sorgulayan birçok çalışmada kişilerin düşme öykülerini unutmaları nedeniyle düşme oranı daha düşük olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda %23 olarak saptanan bu oran Stanmore ve arkadaşları (232)'nin çalışmasında %43.4 olarak saptanmıştır. Bu farklılık Stanmore ve arkadaşlarının katılımcı sayısının 559 gibi oldukça fazla olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca onların prospektif çalışmasının bir yıllık takiplerinde geçmişte düşme öyküsü olanların düşme olasılığının arttığı ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlanmıştır. Düşme öyküsü olanlarda sonraki bir yıllık takipte düşme yaşayanlar %53,4 iken düşme öyküsü olmayanlarda bu oran sadece %23,4 olarak bulunmuştur (232). Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olup takiplerde düşme öyküsü olanların gelecekte düşme riskinin artıp artmadığını belirleme konusunda yeterli değildir. Bu konuda daha yüksek katılımcı sayıları ile hasta takipleri ve prospektif çalışmalar gerekmektedir. Stanmore ve arkadaşlarının çalışması bize bu konuda yol gösterici olup geçmişteki düşme öyküsünün önemini göstermiştir (232).

Bizim çalışmamızın gücü düşme riski ölçümü ve hastalık aktivite skorlarının aynı anda belirlenmesi, düşük yıpranma oranı, düşme risk faktörleri hakkında veri toplamada kullanılan ölçüm araçlarının onaylanmış araçlar olmasıdır. Hastanemiz romatoloji polikliniği ve fizik tedavi servisinden temsili hasta örnekleri toplanmıştır. Yine de üçüncü basamak bir hastane olması nedeniyle bu çalışmadaki hastaların birinci ve ikinci basamaktaki hastalara göre genellikle daha orta düzeyde, ciddi veya progressif hastalığı olan hastalar olması mümkündür. Çalışmamızdaki sonuçlara başvurup diğer çalışmalara uyarlanırken bu konuya biraz dikkat edilmelidir. Ancak yine de tetraX cihazı ile ölçümlerin çok yüksek hastalık aktivitesi olanlarda düşmelere sebep olabilmesi nedeniyle bu grup hastaların bazıları dahil edilememiştir. Ayrıca çok yüksek hastalık aktivitesi olanlarda ağrı ile ilişkili olarak mobilite kısıtlılığı da mevcuttur.

Bizim çalışmamızda alt ekstremitte eklemleri çok fazla kullanılmamıştır. Çalışmamızda kullanılan aktivite belirteçleri olan DAS28, CDAI ve SDAI daha çok üst ekstremitte değerlendirilmektedir. Alt ekstremitte ve ayak eklemlerinde şiş ve ağrılı eklemlerin düşme riskine olan katkısının da dahil edilmesi kullanışlı olabilecektir. Bu, ayak ağrılarının yaşlı kişilerde düşmelerde risk faktörü olan çalışmaları da düşündüğümüzde özellikle önemli olabilir (266, 267). Ek olarak HAQ-DI ve FES ile ilgili verileri, katılımcıların kendileri raporladığı için bu durum bazı hatalara sebep olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi düşme korkusunu etkileyen faktörleri incelememiş olmasıdır. Düşme korkusu da yaş, cinsiyet, komorbid durumlar, hastalık aktivitesi, sağlık değerlendirme anketi, uzun yürüyüşler, ilaç kullanımları gibi birçok faktörle ilişkili olabilir. Bunu değerlendirmek için yeni çalışmalar yapılmalıdır. Tinetti ve meslektaşları (268) devamlı düşme etkinlik skalasının kullanımını önermektedir. Bu skala; düşme olmadan çeşitli aktivite performanslarındaki uyumu değerlendirir. Bu ölçüm zaman içerisinde değişikliklerde ve düşmelerin fonksiyonel olarak psikolojik etkilerinin derecesini yakalamada daha sensitif olabilir. Bizim kullandığımız düşme etkinlik ölçeği ise daha çok fiziksel fonksiyon ölçümü ile ilişkilidir.

Düşme öyküsünü değerlendirmede son 12 ay yeterli olmayabilir ve hastaların şu andaki verilerini prospektif olarak gelecekteki takipleri ile karşılaştırmak gerekir. Bizim çalışmamızda hastalar prospektif olarak değerlendirilmemiştir. Aslında tam olarak retrospektif de olmayıp hastaların başvuru anında aktivite skorları ve düşme risk ölçümleri yapılmıştır, risk değerlendirmeleri de çoğunlukla başvuru anına aittir. Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık da kesitsel çalışma olmasıdır. Bundan dolayı davranış değişikliklerini değerlendirme, nedenselliğe bağlama, risk faktörlerinin önde olduğuna karar verme veya düşme korkusu ya da aktivite kısıtlılığının sonuçlarını değerlendirmede yetersizdir. Prospektif çalışmalar; aktivitelerdeki modifikasyon, fiziksel fonksiyon, düşme korkusu, düşme ilişkileri ve nedensel yolların gelecekteki keşfine olanak sağlar.

Ek hastalıkları, kullandığı yardımcı araçlar ve eklem replasman öyküleri de retrospektif veriler olup şu anki düşme riski ile ilişkilerine bakılmıştır. Hastaların eklem replasmanı oldukları anda veya ek hastalıkları kontrol altında değilken düşme riski değerlendirmelerini ayrıca yapmak gerekir. Örneğin osteoporoz ve diyabet hastalığının aktif dönemlerinde düşme riskleri tekrar değerlendirilmelidir. Çalışmamızda bu iki hastalıkta düşme riski artışı mevcut olup anlamlı bulunmamıştır. Bu hastalıklar aktif oldukları dönemde doktorlar ve diğer sağlık çalışanlarının düşmeler konusunda farkındalığı arttırılarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda hasta sayısı birçok çalışmadan fazla olsa da toplumdaki RA görülme oranına bakıldığında azdır. Daha fazla hasta grubu içeren çalışmaların gelecekte yapılması gerekmektedir.

Biz çalışmamızda daha çok üst ekstremitedeki ağrılı ve şiş eklem sayılarını değerlendiren DAS28, CDAI ve CDAI gibi aktivite değerlendiren formları kullandık. Ancak düşmelerde birçok çalışmada alt ekstremitte ağrılı ve şiş eklem sayıları ayrıca değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda özellikle alt ekstremitte değerlendirmeleri ile düşme riski arasında ilişki olup olmadığıyla ilgili bir veri yoktur. Stanmore ve arkadaşları (232) şiş ve ağrılı alt ekstremitte eklemleri (kalça, diz veya ayak bileği) ile düşme oranları arasında ilişki saptamıştır. Hastalara multidisipliner tedavi yaklaşımları ile şiş ve ağrılı alt ekstremitte eklem sayısı da azalabilir.

