

TC.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**BİYOLOJİK AJAN KULLANAN ROMATOİD ARTRİTLİ
HASTALARDA FİBROMİYALJİ VE ANKSİYETENİN
HASTALIK AKTİVİTESİ, AĞRI VE FONKSİYONEL DURUM
ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cemil GÜNER

TRABZON 2019

TC.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**BİYOLOJİK AJAN KULLANAN ROMATOİD ARTRİTLİ
HASTALARDA FİBROMİYALJİ VE ANKSİYETENİN
HASTALIK AKTİVİTESİ, AĞRI VE FONKSİYONEL DURUM
ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Cemil GÜNER

Tez Danışmanı Prof. Dr. Murat KARKUCAK

TRABZON 2019

ÖZET

Biyolojik Ajan Kullanan Romatoid Artritli Hastalarda Fibromiyalji ve Anksiyetenin Hastalık Aktivitesi, Ağrı ve Fonksiyonel Durum Üzerine Etkisi

Amaç: Romatoid artritli takip edilen ve takibinde biyolojik DMARD (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar) başlanan hastalarda fibromiyalji ve anksiyetenin hastalık aktivitesi, ağrı ve fonksiyonel duruma etkisini incelemek

Metod: Çalışmaya romatoid artrit tanısıyla takip edilen ve biyolojik DMARD (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar) kullanan 31 hasta dahil edildi. Hastaların; biyolojik DMARD (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar) başlandığı zaman, 1 ay ve 3 ay sonraki muayene kayıtları tarandı. Hastaların DAS 28 (Hastalık aktivite skoru) ve VAS (görsel ağrı skalası) skorları, 2013 ACR tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı olup olmadığı, HAD (Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği) skorlarına göre anksiyete veya depresyon varlığı kaydedildi.

Bulgular: DAS 28 ve VAS skorlarında 1 ve 3. aylarda azalma düzeylerinde, fibromiyalji, anksiyete ya da depresyon olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca, anksiyete ya da depresyon skorlarında azalma olanların oranıyla, DAS 28 skorlarında 1 ve 3. aylardaki azalma düzeyleri sırasıyla 2 ve 2,8'den az ve çok olanlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Fibromiyaljisi olanlarda olmayanlara göre 3.aydaki ortalama DAS 28 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Başlangıçta, 1 ve 3. aylarda anksiyete ya da depresyonu olan ve olmayanlarda eş zamanlı bakılan ortalama DAS 28 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre etkin tedavi başlanan romatoid artritli hastalarda, fibromiyalji, anksiyete ya da depresyon varlığının hastalık aktivite düzeyindeki azalma üzerine anlamlı etkileri saptanmadı. Ancak, fibromiyalji varlığının 3.aydaki DAS 28 skorları üzerine, anksiyete ve depresyon varlığının da eş zamanlı değerlendirilen DAS 28 skorları üzerine anlamlı etkisi saptandı. Bu sonuç, romatoid artritte tedavi planı yapılırken psikosomatik komorbiditelerin hastalık aktivitesi üzerinde önemli etkileri olduğunu ve mutlaka göz önünde bulundurulmaları gerektiğini göstermektedir.

SUMMARY

Effect of Fibromyalgia and Anxiety on Disease Activity, Pain and Functional Status in Patients With Rheumatoid Arthritis Using Biological Agent

Aim: Study of effects of the anxiety and fibromyalgia on the activation of disease, pain and functional status of the disease on the people with rheumatoid arthritis following up with biological DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs).

Method: 31 patients are involved the study whoever is diagnosed with rheumatoid arthritis and following up with biological DMARD (Disease modifying antirheumatic drugs). Patients examination records were analyzed when the began to using biological DMARD on 1st and 3rd month. The patients evaluated to according to DAS 28 (disease activity score) and VAS (visual analog scale), 2013 ACR diagnosing criteria for diagnosing fibromyalgia and HAD (Hospital anxiety and depression scale) for depression and anxiety.

Findings: There was no meaningful decline on the DAS and VAS scoring between the people with anxiety or depression and people without anxiety or depression ($p>0,05$). Also, between the people who is with decreased scoring of the anxiety or depression scoring and people with DAS decline scores on the 1st and 3rd month. In the order of 2 and less and/or more than 2,8 was not observed difference. Observed obvious difference DAS 28 scoring between the people with and without fibromyalgia ($p<0,05$). At the beginning, 1st and 3rd month detected statistical difference between the people with and without depression or anxiety with DAS 28 scoring ($p<0,05$).

Result: According the our studies there has not effect of fibromyalgia, anxiety or depression on the activation of disease. But existence of fibromyalgia has effect on the 3rd month DAS 28 scoring at the same time evaluating patient with depression and anxiety. This result has shown that while making treatment plan we should consider psychosomatics comorbidities and its effect on activation of disease.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	i
SUMMARY	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Romatoid Artrit	4
2.1.1. Epidemiyoloji ve Genetik.....	4
2.1.2. Etyolojisi ve Fizyopatogenez	5
2.1.3. Klinik Bulgular.....	8
2.1.4. Tanı Yaklaşımı ve Ayırıcı Tanı.....	13
2.1.5. Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi.....	15
2.1.6. Tedavi.....	17
2.2. Fibromiyalji.....	23
2.2.1. Epidemiyoloji	24
2.2.2. Etyoloji ve Patogenez.....	24
2.2.3. Klinik Bulgular.....	26
2.2.4. Tanı.....	27
2.2.5. Tedavi.....	35
2.3. Anksiyete Bozukluğu	37
3. MATERYAL VE METOD	39
3.1. Hasta Seçimi.....	39
3.2. Kullanılan Ölçekler	39
3.2.1. Hastalık Aktivite Skoru (DAS 28)	39
3.2.2. Görsel Analog Skala.....	40
3.2.3. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği	40
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	40
4. BULGULAR.....	42