Ağrılı ve şiş eklem sayısını azaltmak için RA tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar DMARDs, steroidler ve biyolojik ajanlardır. Stanmore ve arkadaşları (232); steroid kullanımı ile düşme riski artışı arasında ilişki bulmuşlardır. Ancak bizim çalışmamızda ilaç kullanımı ile düşme riski arasındaki ilişkinin araştırılmamış olması önemli bir eksikliktir. Yine de diğer çalışmalardaki verilere bakarak özellikle steroid kullanımı konusunda uzun dönem etkilerinden dolayı dikkatli olmalıyız.

Düşme riski ile güçlü korelasyon gösteren çalışmamızdaki parametreler hızlı olarak elde edilebilir ve geniş kapsamlı araştırmaya ihtiyaç duyulmaz. Bu da klinik uygulamayı kolaylaştırır ve hızlı terapötik girişimlere izin verir. Bizim görüşümüz; düşme riski ve ciddi sonuçları hala RA hastalarında küçümsenemeyecek problemler

olmaya devam etmektedir. Ağrının olduğu zamanlar ve hastalık aktivitesinin arttığı dönemlerde; hastalar fizyoterapistler ve mesleki terapistlerden düşmeleri önlemek için ek destek görmelidir. Ayrıca gelecek çalışmalarda radyografik değişikliklerin düşme riski üzerindeki etkileri değerlendirilebilir.

Her şeye rağmen prospektif çalışmalarda ve bizim çalışmamızda önceki yıllarda neden düşme yaşadıkları belirsizliğini sürdürmektedir. Bundan dolayı aslında neden-sonuç ilişkileri spekülasyon olarak kalmaya devam etmektedir. Yine de bizim çalışmamız bu konuda oldukça önemli ilişkiler saptamıştır. Daha geniş hasta grubu ve kontrol gruplarını içeren çalışmalar yapılmalıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

RA hastalarında düşme riski sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptanmıştır.

Sağlık çalışanlarının geçmiş yıllarda düşme öyküleri olup olmadığını sorgulaması ile düşme riskini belirli düzeyde tanımlayabiliriz. Bizim çalışmamızda hastaların %23'ünde son bir yılda düşme öyküsü saptanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda yer alanların %54'ünde düşme korkusu saptanmıştır.

DAS28, CDAI ve SDAI ile değerlendirilen yüksek hastalık aktivitesi ve yüksek HAQ-DI skorları düşme riskinde artışa neden olmuştur.

Yüksek hastalık aktivitesi RA hastalarında düşme riskinde artışla ilişkili olduğu için hastalık aktivitesinin olabilecek en erken zamanda kontrolü önemlidir. Bunun için gerekli medikal tedavi, davranışsal tedaviler ve fizik tedavi uygulamaları yapılmalıdır. Böylece düşme riskini azaltmak, hatta sonucunda oluşabilecek fraktürleri engellemek mümkün olabilecektir.

Çalışmamızda düşme riskini etkileyen ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan diğer faktörler ise hipotansiyon, yürümeye yardımcı ilaç kullanımı ve düşme etkinlik ölçeği sonuçlarıdır.

Aksini söyleyen çalışmalar olsa da yaş artışı düşme riskinde bağımsız bir risk faktörüdür.

Bizim sonuçlarımız gelecek çalışmalar gerektiğini öne sürmektedir. Hastaların başvurularında kimi zamanlar tedavi gidişatı, hastalık aktivitesindeki değişikliklerin belirlendiği bir çalışma dizaynı; hastalık aktivitesi ve düşme riski arasındaki ilişki ile bu risklerin altında yatan mekanizmalar konusunda daha detaylı veri sağlayabilir.

RA hastaları için özellikle dūŖme öyküsü olanlarda dūŖme önleme programlarının geliştirilmesine ihtiyaç vardır. KiŖilerin mobilite ve bağımsızlık düzeyleri geliştirilmelidir.

Gelecek çalıŖmalarda prospektif olarak daha seçilmiş klinik parametre ve daha geniş hasta sayısı kullanılarak bizim çalıŖmamızın sonuçlarının doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca alt ekstremite kaslarını güçlendirme ve denge egzersizleri birleŖtirilerek dūŖme önleme programları düşünölmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2002;16(5):707-22.
2. Brand C, Aw J, Lowe A, Morton C. Prevalence, outcome and risk for falling in 155 ambulatory patients with rheumatic disease. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2005;8(2):99-105.
3. Armstrong C, Swarbrick CM, Pye SR, O'Neill TW. Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(11):1602-4.
4. Fessel KD, Nevitt MC. Correlates of fear of falling and activity limitation among persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;10(4):222-8.
5. Hayashibara M, Hagino H, Katagiri H, Okano T, Okada J, Teshima R. Incidence and risk factors of falling in ambulatory patients with rheumatoid arthritis: a prospective 1-year study. *Osteoporosis international*. 2010;21(11):1825-33.
6. Jamison M, Neuberger GB, Miller PA. Correlates of falls and fear of falling among adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2003;49(5):673-80.
7. Kaz HK, Johnson D, Kerry S, Chinappen U, Tweed K, Patel S. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004;43(10):1267-71.
8. Oswald AE, Pye SR, O'Neill TW, Bunn D, Gaffney K, Marshall T, et al. Prevalence and associated factors for falls in women with established inflammatory polyarthritis. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(4):690-4.
9. Smulders E, Schreven C, Weerdesteyn V, van Den Hoogen F, Laan R, Van Lankveld W. Fall incidence and fall risk factors in people with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(11):1795-6.
10. Boyer G, Lanier A, Templin D. Prevalence rates of spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis, and other rheumatic disorders in an Alaskan Inupiat Eskimo population. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(4):678-83.
11. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiologic reviews*. 1981;3(1):27-44.
12. Spector TD, Hart DJ, Powell RJ. Prevalence of rheumatoid arthritis and rheumatoid factor in women: evidence for a secular decline. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(4):254-7.
13. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: Results from the Iowa Women's Health Study. *The American journal of medicine*. 2002;112(6):465-71.
14. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *New England journal of medicine*. 1978;298(16):869-71.
15. Silman AJ. Epidemiology and genetics in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;4(suppl 3):265-72.
16. Gümüşdiş G. Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit In: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, editors. *Klinik Romatoloji El Kitabı*. İzmir: Güven Matbaası; 2003. p. 209-27.
17. Yavuz K. Romatoid Artritin eklem bulguları. In: Hamuryudan V, editor. *Romatoid Artrit*. Ankara: MD Yayıncılık; 2002. p. sf: 16-9.
18. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis: prognostic indices. *Jama*. 1962;181(8):663-7.