5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER.....	88



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. RA patogenezi.....	6
Şekil 2. Fibromiyaljide hassas noktalar	29
Şekil 3. DAS 28'de değerlendirilen eklemler.....	40



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. RA'da komorbiditeler.....	11
Tablo 2. Ekstraartiküler tutulum	12
Tablo 3. ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterleri.....	14
Tablo 4. Hastalık aktivite değerlendirilmesi	17
Tablo 5. ACR 1990 fibromiyalji tanı kriterleri	28
Tablo 6. Fibromiyalji için 1990 ACR'da tanımlanan 18 hassas nokta	29
Tablo 7. ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterleri	31
Tablo 8. ACR 2013 fibromiyalji tanı kriterleri	33
Tablo 9. ACR 2016 fibromiyalji tanı kriterleri	34
Tablo 10. Anksiyete bozukluklarının bedensel, bilişsel ve davranışsal belirtileri.....	38
Tablo 11. Anksiyete bozukluklarının alt tipleri	38
Tablo 12. Hastalara ait demografik veriler	42
Tablo 13. Hastalara ait bazı klinik veriler.....	43
Tablo 14. tsDMARD ya da bDMARD başlangıcı ve sonrasında RA hastalık aktivitesine (DAS 28) göre hasta sayısı	44
Tablo 15. tsDMARD ya da bDMARD başlangıcı ve sonrasında HAD ölçeği skorlarına göre hasta sayısı	45
Tablo 16. 2013 ACR tanı kriterlerine göre fibromiyalji olan ve olmayan hastalarda 1. ve 3. aylarda bakılan DAS 28 skorları ortalamalarının karşılaştırılması	46
Tablo 17. 2013 ACR tanı kriterlerine göre fibromiyalji olan ve olmayan hastalarda 1. ve 3. aylarda bakılan DAS 28 ve VAS skorlarında başlangıca göre azalma düzeylerinin karşılaştırılması	47
Tablo 18. Başlangıçta fibromiyalji, anksiyete ya da depresyonu olan ve olmayanlarda eş zamanlı VAS ortalamalarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 19. HAD ölçeğine göre başlangıçta anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı DAS 28 skorları ortalamalarının karşılaştırılması	48
Tablo 20. HAD ölçeğine göre 1.ayda anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı DAS 28 skorları ortalamalarının karşılaştırılması	48
Tablo 21. HAD ölçeğine göre 3.ayda anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı DAS 28 skorları ortalamalarının karşılaştırılması	49
Tablo 22. HAD ölçeğine göre başlangıçta anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda DAS 28 ve VAS skorlarındaki değişimin karşılaştırılması	50
Tablo 23. HAD ölçeğine göre 1.ay sonunda anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda DAS 28 ve VAS skorlarındaki değişimin karşılaştırılması	51
Tablo 24. HAD ölçeğine göre 3.ay sonunda anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda DAS 28 ve VAS skorlarındaki değişimin karşılaştırılması	52
Tablo 25. 1.ay sonunda DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçeği anksiyete skorunda azalma ile korelasyonu	53

Tablo 26. 1.ay sonunda DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, 3.ay sonundaki HAD ölçęęi anksiyete skorunda azalma ile korelasyonu	54
Tablo 27. 1.ay sonunda DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçęęi depresyon skorunda azalma ile korelasyonu	54
Tablo 28. 1.ay sonunda DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, 3.ay sonundaki HAD ölçęęi depresyon skorunda azalma ile korelasyonu	55
Tablo 29. 1.ay sonunda DAS 28 (ESH) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçęęi anksiyete skorunda azalma ile korelasyonu	55
Tablo 30. 1.ay sonunda DAS 28 (ESH) skorundaki azalmanın, 3.ay sonundaki HAD ölçęęi anksiyete skorunda azalma ile korelasyonu	56
Tablo 31. 1.ay sonunda DAS 28 (ESH) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçęęi depresyon skorunda azalma ile korelasyonu	56
Tablo 32. 1.ay sonunda DAS 28 (ESH) skorundaki azalmanın, 3.ay sonundaki HAD ölçęęi depresyon skorunda azalma ile korelasyonu	57
Tablo 33. 3.ay sonunda DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçęęi anksiyete skorunda azalma ile korelasyonu	57
Tablo 34. 3.ay sonunda DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçęęi depresyon skorunda azalma ile korelasyonu	58
Tablo 35. 3.ay sonunda DAS 28 (ESH) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçęęi anksiyete skorunda azalma ile korelasyonu	58
Tablo 36. 3.ay sonunda DAS 28 (ESH) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçęęi depresyon skorunda azalma ile korelasyonu	59

KISALTMALAR DİZİNİ

RA: Romatoid artrit

OA: Osteoartrit

SLE: Sistemik lupus eritematozus

PsA: Psöriyatik artrit

DAS 28: Hastalık aktivite skoru (Disease Activity Score)

VAS: Görsel ağrı skalası (Visual Analog Scale)