19. Klippel JH, Stone JH, White PH. Primer on the rheumatic diseases. Rheumatoid arthritis clinical and laboratory manifestations: Springer Science & Business Media; 2008. p. 114-21.
20. Harris ED, Ruddy JS, Sledge CB. Kelley's textbook of rheumatology. 6. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2001.
21. Özbek S. Romatoid Artrit Laboratuvar Bulguları. Hamuryudan V, editor. Ankara: MD Yayıncılık; 2002.
22. Huusko T, Korpela M, Karppi P, Avikainen V, Kautiainen H, Sulkava R. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(5):521-2.
23. Venables P, Maini R. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. *UpToDate*2012. 2006.
24. Ruparelia PB, Shah DS, Ruparelia K, Sutaria SP, Pathak D. Bilateral TMJ involvement in rheumatoid arthritis. *Case reports in dentistry*. 2014;2014.
25. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9664):659-72.
26. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
27. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis—early diagnosis and disease management. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(27-28):477-84.
28. Brosseau L, Rahman P, Poitras S, Toupin-April K, Paterson G, Smith C, et al. A systematic critical appraisal of non-pharmacological management of rheumatoid arthritis with appraisal of guidelines for research and evaluation II. *PloS one*. 2014;9(5):e95369.
29. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(3):625-31.
30. Akkoç N. Türkiye'de romatizmal hastalıkların epidemiyolojisi ve diğer ülkelerle karşılaştırılması. *RAED Dergisi*. 2010;2(2):1-8.
31. Akar S, Birlik M, Gurler O, Sari I, Onen F, Manisali M, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22:416-20.
32. Symmons D, Jones M, Scott D, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(6):1072-7.
33. Lipsky PE. Romatoid Artrit. İç Hastalıklarının Prensipleri Türkçe2000. p. 1928-37.
34. Nepom G, Nepom B. Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. *Rheumatology İkinci baskı Klippel JH, Dieppe PS (eds) Mosby, London*. 1998;S:5.7.1-12.
35. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1987;30(11):1205-13.
36. Mevorach D, Paget S. Rheumatoid Arthritis. In: Paget S, Gibofsky A, Beary J, editors. *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Fourth ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 192-222.
37. Inotai A, Rojkovich B, Fülöp A, Jászay E, Ágh T, Mészáros Á. Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 2012;32(4):963-9.

38. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid artrit etiyopatogenezi, klinik ve laboratuvar bulguları. In: Göksoy T, editor. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul: Yuce reklam/yayım/dağıtım a. ş. ; 2002. p. 422-31,36-49.
39. Bax M, van Heemst J, Huizinga TW, Toes RE. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Immunogenetics*. 2011;63(8):459-66.
40. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis research & therapy*. 2006;8:204.
41. Waldburger J, Firestein G. Epidemiology, pathology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Klippel JH, Stone JH, White PH, editors. *Primer on the rheumatic diseases*: Springer Science & Business Media; 2008. p. 122-33.
42. Harrison B, Silman A, Barrett E, Symmons D. Low frequency of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1998;57(6):375-7.
43. Jorgensen C, Picot M, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(2):94-8.
44. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis research & therapy*. 2009;11(5):252.
45. Ergin S. Romatoid Artrit. In: Beyazova M, Kutsal Y, editors. *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2011. p. 2199-20.
46. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(1):1-5.
47. Ergin S. Romatoid artrit ve Sjögren sendromu. In: Beyazova M, Kutsal Y, editors. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi Ltd. Sti; 2000. p. 1549-76.
48. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006;2(8):425-33.
49. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(1):30-7.
50. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(3):279-83.
51. Heliövaara M, Aho K, Aromaa A, Knekt P, Reunanen A. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(11):1830-5.
52. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(9):835-41.
53. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(4):1.
54. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Current opinion in immunology*. 2006;18(6):650-5.
55. Humby F, Bombardieri M, Manzo A, Kelly S, Blades MC, Kirkham B, et al. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med*. 2009;6(1):e1.
56. McInnes IB, O'Dell JR. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(11):1898-906.

57. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16(3):246-53.
58. Schellekens GA, Visser H, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(1):155-63.
59. van der Helm-van AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(5):949-58.
60. Rönnelid J, Wick MC, Lampa J, Lindblad S, Nordmark B, Klareskog L, et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(12):1744-9.
61. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(9):1085-9.
62. Sturrock RD. Update on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *International Congress Series: Elsevier*; 2006. p. 1-8.
63. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(10):2741-9.
64. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, Van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(2):380-6.
65. Wordsworth P, Pile K. Rheumatoid Arthritis. Etiology. In: Klippel J, Dieppe P, editors. *Rheumatology*, Mosby-Year Book Europe Limited. section 3.1994. p. 8.1-8.10.
66. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilite sınıflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. *The Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;51(2):44-50.
67. Albani S, Carson D. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD*. 1997(13):979-93.
68. FRESKO İ. Romatoid Artrit Etiyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2006;2(25):7-11.
69. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etiyopatogenez. *Hamuryudan 5th edition Romatoid artrit, MD yayıncılık*. 2002:8-15.
70. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *The Journal of Rheumatology*. 2002;65:39-43.
71. Martin L. Rheumatoid arthritis: symptoms, diagnosis, and management. *Nursing times*. 2004;100(24):40-4.
72. Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H, et al. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(9):1317-22.
73. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Basic Pathology*. Sixth ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 81-131.
74. Toh M-L, Miossec P. The role of T cells in rheumatoid arthritis: new subsets and new targets. *Current opinion in rheumatology*. 2007;19(3):284-8.
75. Veale DJ, Fearon U. Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2006;20(5):941-7.
76. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis research*. 2002;4 Suppl 3:S81-90.