HAD: Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği

DMARD: Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç (Disease Modifying Antirheumatic Drug)

csDMARD: Konvansiyonel sentetik DMARD

tsDMARD: Hedefe yönelik sentetik DMARD

bDMARD: Biyolojik DMARD

NSAII: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç

SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi

CDAI: Klinik hastalık aktivite indeksi

HAQ: Sağlık değerlendirme anketi

CRP: C-Reaktif protein

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

RF: Romatoid faktör

ANA: Antinükleer antikor

ACPA: Anti sitriline peptit antikorları

Anti CCP: Anti siklik sitriline peptit

HLA: İnsan lökosit antijeni geni

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği

EULAR: Avrupa Romatizma Derneği

FDA: Gıda ve ilaç idaresi

PTPN22: Protein tirozin fosfat nonreseptör tip 22 geni

EBV: Ebstein barr virus

DNA: Deoksiribonükleik asit
miR: Mikro Ribonükleik asit
TNF: Tümör nekrozis faktör
IL-1: İnterlökin 1
IL-2: İnterlökin 2
IL-6: İnterlökin 6
IL-8: İnterlökin 8
GMCSF: Granulosit monosit koloni stimüle edici faktör
PİF: Proksimal interfalangeal eklem
MKF: Metakarpofalangeal eklem
MTF: Metatarsofalangeal eklem
USG: Ultrasonografi
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
EEG: Elektroensefalogram
BMI (VKİ): Beden kitle indeksi
HES: Hassas eklem sayısı
ŞES: Şiş eklem sayısı
HGD: Hastanın global değerlendirmesi

1. GİRİŞ

Romatoid artrit, sistemik inflamasyon, kalıcı sinovit ve eklem harabiyeti ile karakterize, sık görülen kronik otoimmün bir hastalıktır. RA'lı hastalarda tedavinin amacı kalıcı klinik remisyondur veya remiyon sağlanamıyorsa, özellikle yerleşik hastalığı olanlarda düşük hastalık aktivitesidir (1).

Uzun dönem morbidite ve mortaliteyi azaltmak için aktif hastalığın tedavisindeki etkinlik erken tanı ve DMARD (hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar) tedavisinin başlanmasına bağlıdır. Son yıllarda RA patogenezinin daha iyi anlaşılması, hastalığın aktif döneminde inflamatuvar yanıtı oluşturan küçük molekülleri hedefleyen yeni biyolojik tedavilerin geliştirilmesine ışık tutmuştur (2).

Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda fibromiyaljinin (FMS) hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalık olması nedeniyle hastalık aktivitesi değerlendirilirken fizik muayenenin çok önemli bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir (3).

RA genel popülasyonun en az yüzde birinde görülür. Eklemlerin sinoviti ve çevresindeki yumuşak dokunun bozulmasıyla karakterizedir. RA'da sıklıkla iki karakteristik otoantikör (anti-sitruvine peptid antikoru ve romatoid faktör) pozitifliği izlenir. Sertlik, şişlik, ağrı ve eklem deformiteleri gibi belirtiler sadece el ve ayaklardaki küçük eklemleri değil, aynı zamanda daha büyük eklemleri de içerebilir. RA aynı zamanda cilt, gastrointestinal, pulmoner, renal ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ekstraartiküler tutulumlar yapabilir ve bu da hastalık yükünü artırır. RA, aile yaşamı, sosyal ve iş ilişkileri ve fiziksel semptomların yanı sıra psikolojik iyi oluş gibi hayatın tüm yönlerini etkileyen progresif bir hastalıktır (4).

RA hastalarında artan psikiyatrik bozukluk prevalansı yaygın olarak incelenmiştir. RA olgularında bildirilen ana psikiyatrik bozukluklar anksiyete, depresyon ve her ikisidir. RA hastalarında anksiyete sıklığı önceki çalışmalarda geniş bir yelpazededir. Bir çalışmada RA hastalarının yaklaşık %20 sinde önemli anksiyete bozukluğu bulunmuştur (5). Başka bir çalışmada ise çalışılan RA popülasyonunun %26 sının kaygılı olarak sınıflandırıldığını bildirilmiştir (6). Anksiyetenin RA

hastalarında cinsiyet, yaş, medeni durum, ağrı, hastalık aktivitesi ve sosyoekonomik durum ile ilgili olduğu bildirilmiştir. RA hastaları arasında sürekli kaygı, tedaviye yanıtlarını azaltabilir. Sonuç olarak RA ile anksiyete arasındaki ilişki konusunda halen bir değişkenlik var (4).

RA'nın bağımsız olarak anksiyete insidansını artırması veya bu ilişkinin geleneksel anksiyete yatkınlıkları ile karıştırılıp karıştırılmadığı, önceki çalışmaların tutarsız sonuçlarına paralel olarak belirsizdir (4).

Biyolojik ajanların hepsinin sentetik DMARD yanıtı olmayan RA hastalarında klinik inflamasyon belirtilerini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışma metotreksatla kombine edilmiş TNF alfa inhibitörleriyle erken tedavinin önemli faydalarını göstermiştir. Orta ve şiddetli RA tedavisi için TNF alfa inhibitörü dışındaki diğer FDA onaylı biyolojik ajanlar arasında abatacept, rituksimab ve tosilizumab bulunur (7).

RA kıkırdak ve kemik hasarının yanı sıra sakatlığa da neden olabilen kronik inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Erken tanı, özellikle yüksek hastalık aktivitesi, otoantikor varlığı ve erken eklem hasarı gibi kötü prognostik risk faktörleri bulunan hastalarda optimal terapötik başarının anahtarıdır. Tedavi algoritmaları, hastalık aktivitesinin bileşik endekslerle ölçülmesini, hedefe yönelik tedavi stratejisinin uygulanmasını ve geleneksel, biyolojik ve biyolojik olmayan DMARD'ların kullanılmasını içerir. Sıkı remisyonun tedavi hedefi (veya en azından düşük hastalık aktivitesi) sürdürüldükten sonra doz azaltmaya çalışılmalıdır. Hastaların çoğu için beklentiler şimdi olumlu olsa da, çoğu hala mevcut tedavilere cevapsızdır. Buna göre yeni tedavilere acilen ihtiyaç duyulmaktadır (8).

RA'da hala önemli bir karşılanmamış ihtiyaç vardır; remisyon tam ya da net olmamakla birlikte genellikle tedaviye devam etmeden sürdürülmez (8).

RA öncelikle eklemleri etkiler. Ancak romatoid nodüller, pulmoner tutulum veya vaskülit ve sistemik komorbiditeler gibi ekstraartiküler belirtileri içeren bir sendrom olarak düşünülmelidir. Son yıllarda RA tedavisinde yaşanan terapötik devrim (yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması, erken tedavinin başlatılması, yeni sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesi ve yeni etkili tedavi stratejilerinin uygulanmasıyla) eklem bazında ve sistemik tutulumda sonuçları değiştirmiştir (9).

Bu çalışmada, bDMARD ve tsDMARD kullanan RA tanılı hastalarda, fibromiyalji, anksiyete ve depresyon varlığının RA hastalık aktivitesi, ağrı ve fonksiyonel durumdaki değişim üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Epidemiyoloji ve Genetik

RA, birey ve toplum için yük oluşturan önemli bir hastalıktır (10). Bireysel yük; fiziksel işlevlerde ve yaşam kalitesinde azalma, kümülatif komorbidite riskinde artmanın sonucudur (11). Sosyoekonomik yük tıbbi maliyetlerin yanı sıra, işlevsel yetersizliğin, azalmış iş kapasitesinin ve toplumsal katılımın sonucudur (12). İnflamasyonu kontrol altına almak ve ortaya çıkan hasarı azaltmak için erken tanı koymak, tedaviyi erken başlatmak gerekir.

Romatoid artrit kuzeyden güneye ve kentsel alandan kırsal alanlara belirgin bir azalma ile %0.5-1 oranında izlenir. Bazı Amerikan yerlilerinde prevalansı daha yüksektir (13). Pozitif aile öyküsü romatoid artrit riskini 3-5 kat artırır. İkizlerde artmış konkordans patogenezi genetik faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır (14). Seropozitif hastalıkta kalıtsal ilişki %40-65, seronegatif hastalıkta %20 oranındadır (15).

Tek nükleotid polimorfizmlerini kullanan genom çapındaki çalışmalar, diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla da bağlantısı olan immunolojik mekanizmaları içeren çoğu RA riskiyle ilişkili yüz lokustan fazla bölge tanımlamıştır (16). HLA sistemi (özellikle HLA DRB1) patogenezi peptit bağlanmasını etkileyen en önemli faktördür (17). Hastalıkla ilişkili alleller peptit bağlama bölgesinde (sözde paylaşılan epitop) ortak aminoasit dizilerini paylaşır (18). Bazı HLA genotipleri özellikle daha agresif, eroziv hastalıkla ve daha yüksek mortaliteyle ilişkilendirilerek peptit bağlanmasının rolünün önemini göstermektedir (19).

Diğer genetik lokuslar; değiştirilmiş kostimulatör yolaklar (örn: CD28, CD40), sitokin sinyalizasyonu, lenfosit reseptör aktivasyon eşiği (örn: PTPN22) ve doğal immun aktivasyon gibi daha küçük fonksiyonel etkilere katkıda bulunur (20). Paylaşılan epitopu olan hastalarda sitruline peptitlere karşı otoantikolar, tanı sırasında hastaların %50-70 inde bulunur ve hastalık seyri boyunca dikkate değer bir stabilite gösterir (21).