77. van den Berg WB, van Lent PL, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI. Amplifying elements of arthritis and joint destruction. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(suppl 3):iii45-iii8.
78. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*. 1998;27:S18-S24.
79. Emery P, Suarez-Almazor ME. Rheumatoid arthritis. *American family physician*. 2003;68(9):1821-3.
80. Vogt T. [Rheumatoid arthritis--clinical picture and important differential diagnoses]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2005;62(5):265-8.
81. Kelley W, Harris E, Ruddy S, Sledge C. Text book of rheumatology. Fifth ed. United States of America: WB Saunders Company; 1997. 851-951 p.
82. O'Dell JR. Romatoid Artrit. In: Goldman L, Ausiello DA, editors. *Cecil Textbook of Medicine: Elsevier and Saunders*; 2011. p. 341-7.
83. Dilşen N. Romatoid Artrit. In: Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzençin F, Kaysı A, Ökten A, editors. *İç Hastalıkları 2007*. p. 581-7:2709-24.
84. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, editors. *İç Hastalıkları 2012*. p. 419-3:2497-505.
85. Dilşen N. Romatoid artrit. In: Karaaslan Y, editor. *Klinik Romatoloji*. Ankara: Medikomat Basımevi; 1996. p. 86-112.
86. Padyukov L, Hytönen A-M, Smolnikova M, Hahn-Zoric M, Nilsson N, Hanson L-A, et al. Polymorphism in promoter region of IL10 gene is associated with rheumatoid arthritis in women. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(3):422-5.
87. Brasinger R. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg M, Smolen J, Silman A, Weinblatt M, Weisman M, editors. *Rheumatology*. 1. Mosby 2008. p. 763-71.
88. Gordon D, Hastings D. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. *Rheumatology*. Third ed. Spain: Mosby; 2003. p. 765-80.
89. Hochberg MC, vd. *Rheumatology*. Arasil T, vd, editors: Medikal yayıncılık; 2011. 801-8 p.
90. Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon: Güneş tıp kitabevleri; 2011. 2199-220 p.
91. Harris E. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Kelley W, Harris E, Ruddy S, Sledge C, editors. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 833-73.
92. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2005;31(1):19-27, vii.
93. Şenel K, Baykal T. Romatoid artrit klinik özellikleri. In: Ataman Ş, Yalçın P, editors. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi; 2012. p. 469-81.
94. Atsü SS, Ayhan-Ardic F. Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: a review. *Rheumatology international*. 2006;26(9):781-7.
95. Çetin GY. Romatoid Artrit Klinik Bulguları ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*. 2012;5(2):15-20.
96. Turesson C, O'fallon W, Crowson C, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(8):722-7.
97. Turesson C, Matteson E. Romatoid artrit eklem-dışı özellikleri ve sistemik tutulum. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, editors. *Romatoloji*. Fourth ed. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011. p. 773-84.
98. Turesson C, Jacobsson L, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-

- articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(1):59-64.
99. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica*. 2010;5(4):286-91.
 100. DeHoratius RJ, Abruzzo JL, Williams RC. Immunofluorescent and immunologic studies of rheumatoid lung. *Archives of internal medicine*. 1972;129(3):441-6.
 101. Sahn S. Pathogenesis of pleural effusions and pleural lesions. *Lung biology in health and disease*. 1990;45:27-45.
 102. Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. *Critical care clinics*. 2002;18(4):841-54, ix.
 103. Imeryüz N, Yazici H, Kocak H, Erk M, Özder A, Karcier S, et al. Pericardial and pulmonary involvement in rheumatoid arthritis in Turkey. *Clinical rheumatology*. 1994;13(2):239-43.
 104. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine*. 1990;69(2):81-91.
 105. Firestein G, Budd R, Harris JE, McInnes I, Ruddy S, JS S. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2. 8 ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2009. p. 1035-87.
 106. Baynes RD, Bothwell TH, Bezwoda WR, Gear AJ, Atkinson P. Hematologic and iron-related measurements in rheumatoid arthritis. *American journal of clinical pathology*. 1987;87(2):196-200.
 107. Voulgari P, Kolios G, Papadopoulos G, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos A. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*. 1999;92(2):153-60.
 108. Harris E. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Harris E, Budd R, Genovese M, Firestein G, Sargent J, Sledge C, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. seventh ed: Elsevier; 2005. p. 1043-76.
 109. Farr M, Scott D, Constable T, Hawker R, Hawkins C, Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):545-9.
 110. PANUSH RS, FRANCO AE, SCHUR PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Annals of internal medicine*. 1971;75(2):199-203.
 111. Schur P, Matteson EL, Turesson C, Maini RN, Romain PL. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *UpToDate*; 2012.
 112. Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(1):1.
 113. Sibley J, Haga M, Visram D, Mitchell D. The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. *The Journal of rheumatology*. 1991;18(8):1163-7.
 114. Harris E, Ruddy JS. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Harris E, Ruddy JS, Sledge CB, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 6. ed. Pennsylvania: W.B.Saunders; 2001. p. 967-1000.
 115. Matteson E. Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. *Rheumatology*. Third ed. Spain: Mosby; 2003. p. 781-92.
 116. Bacon P. Extra-Articular Rheumatoid Arthritis. In: McCarty D, Koopman WJ, editors. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 811-40.
 117. Anderson R. Rheumatoid Arthritis, Clinical Features and Laboratory. In: Schumacher R, editor. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Atlanta: Arthritis Foundation; 1993. p. 90-5.
 118. Bacon P, Moots R. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Kopman W, editor. *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed. Pennsylvania: Williams and Wilkins; 1997. p. 1071-88.

119. O'dell J, İmboden J, Miller L. Romatoid Artrit In: İmboden J, Hellmann D, Stone J, editors. Romatoloji Tanı Ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi 2014. p. 139-55.
120. Van der Heijde D, Van Leeuwen M, Van Riel P, Van de Putte L. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). The Journal of rheumatology. 1995;22(9):1792-6.
121. Wolfe F, Zwiilich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1998;41(6):1072-82.
122. Sokka T, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. The Journal of rheumatology. 1999;26(8):1681-5.
123. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2005;19(1):137-46.
124. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2000;43(12):2751-61.
125. Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder?: Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(9):2616-24.
126. Curkovic B, Babic-Naglic D, Durrigl T, Ivanisevic G. The prognosis of rheumatoid arthritis. Reumatizam. 1996;43(1):10-5.
127. 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 & Rheumatism. 1988;31(3):315-24.
128. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis research. 2002;4 Suppl 3:S265-72.
129. Gür A, Oktayoğlu P. Romatoid artrit laboratuvar bulguları. In: Ataman Ş YP, editor. Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi; 2012. p. 499-505.
130. Siemons L, ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA, van de Laar MA. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. BMC musculoskeletal disorders. 2014;15(1):368.
131. Schur P, Shmerling R. Laboratory tests in rheumatic disorders. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. Third ed. Mosby2003. p. 199-213.
132. Hobbs K. Laboratory evaluation. Rheumatology Secrets. Ed by Starling G West. Hanley-Belfus Inc., Philadelphia; 2003. p. 52.
133. Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. Southern medical journal. 2005;98(7):704-12.
134. Baum J, Zwiilich S, Ziff M. Laboratory Findings in Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty D, Koopman W, editors. Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 841-60.
135. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. South Med J. 2005;98(2):185-91.
136. Ertenli İ. Prospect Tıp Dergisi, Güneş Kitabevi Ltd Şti. 2003;5:3.
137. John DI, Larry WM. Romatoid artrit. 1. ed. İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Sti; 2003.
138. 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. Annals of internal medicine. 2007;146(11):797-808.