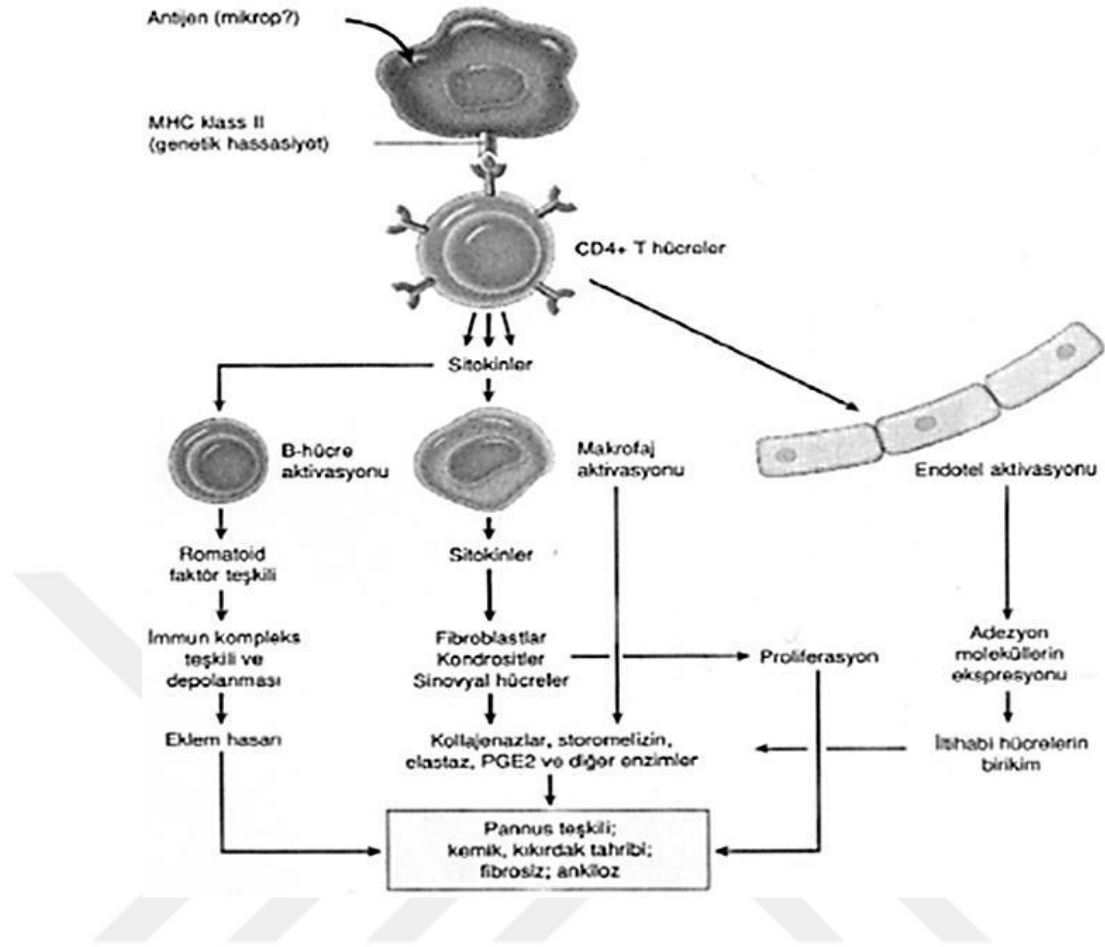
Epigenetik, muhtemelen çevresel ve genetik etkileri entegre ederek patogeneze katkıda bulunur (22). Son zamanlarda yapılan epigenom çapında bir çalışma, RA'da genetik riski artıracak on farklı şekilde metillenmiş pozisyon tanımlamıştır (23). Değişen histon asetilasyonu ve DNA metilasyonu, sinoviyal fibroblastların ve lökositlerin işlevlerini düzenleyebilir (22). Birçok miRNA; lenfositlerin, makrofajların ve sinovial fibroblastların ana düzenleyicileri (örneğin miR146a veya miR155) olarak tanımlanmıştır (24). MiRNA'ların RA'da fayda sağlayıp sağlamayacağı henüz belli değildir (22).

2.1.2 Romatoid Artrit Etiyolojisi ve Fizyopatogenezi

RA gelişimi çevresel faktörlerle ilişkilidir. Tutarlı bir şekilde bildirilen risk faktörleri arasında sigara içmek (25) ve düşük sosyoekonomik ya da eğitim durumu bulunmaktadır (26). Her ne kadar bu ilişkinin niteliği net olarak tanımlanamamış olmasına rağmen RA periodontal hastalıkla ilişkilidir (27). Yapılan bir çalışmada *porphyromonas gingivalis*'in (periodontitin sık etkenlerinden) anormal sitrulinasyonu desteklediğini ve sitrulin endojen ekspresyonu yoluyla sitruline peptidlere lokal intolerans yarattığı gösterilmiştir (28). Diğer enfeksiyöz ajanların (*Proteus mirabilis*, *E.coli*, EBV) RA'yı genellikle moleküler taklit yoluyla (29) tetiklediği bilinmekle birlikte henüz bu mekanizmalar kanıtlanmamıştır.

Otoimmün hastalıkların çoğunda olduğu gibi mikrobiyomun hastalık riski ve progresyonuna etkisi olduğu bilinmektedir (30). Artrit hayvan modellerinden elde edilen veriler hastalığın gelişiminde barsak mikrobiyomunun önemli bir rol oynadığını göstermektedir (30). İnsanlarda yapılan ilk çalışmalar, gastrointestinal mikrobiyatada bozulmanın RA'da özellikle erken hastalıkta etkisi olduğunu göstermiştir (27). Bir çalışmada (31); oral kavite, tükürük bezi ve gastrointestinal bölgelerdeki mikrobiyal popülasyonlarda değişikliğin, C-reaktif protein ve Anti-sitrüline protein antikorları düzeyiyle ilişkili olan ve DMARD tedavisine yanıt veren RA ile ilişkisi olduğu tespit edildi. Bu gözlemlerin temelini oluşturan mekanizmalar ve önemleri açıklığa kavuşturulmamıştır.

RA patogenezi ana hatlarıyla Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. RA Patogenezi

RA patolojik olarak heterojen bir hastalıktır. Otoantikorların varlığı (seropozitiflik), daha ciddi bulgular, artmış eklem hasarı ve mortaliteyle ilişkilidir (32, 33). ACPA'lar birçok proteinin sitruline kalıntılarını bağlayabilir. RA'da sigara içmenin rolü, akciğer ve sinoviyal doku biyopsilerinde paylaşılan sitruline peptitlerin varlığı düşünüldüğünde immun yanıtların aktive edildiği doku için en olası aday akciğerdir (34). Dolaşımdaki ACPA'lar tanı öncesi 10 yıla kadar tespit edilebilir ve bu pre-romatoid artrit olarak tanımlanır (35). Zamanla ACPA'ların konsantrasyonu, eklem tutulumunun başlamasından önce, serum sitokin konsantrasyonları gibi artar. ACPA'lar IgG, IgA ve IgM izotop olabilir, ve bu T hücrelerinin olaya karıştığının bir göstergesidir (36, 37). ACPA üreten B hücreleri, sinoviumda ve dolaşımda bulunur (36). ACPA'lar direkt makrofajları aktive ederek veya immunkompleks formasyonu ve Fc yoluyla osteoklastları aktive ederek patojenik olabilir. Etkili tedaviyle hem RF

hem de ACPA konsantrasyonları azalır, ancak hastalar nadiren ACPA negatif olur, RF ise daha fazla düşerek negatifleşebilir (38). Anti-karbamile ve asetile peptit otoantikorları da RA'lı hastalarda tanımlanmıştır. RF, makrofaj aktivasyonu ve sitokin salınımının indüksiyonunda ACPA'lardan daha ön planda yer alır (39). ACPA'lar RF ile etkileşime giren immunkompleksler oluşturabilir ve böylece inflamasyonun düzeyini ve doku harabiyetini artırır (32, 40). Erken RA'da lenf nodu biyopsileri sinoviumdan uzak T hücresi aktivasyonunu göstermektedir (41).

RA'da eklemde şişlik, sinoviyal kompartmana lökosit infiltrasyonuna yol açan immun aktivasyona sekonder gelişen sinoviyal inflamasyonun göstergesidir.

IgM ve IgA yapısında olabilen RF; IgG nin Fc parçasına bağlanan klasik otoantikordur. ACPA, sitruline peptidlere yönelik olup tanı için daha spesifiktir ve pozitifliği kötü prognostik faktördür (42).

RA'da sinovitin hücre sel bileşimi, doğal (monosit, dentritik hücreler, mast hücreleri, doğuştan gelen lenfoid hücreler) ve edinsel immün sistem hücrelerini (Th, B hücreleri ve plazma hücreleri) içerir. Sinoviyal fibroblast kaynaklı inflamasyon, intersellüler matriks modifikasyonu, invaziv fenotip ve artmış kondrosit katabolizması, sinovial osteoklastogenez aracılığıyla eklem harabiyetini artırır (43, 44). Sinoviyal kompartmandaki inflamatuvar ortam karışık bir sitokin ve kemokin ağı tarafından düzenlenir. Bu ortamdan sorumlu başlıca moleküller TNF, IL-6 ve GMCSF'dir (45). İnflamatuvar kaskatta anahtar rol oynayan aşırı TNF ekspresyonudur (46). Sitokinler ve kemokinler endotel hücrelerini aktive ederek ve sinoviyal kompartmana immun sistem hücrelerini çekerek inflamatuvar yanıtı tetikler. Aktive edilmiş fibroblastlar; doğal ve edinsel immün sistem hücreleri aracılığıyla osteoklast üretimini tetikler (47, 48). Neticede kemik erozyonu ortaya çıkar. Eklemde periostal sinoviyal membran ve kemik arasındaki boşluk artar. Sitokinlerin uyarısıyla gelişen kondrositlerdeki katabolik etki kırıldak hasarına sebep olur. Kartilaj matriksi, matriks metalloproteinazları ve diğer enzimler aracılığıyla bozulur (49). Sitokinler; inflamasyona ve eklem hasarına yol açan bir dizi genin aktivasyonu için hücre zarındaki ilgili reseptörlerine bağlanır.

Kanıtsal öneriler, RA'nın muhtemelen multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. Genetik olarak yatkın, epigenetik olarak modifiye edilmiş bir bireyde

ortaya çıkan çevresel faktörler, yaşam tarzı kombinasyonu, immunolojik intoleransa neden olmaktadır. Tetikleyici faktörler, T hücre aracılı otoimmün yanıtın artmasına neden olur ve eklem tutulumu gelişir (8).

2.1.3. Klinik Bulgular

Başlangıç Şekilleri

RA hastaların yaklaşık %50 sinde karakteristik olarak sinsi başlangıçlıdır. En yaygın başlangıç şekli olan bu tip; artan şiddette eklem ağrısı, tutukluk ve küçük periferik eklemleri etkileyen şişlik şeklinde ve genellikle simetrik şekilde ortaya çıkar (50).

Hastaların yaklaşık %10-25'inde hastalık akut başlangıçlıdır. Sinsi başlangıca göre simetrik eklem tutulumu daha nadir izlenir (51). Bu durum daha çok ileri yaş hastalarda gözlenmekle birlikte sistemik semptomlar daha ön plandadır. El ve ayaklarda yaygın ödem görülebilir (50).

Bazı hastalarda, intermitant başlangıçla kendini haftalar içinde sınırlayan akut epizodlar şeklinde başlayan hastalık, genellikle daha dirençli ve eroziv eklem hastalığına ilerler (50).

Sistemik başlangıç formu; döküntü, anemi ve ateş gibi sistemik bulgular ile karakterize olup orta yaş erkek popülasyonda daha sık izlenir.

Polimiyaljik başlangıç sıklıkla ileri yaş hastalarda gözlenir. Omuz ve kalça kuşağında ağrı, sabah tutukluğuna eşlik eder. Tanı eklem tutulumunun gelişmesiyle netleşir (52, 53).

Eklem Bulguları

RA tipik olarak el ve ayak küçük eklemlerini etkilemekle birlikte aksiyel eklemler haricinde hemen hemen tüm eklemleri etkileyebilir. Servikal omurga bazı vakalarda izole olarak etkilenebilir. Temporomandibuler eklem tutulumu çeneyi açma esnasında zorluğa, krikoaritenoid eklem tutulumu stridor ve disfoniye neden olur (50).

RA'da karakteristik eklem tutulumu eş zamanlı birçok eklemden sıklıkla simetrik başlangıçlı artrit ve uzun süren sabah tutukluğudur. Eklemden şişlik sinoviyal

hipertrofi ya da eklem içinde efüzyon nedeniyle gelişir. Periartriküler yavaş seyirli atrofi tutulan eklemlerin çevresinde başlayabilir. Bu nedenle gelişen güçsüzlük ağrıyla orantısız olabilir (54).