139. Learch T. Romatoid artrit in görüntüleme yöntemleri. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, editors. Romatoloji. 4. ed. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011. p. 793-800.
140. Tıkız C. Romatoid artritte görüntüleme. In: Ataman Ş, Yalçın P, editors. Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi; 2012. p. 507-29.
141. Farrant J, O'Connor P, Grainger A. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Skeletal radiology. 2007;36(4):269-79.
142. Resnick D. Rheumatoid arthritis. In: Resnick D, Kransdorf M, editors. Bone and joint imaging. 3 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005. p. 226-66.
143. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. Journal of the American Medical Association. 1949;140(8):659-62.
144. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1992;35(5):498-502.
145. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. The Journal of rheumatology Supplement. 1996;44:23-30.
146. Pepys M. Rheumatoid arthritis: the role of acute-phase proteins. Rheumatology. 1993;32(suppl 3):1-2.
147. Emery P, Luqmani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. Rheumatology. 1993;32(suppl 3):3-8.
148. Kellgren J, Lawrence J. Radiological assessment of rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases. 1957;16(4):485-93.
149. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol Diagn (Stockh). 1977;18(4):481-91.
150. Sharp JT, Koopman WJ. Radiologic assessment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1989;32(2):221-9.
151. Van der Heijde D, van't Hof MA, Van Riel P, Theunisse L, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. Annals of the rheumatic diseases. 1990;49(11):916-20.
152. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis & Rheumatism. 1993;36(6):729-40.
153. OMERACT, Conference on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Proceedings. Maastricht, The Netherlands, April 29-May 3, 1992. J Rheumatol. 1993;20(3):527-91.
154. Hazes J. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Management of extra-articular disease and complications. In: Hochberg M, Smolen J, Silman A, Weinblatt M, Weisman M, editors. Rheumatology. 1. Mosby2008. p. 897-914.
155. Scott DL, Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2007;21(5):943-67.
156. Yood RA. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. Arthritis and rheumatism. 2002;328-46.
157. Ardiçoğlu Ö. Romatoid artrit tedavisi. In: Ataman Ş, Yalçın P, editors. Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi; 2012. p. 531-8.
158. ONAT AM. Romatoid Artrit Tedavisinin Genel Prensipleri. Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics. 2012;5(2):73-8.
159. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic

- and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017.
160. Furst D, Hilson J. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Koopman W, editor. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams; 2001. p. 665-716.
 161. Aydın G. Romatolojide glukokortikoidler. In: Ataman Ş, Yalçın P, editors. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi; 2012. p. 299-320.
 162. Kayaalp S. Kortikosteroidler, kortikostreoid antagonistleri ve ACTH. In: Kayaalp S, editor. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2005. p. 1079-107.
 163. Ersoy Y. Metotreksat ve Diğer Sitotoksik İlaçlar. In: Göksoy T, editor. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. 1. ed. İstanbul: Yüce yayim; 2002. p. 907-26.
 164. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, Van De Laar MA, Denderen CJV, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(7):1515-24.
 165. Weinblatt ME. Methotrexate. In: William N, vd, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Fourth ed. United States of America: W. B. Saunders Company; 1993. p. 967-78.
 166. O'Dell JR. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1997;23(4):779-96.
 167. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil A, 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 & Rheumatism*. 2005;52(11):3433-8.
 168. Conaghan PG, Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials, and D-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol*. 1995;7(3):167-73.
 169. Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clinical medicine insights Arthritis and musculoskeletal disorders*. 2013;6:35-43.
 170. Ogrendik M. Antibiotics for the treatment of rheumatoid arthritis. *International journal of general medicine*. 2013;7:43-7.
 171. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(6):762-84.
 172. Keystone E, Haraoui B. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 4: leflunomid. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, editors. *Romatoloji*. 1. 4. ed. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011. p. 461-70.
 173. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese MC, Lee EB, Kanik KS, Sadis S, et al. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(3):617-29.
 174. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(6):495-507.
 175. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active

- rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(4):970-81.
176. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(6):508-19.
 177. Giles J, Bathon J. Romatoid artritin tedavisi:sinovit. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, editors. Romatoloji. 1. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011. p. 887-96.
 178. Vivar N, Van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000prime reports*. 2014;6(6):31.
 179. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Muller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2013;5(9):955-74.
 180. Costello JC, Halverson PB. A new era in rheumatoid arthritis treatment. *WMJ-MADISON-*. 2003;102(7):29-33.
 181. Maini RN, Feldmann M. How does infliximab work in rheumatoid arthritis? *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4(2):22-8.
 182. Ma X, Xu S. TNF inhibitor therapy for rheumatoid arthritis (Review). *Biomedical reports*. 2013;1(2):177-84.
 183. Gabay C, Hasler P, Kyburz D, So A, Villiger P, von Kempis J, et al. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13950.
 184. Schwartzman S, Fleischmann R, Morgan GJ. Do anti-TNF agents have equal efficacy in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis research & therapy*. 2004;6(2):3-11.
 185. Zamora-Atenza C, Diaz-Torne C, Geli C, Diaz-Lopez C, Ortiz MA, Moya P, et al. Adalimumab regulates intracellular TNF α production in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(4):R153.
 186. Smith HS, Smith AR, Seidner P. Painful rheumatoid arthritis. *Pain Physician*. 2011;14(5):E427-E58.
 187. Simsek I. TNF inhibitors - new and old agents for rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2010;68(3):204-10.
 188. Deeks ED. Certolizumab Pegol. *Drugs*. 2013;73(1):75-97.
 189. Goel N, Stephens S, editors. Certolizumab pegol. *MAbs*; 2010: Taylor & Francis.
 190. Scher JU. B-cell therapies for rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2012;70(3):200-3.
 191. de Lemos LL, Costa Jde O, Machado MA, Almeida AM, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(3):220-30.
 192. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L, et al., editors. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2015: Elsevier.
 193. Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug design, development and therapy*. 2014;8:349-64.
 194. Besada E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient preference and adherence*. 2014;8:1051-9.
 195. Göğüş F, Ataman Ş. Biyolojik Tedaviler. In: Ataman Ş, Yalçın P, editors. Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi; 2012. p. 339-54.
 196. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1980;23(2):137-45.

197. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2007;370(9602):1861-74.
198. Dougados M, Aletaha D, van Riel P. Disease activity measures for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(5 Suppl 46):S22-9.
199. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *Journal of gerontology*. 1990;45(6):P239-P43.
200. Gillespie SM, Friedman SM. Fear of falling in new long-term care enrollees. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2007;8(5):307-13.
201. Ganz DA, Higashi T, Rubenstein LZ. Monitoring falls in cohort studies of community-dwelling older people: effect of the recall interval. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(12):2190-4.
202. Cummings SR, Nevitt MC, Kidd S. Forgetting falls. The limited accuracy of recall of falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(7):613-6.
203. Obuchi S, Shibata H, Yasumura S, Suzuki T. Relationship between walking ability and risk of falls in community dwelling elderly in Japan. *J Phys Ther Sci*. 1994;6:39-44.
204. Yasumura S, Haga H, Nagai H, Shibata H, Iwasaki K, Ogawa Y, et al. [Risk factors for falls among the elderly living in a Japanese rural community]. [*Nihon koshu eisei zasshi*] Japanese journal of public health. 1994;41(6):528-37.
205. Aoyagi K, Ross PD, Davis JW, Wasnich RD, Hayashi T, Takemoto TI. Falls among community-dwelling elderly in Japan. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(9):1468-74.
206. Tinetti ME, Doucette J, Claus E, Marottoli R. Risk factors for serious injury during falls by older persons in the community. *Journal of the American geriatrics society*. 1995;43(11):1214-21.
207. O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin J-F, Suissa S. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *American journal of epidemiology*. 1993;137(3):342-54.
208. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *The New England journal of medicine*. 1988;319(26):1701-7.
209. Blake A, Morgan K, Bendall M, Dallosso H, Ebrahim S, Arie T, et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age and ageing*. 1988;17(6):365-72.
210. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls: a prospective study. *Jama*. 1989;261(18):2663-8.
211. Tromp A, Smit J, Deeg D, Bouter L, Lips P. Predictors for falls and fractures in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Journal of bone and mineral research*. 1998;13(12):1932-9.
212. Rubenstein L, Jesephson K. Intervention to reduce the multifactorial risks for falling. *Gait disorders of aging; Falls and therapeutic strategies*. 309-326. Lippincott-Raven, Philadelphia New York; 1997. p. 309-26.
213. Rubenstein LZ. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and ageing*. 2006;35(suppl 2):ii37-ii41.
214. Colon-Emeric C, Pieper C, Artz M. Can historical and functional risk factors be used to predict fractures in community-dwelling older adults? Development and validation of a clinical tool. *Osteoporosis International*. 2002;13(12):955-61.
215. Böhler C, Radner H, Ernst M, Binder A, Stamm T, Aletaha D, et al. Rheumatoid arthritis and falls: the influence of disease activity. *Rheumatology*. 2012;kes198.
216. Arfken CL, Lach HW, Birge SJ, Miller JP. The prevalence and correlates of fear of falling in elderly persons living in the community. *American journal of public health*. 1994;84(4):565-70.

217. Friedman SM, Munoz B, West SK, Rubin GS, Fried LP. Falls and fear of falling: which comes first? A longitudinal prediction model suggests strategies for primary and secondary prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(8):1329-35.
218. Cumming RG, Salkeld G, Thomas M, Szonyi G. Prospective study of the impact of fear of falling on activities of daily living, SF-36 scores, and nursing home admission. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000;55(5):M299-M305.
219. Gagnon N, Flint A. Fear of falling in the elderly. *Geriatrics and aging*. 2003;6(7):15-7.
220. Hill KD, Schwarz JA, Kalogeropoulos AJ, Gibson SJ. Fear of falling revisited. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1996;77(10):1025-9.
221. Powell LE, Myers AM. The activities-specific balance confidence (ABC) scale. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1995;50(1):M28-M34.
222. Lachman ME, Howland J, Tennstedt S, Jette A, Assmann S, Peterson EW. Fear of falling and activity restriction: the survey of activities and fear of falling in the elderly (SAFE). *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 1998;53(1):P43-P50.
223. McKay C, Anderson KE. How to manage falls in community dwelling older adults: a review of the evidence. *Postgraduate medical journal*. 2010;86:299-306.
224. Evans WJ, Lexell J. Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1995;50(Special Issue):11-6.
225. Trappe T, Lindquist D, Carrithers J. Muscle-specific atrophy of the quadriceps femoris with aging. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90(6):2070-4.
226. Young A, Stokes M, Crowe M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young men. *Clinical physiology (Oxford, England)*. 1985;5(2):145-54.
227. Young A, Stokes M, Crowe M. Size and strength of the quadriceps muscles of old and young women. *European journal of clinical investigation*. 1984;14(4):282-7.
228. Bonnefoy M, Jauffret M, Jusot J. Muscle power of lower extremities in relation to functional ability and nutritional status in very elderly people. *The journal of nutrition, health & aging*. 2007;11(3):223-8.
229. KIM J, KUNO S, SOMA R, MASUDA K, ADACHI K, NISHIJIMA T, et al. Relationship between reduction of hip joint and thigh muscle and walking ability in elderly people. *Japanese Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*. 2000;49(5):589-96.
230. Furuya T, Yamagiwa K, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, et al. Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2009;28(11):1325-30.
231. Yamagiwa K, Iijima S, Furuya T, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, et al. Incidence of falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2011;21(1):51-6.
232. Stanmore EK, Oldham J, Skelton DA, O'Neill T, Pilling M, Campbell AJ, et al. Risk factors for falls in adults with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis care & research*. 2013;65(8):1251-8.
233. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: identifying reversible and irreversible components. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(9):2784-92.
234. Scott D, Pugner K, Kaarela K, Doyle D, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39(2):122-32.
235. Leveille SG, Bean J, Bandeen-Roche K, Jones R, Hochberg M, Guralnik JM. Musculoskeletal pain and risk for falls in older disabled women living in the community. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(4):671-8.

236. Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, Hausdorff JM, Shmerling RH, Guralnik JM, et al. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *Jama*. 2009;302(20):2214-21.
237. Lipsky PE, Buckland J. Pain by name, pain by nature. *Nature reviews Rheumatology*. 2010;6(4):179-80.
238. Aletaha D, Smolen JS. The simplified disease activity index and clinical disease activity index to monitor patients in standard clinical care. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009;35(4):759-72.
239. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF. Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *Journal of gerontology*. 1989;44(5):M112-M17.
240. Northridge M, Nevitt M, Kelsey J. Non-syncopal falls in the elderly in relation to home environments. *Osteoporosis International*. 1996;6(3):249-55.
241. Schwartz AV, Villa ML, Prill M, Kelsey JA, Galinus JA, Delay RR, et al. Falls in older Mexican-American women. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(11):1371-8.
242. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, Gore LR, Hochberg MC, Scott JC, et al. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(7):1378-85.
243. Nahit ES, Silman AJ, Macfarlane GJ. The occurrence of falls among patients with a new episode of hip pain. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(3):166-8.
244. Fessel K, Yelin E, Henke C, Nevitt M, editors. Prevalence, predictors and consequences of falls in RA patients. *Arthritis and rheumatism*; 1992: LIPPINCOTT-RAVEN PUBL 227 EAST WASHINGTON SQ, PHILADELPHIA, PA 19106.
245. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB. Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992;51(6):826-32.
246. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 1994;344(8914):23-7.
247. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2005;16(6):581-9.
248. Hooyman JR, Melton LJ, 3rd, Nelson AM, O'Fallon WM, Riggs BL. Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthritis and rheumatism*. 1984;27(12):1353-61.
249. Stel VS, Smit JH, Pluijm SM, Lips P. Consequences of falling in older men and women and risk factors for health service use and functional decline. *Age and ageing*. 2004;33(1):58-65.
250. Evitt CP, Quigley PA. Fear of falling in older adults: a guide to its prevalence, risk factors, and consequences. *Rehabilitation Nursing*. 2004;29(6):207-10.
251. Sturnieks DL, Tiedemann A, Chapman K, Munro B, Murray SM, Lord SR. Physiological risk factors for falls in older people with lower limb arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2004;31(11):2272-9.
252. Pai YC, Rymer WZ, Chang RW, Sharma L. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. *Arthritis & Rheumatism*. 1997;40(12):2260-5.
253. Hinman R, Bennell K, Metcalf B, Crossley K. Balance impairments in individuals with symptomatic knee osteoarthritis: a comparison with matched controls using clinical tests. *Rheumatology*. 2002;41(12):1388-94.
254. Gough A, Emery P, Holder R, Lilley J, Eyre S. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 1994;344(8914):23-7.

255. Sambrook P, Ansell B, Foster S, Gumpel J, Hesp R, Reeve J. Bone turnover in early rheumatoid arthritis. 2. Longitudinal bone density studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 1985;44(9):580-4.
256. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(11):2582-9.
257. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, Gore LR, Hochberg MC, Scott JC, et al. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(7):1378-85.
258. March LM, Schwarz JM, Carfrae BH, Bagge E. Clinical validation of self-reported osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 1998;6(2):87-93.
259. Aydemir AH. Primer diz osteoartritinde düşme riskinin değerlendirilmesi ve proprioepsiyon egzersizlerinin düşme riski üzerine etkisi: Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi; 2008.
260. Deodhar AA, Woolf A. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology*. 1996;35(4):309-22.
261. Haugeberg G, Uhlig T, Falch J, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *ARTHRITIS AND RHEUMATISM-ATLANTA-*. 2000;43(3):522-30.
262. Kroot E, Laan R. Bone mass in rheumatoid arthritis. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY*. 2000;18(5; SUPP/21):S-12.
263. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, Mojica WA, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Bmj*. 2004;328(7441):680.
264. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(12):2234-43.
265. Neuberger GB, Press AN, Lindsley HB, Hinton R, Cagle PE, Carlson K, et al. Effects of exercise on fatigue, aerobic fitness, and disease activity measures in persons with rheumatoid arthritis. *Research in nursing & health*. 1997;20(3):195-204.
266. Mickle KJ, Munro BJ, Lord SR, Menz HB, Steele JR. Foot pain, plantar pressures, and falls in older people: a prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(10):1936-40.
267. Menz HB, Morris ME, Lord SR. Foot and ankle risk factors for falls in older people: a prospective study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(8):866-70.
268. Tinetti ME, De Leon CFM, Doucette JT, Baker DI. Fear of falling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. *Journal of gerontology*. 1994;49(3):M140-M7.

8. EKLER

EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

	<p style="text-align: center;">ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</p> <p style="text-align: center;">BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU</p>	
---	---	---

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi Dr.Emine Esra Ergül tarafından yürütülen “Romatoid Artrit” hastalığı ile ilgili ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Romatoid artrit hastalarında düşme riskinin kantitatif değerlendirilmesi ve bu riske etkili faktörlerin belirlenmesi” amacı olan **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılm için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler: (Hastanın anlayabileceği bir dille olmalıdır)

- Araştırmanın Amacı: Pek çok organ ve sistemde tutulanlar yapabildiği ve bir tür romatizmal hastalık olan “Romatoid Artrit” hastalığı ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Romatoid artrit hastalarında düşme riskinin kantitatif değerlendirilmesi ve bu riske etkili faktörlerin belirlenmesi” dir.
Araştırmanın İçeriği: Çalışmanız Romatoloji polikliniğinde takip ve tedavisi yapılmakta olan, 100 tane RA hastası ile benzer yaş gruplarında 50 tane sağlıklı kontrol grubu
- Araştırmanın Nedeni: Bilimsel araştırma * Tez çalışması
- Araştırmanın Öngörülen Süresi: 01.12.2015-01.12.2016 tarihleri arasında
- Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi

2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Gerekirse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

EK-2. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

RA'li hastalarda düşme riskinin kantitatif değerlendirilmesi

Adı soyadı:

Dosya no:

Yaş: cinsiyet:

RA süresi:

Son 12 ay içinde düştünüz mü?.....kaç kez?

Düşmekten korkuyor musunuz? ... evet.....hayır

Ek hastalık anemnezi:

Hipertansiyon:

Hipotansiyon:

Diyabet:

İnme:

Atrial fibrillation,

Polinöropati:

Osteoporosis,

Eklem replasmanı:

Görme bozuklukları:

Diğer:

Yürüme yardımcı cihazları (baston, yürüteç gibi).