RA'lı hasta ağrısını en çok azaltan pozisyonda tutmayı tercih eder. Eklemlerdeki inflamasyon zamanla tendon kılıfı inflamasyonuna ve kalınlaşmasına, ve bu nedenle tendon rüptürlerine yol açabilir (55).

Sıklıkla tutulan eklemler PİF, MKF eklemleri ve el bilekleridir. Hastaların %60 ında dirsekler, dizler ve MTF eklemler de tutulabilir. Ayak bilekleri ve diğer büyük eklemler daha nadir etkilenir (51, 56). Omuz eklem tutulumu görülen hastalarda zamanla donuk omuz gelişebilir (56).

Dirsekte olekranon bursite sık rastlanır. Dirsek ekstansör yüzeyleri romatoid nodüllerin sık yerleştiği bölgelerdendir. El bileği tutulumunda zamanla radial deviasyon, MKF eklem tutulumunda ise ulnar deviasyon ve parmakların metakarplara göre volar subluksasyonudur. DİF eklem hiperekstansiyonu ve PİF eklem fleksiyonu durumunda düğme iliği deformitesi olarak adlandırılırken, PİF eklem hiperekstansiyonu, MKF ve DİF eklemlerin fleksiyonu durumunda kuğu boynu deformitesi olduğu anlaşılır (56).

Kalça eklemi tutulumunda gelişen kırıkta hasarı diğer eklemlere göre daha progresif seyreder.

Sinovial membranda kalınlaşma ve eklem içi efüzyon dizde patellar ballotman testi ile tespit edilebilir. Popliteal yerleşimli baker kistleri eklem kapsülünün posteriora herniasyonu sonucu gelişir. Çekiç parmak ve hallux valgus hastalık seyriinde gelişebilen ayak parmak deformitelerindendir (55).

Laboratuvar

CRP ve ESH'da yükseklik, ılımlı normokrom normositer veya mikrositer anemi, trombositoz, RF ve Anti CCP pozitifliği ve poliklonal hipergamaglobulinemi gözlenebilir (57).

RA'da spesifitesi yüksek olan Anti CCP antikorlar tanı ve tedavide kullanılır ve hastalık için kötü prognostik belirteçlerden biridir (58).

Görüntüleme

Jukstaartiküler erozyonlar, progresif RA için karakteristik bulgu olup genellikle geri dönüşsüzdür. El ve ayak radyografisiyle kolayca tanınırlar. İki tipik erozyon tanı için yeterlidir (59). Radyografik olarak görülen ağır eklem harabiyeti RA'nın yeterince kontrol altına alınmadığını ve yoğun tedavi gerektiren progresif eklem harabiyetinin varlığını gösterir. Geri dönüşü olmayan yapısal değişiklikleri değerlendirebilen özellikle USG ve MR gibi yeni görüntüleme yöntemleri önem kazanmıştır (60).

Ekstaartiküler Bulgular ve Komorbiditeler

RA'da tedavi yetersiz ya da etkisiz kalırsa, vaskülit ve interstisyel akciğer hastalığı gibi ekstraartiküler bulgular gelişebilir (61). RA'ya bağlı kronik inflamasyon; sekonder amiloidoz, lenfoma, kardiyovasküler hastalık ve artmış mortaliteyle ilişkilidir (11, 62, 63). Tüm bu riskler gelişmiş tedavi stratejileriyle önemli oranda azaltılmıştır (64, 65).

RA tedavisinde kullanılan bazı ilaçlara bağlı yan etki olarak romatizmal semptomlar ortaya çıkabilir. Buna; metotreksat'a bağlı gelişebilen romatoid nodüllerden ayırt edilemeyen nodülozis (66) ve TNF inhibitörlerine bağlı kullanıldıkları dönemde başlayan ilacın kesilmesinden sonra azalan psöriyazis benzeri lezyonların ortaya çıkması örnek gösterilebilir (67).

RA'da sık görülen komorbiditeler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. RA'da komorbiditeler

Kardiyovasküler	Malignite	Enfeksiyon	Diğer
Miyokardiyal enfarktüs	Lenfoma ve lenfoproliferatif hastalıklar	Viral	Depresyon
Kalp yetmezliği	Akciğer kanseri	Bakteriyel	Gastrointestinal hastalık
İnme	Cilt kanseri		Osteoporoz
Periferik vasküler hastalık			Psöriyazis
Hipertansiyon			Böbrek hastalığı

RA'da ekstraartiküler tutulumla ilgili bulgular Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Ekstraartiküler tutulum

Akciğer	Pulmoner nodüller İnterstisyel akciğer hastalığı Plevral efüzyon Obstrüktif hava yolu hastalığı Pulmoner fibrozis (Fibrozan alveolit) Bronşiolitis obliterans Pulmoner hipertansiyon Pulmoner arterit
Göz	Keratokonjunktivitis sicca Episklerit, Sklerit Retinal vaskülit
Vasküler	Tırnak yatağı tutulumu Sistemik vaskülit
Kalp	Perikardit, Perikardiyal efüzyon Kardiyak aritmiler, İletim kusurları Koroner arter hastalığı, Koroner arterit Kalp kapak hastalıkları Miyokardit Endokardit
Nörolojik	Tuzak nöropati Servikal miyelopati Periferik nöropati Mononöritis multipleks Santral sinir sistemi vaskülit
Cilt	Romatoid nodüller Piyoderma gangrenosum Vaskülitik döküntüler Palmar eritem Bacak ülseri Raynaud fenomeni
Hematolojik	Anemi Trombositoz Lökopeni Lenfadenopati Felty sendromu
Karaciğer	Yüksek karaciğer fonksiyon testleri Hepatomegali
Böbrek	Glomerulonefrit, Düşük dereceli membranöz nefropati Amiloidoz, Nefrotik sendrom, Proteinüri İnterstisyel nefrit Kronik böbrek hastalığı