İlaç kullanımı:.... Basit analjezik.....NSAİİ..... steroid
(doz).....İmmünsüpresif.....biyolojik

Otoantikorlar:

Aktif tutulum:

EK-3. DAS28 ve DAS28-CRP

DAS28

Hasta Adı..... Tarih

SAĞ		Eklem	SOL	
Ağrılı	Şiş		Ağrılı	Şiş
		Omuz		
		Dirsek		
		El Bileği		
		MCP1		
		MCP2		
		MCP3		
		MCP4		
		MCP5		
		PIP 1		
		PIP 2		
		PIP 3		
		PIP4		
		PIP 5		
		Diz		
		Toplam		

Ağrılı _____

Şiş _____

DAS28

Hasta Ağrılı Eklem Sayısı _ _ _ _ _ Hasta Şiş Eklem Sayısı _ _ _ _ _

ESR Düzeyi

Global Assessment(GH) _____

DAS 28 = 0.56'Y(TEN28) +0.28-Y(SW28) +0.7lnESR + 0.014(GH)

DAS skor... Tarih _ _ _ _ _

Yanıt tablosu		DAS 28'de Oluşan Değişiklikler		
		>1.2	0.6-1.2	< 0.6
Şu andaki DAS 28	< 3.2	iyi	orta	zayıf
	3.2 - 5.1	orta	orta	zayıf
	> 5.1	orta	zayıf	zayıf

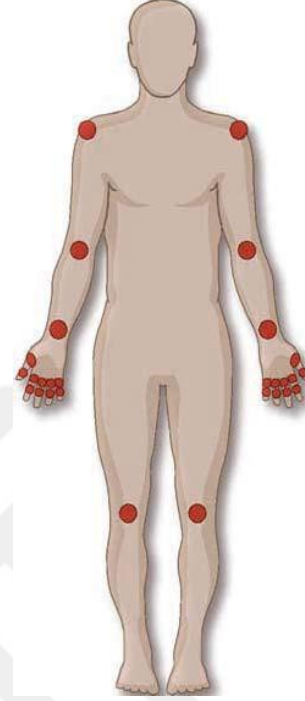
EK-4. DÜŞME ETKİNLİK ÖLÇEĞİ

Düşme Etkinlik Ölçeği	
İsim:	
Tarih:	
<i>1'in çok güvenirim, 10'un ise hiç güvenemem anlamına geldiği bir ölçekte, aşağıdaki aktiviteleri düşmeden gerçekleştirme konusunda kendinize ne kadar güvenirsiniz?</i>	
Aktivite	Puan 1 çok güvenirim 10 hiç güvenemem
Banyo yapmak ya da duş almak	
Raflara uzanmak	
Ev içinde yürümek	
Ağır ya da sıcak nesnelere taşımayı gerektirmeyen yemekler hazırlamak	
Yatağa girmek ve yataktan kalkmak	
Kapı ya da telefon ziline yanıt vermek	
Sandalyeye oturmak ve sandalyeden kalkmak	
Giyinmek ve soyunmak	
Kişisel bakım (ör: yüzü yıkamak)	
Tuvalete girmek ve tuvaletten ayrılmak	
Toplam puan	
<i>70'den fazla puan kişinin düşme korkusu olduğunu gösterir.</i>	

EK-5. SDAI

Simple Disease Activity Index (SDAI)

Eklem	Sol		Sağ	
	Ağrılı	Şiş	Ağrılı	Şiş
Omuz				
Dirsek				
El Bileği				
MCP 1				
MCP 2				
MCP 3				
MCP 4				
MCP 5				
PIP 1				
PIP 2				
PIP 3				
PIP 4				
PIP 5				
Diz				
Total	Ağrılı:		Şiş:	



Hasta Global Değerlendirme																						
Çok İyi	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	Çok Kötü
Hasta Adı					Doğum Tarihi					Tarih												

Doktor Global Değerlendirme																						
Çok İyi	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	Çok Kötü

SDAI skoru nasıl hesaplanır

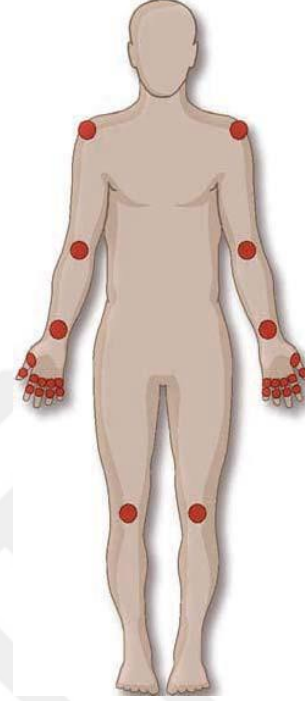
Değişken	Aralık	Değer
Ağrılı eklem sayısı	(0-28)	
Şiş eklem sayısı	(0-28)	
Hasta global değerlendirme	(0-10)	
Doktor global değerlendirme	(0-10)	
C-reactif protein (mg/dL)	(0-10)	
SDAI'yi belirlemek için tüm değerler toplanır	(0-86)	

SDAI Skor Yorumlama	
0.0 – 3.3	Remisyon
3.4 – 11.0	Düşük Aktivite
11.1 – 26.0	Orta Aktivite
26.1 – 86.0	Yüksek Aktivite

EK-6. CDAI

Clinical Disease Activity Index (CDAI)

Eklem	Sol		Sağ	
	Ağrılı	Şiş	Ağrılı	Şiş
Omuz				
Dirsek				
El Bileği				
MCP 1				
MCP 2				
MCP 3				
MCP 4				
MCP 5				
PIP 1				
PIP 2				
PIP 3				
PIP 4				
PIP 5				
Diz				
Total	Ağrılı:		Şiş:	



Hasta Global Değerlendirme

Çok İyi	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	Çok Kötü
Hasta Adı	Doğum Tarihi										Tarih											

Doktor Global Değerlendirme

Çok İyi	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7	7,5	8	8,5	9	9,5	10	Çok Kötü
---------	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---	-----	----	----------

SDAI skoru nasıl hesaplanır

Değişken	Aralık	Değer
Ağrılı eklem sayısı	(0-28)	
Şiş eklem sayısı	(0-28)	
Hasta global değerlendirme	(0-10)	
Doktor global değerlendirme	(0-10)	
C-reaktif protein (mg/dL)	(0-10)	
DDAI'yi belirlemek için tüm değerler toplanır	(0-7-6)	

CDAI Skor Yorumlama	
0.0 – 2.8	Remisyon
2.9 – 10.0	Düşük Aktivite
10.1 – 22.0	Orta Aktivite
22.1 – 76.0	Yüksek Aktivite

EK-7. HAQ SORU FORMU

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

0 Hiç Zorlanmadan 1 Biraz Zor 2 Çok Zor 3 Yapamıyorum

GİYİNME/ GENEL BAKIM

0

1

2

3

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=