2.1.4. Tanı Yaklaşımı ve Ayırıcı Tanı

Tipik hasta son günlerde başlayan hassas ve şiş eklemler, sabah tutukluğu, yüksek ESH ve CRP gibi anormal laboratuvar bulgularıyla gelir. Fakat bu bulgular RA için spesifik değildir. Reaktif artrit, osteoartrit, psöriyatik artrit, infektif artrit (viral veya bakteriyel) veya bazı otoimmün durumlar; raş, oral aft, alopesi, raynaud fenomeni, sicca sendromu, ANA pozitifliği, yüksek kas enzimlerinin eşlik ettiği bağ doku hastalığı gibi diğer artrit nedenlerinin de dikkate alınması gerekir. Birçok hastada başlangıçta spesifik bir tanı konulamaz. 2010 yılında eski ACR kriterlerindeki kötü prognoz ve kronikleşmeyle ilgili eksiklikleri gidermek için yeni sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (68). Kısaca erken artritli hastalar için geliştirilen yeni kriterler; klinik semptomları açıklayan diğer hastalıkların yokluğunda en az bir tane şiş eklemi (sinovit) olanlarda (gereken durumlarda eklem tutulumunun derecesi ve USG ya da MRG ile sınıflandırılabilen aktif eklem olup olmadığının tespit edilmesi), tutulan eklemlerin tipi (küçük ya da büyük) ve sayısı, serolojik marker yüksekliği (RF ve ACPA), semptom süresinin uzunluğu ve sistemik inflamatuvar marker (CRP ve ESH) pozitifliğidir.

Sinovitin kronikliğini başlatan ve buna aracılık eden patogenetik olaylar henüz tam olarak anlaşılmamasına rağmen, bazı görüşler, genetik, epidemiyolojik ve terapötik çalışmalardan ortaya çıkmıştır. RA'da artrit genellikle geri dönüşlü değildir. Çünkü inflamatuvar hücreler tarafından sinoviyal infiltrasyon klinik belirti ve semptomlardan önce oluşur (69, 70). Bu nedenle RA'nın prelinik tanısı araştırmaların odak noktası olmuştur (71, 72). Bu nedenle "Fırsat penceresi" terimi giderek daha çok önem kazanmış olsa da söz konusu bu dönem; kliniği oturmuş hastalıkta yapılan müdahalelerden ziyade önleyici tedbirlerin alınmasıyla ilgili farkındalık yaratır.

ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri

ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri	
1. En az 1 eklemden klinik olarak sinovitin bulunması^a	
2. Sinoviti açıklayacak başka patolojinin bulunmaması^b	
RA Sınıflandırma Kriterleri	Puan
A. Eklem tutulumu^c	
Bir büyük eklem tutulumu ^d	0
2-10 büyük eklem tutulumu	1
1-3 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın) ^e	2
4-10 küçük eklem tutulumu (büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem tutulumu (en az bir tanesi küçük eklem olacak) ^f	5
B. Seroloji (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekir)^g	
Negatif RF ve negatif Anti CCP	0
Düşük titrede RF veya Anti CCP pozitifliği	2
Yüksek titrede RF veya Anti CCP pozitifliği	3
C. Akut Faz Reaktanları (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekir)^h	
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1
D. Semptomların süresiⁱ	
<6 hafta	0
>6 hafta	1

Tablo için açıklama: Bu kriterler yeni hastalar için oluşturulmuştur. Puanlama sonucu <6/10 olan hastalar RA kriterlerini karşılamasa bile takipte tutulmalıdır, bu kişiler takip edilme sürecinde RA kriterlerini karşılayabilir.^j

a) Eklem tutulumu fizik muayene sonucu ağrılı veya şiş eklem tespit edilmesi veya görüntülemeler sonucu sinovit saptanmasıdır. Distal interfalangeal eklemler, 1.karpometakarpal eklem ve 1.metatarsofalangeal eklem sınıflandırma kriterlerindeki eklem tutulumlarına dahil değildir.

Yüksek pozitif RF, normalin üst sınırından en az üç kat yükseklik bulunmasıdır. RF yalnızca pozitif ya da negatif olarak belirtilmişse düşük pozitif olarak kabul edilmelidir.

b) Ayırıcı tanı hastadan hastaya değişiklik gösterir, yine de SLE, PsA ve Gut akılda tutulmalıdır.

c) Eklem tutulumuyla ifade edilen durum muayene sırasında herhangi bir eklemden şişlik ya da hassasiyetin varlığıdır. Bu durum görüntüleme teknikleri ile sinovite ait kanıt varlığı ile de sağlanabilir. Distal interfalangeal, 1.karpometakarpal ve 1.metatarsofalangeal eklem değerlendirme dışı tutulur. Eklem dağılımı tutulan eklemlerin lokalizasyon ve sayısına göre kategorize edilir. Eklem tutulum paterni mümkün olan en üst kategoride ele alınmalıdır.

d) Büyük eklemler: Omuz, Dirsek, Kalça, Diz, Ayak bileği

e) Küçük eklemler: MKF, PİF, 2.3.4.5.MTF, Başparmak interfalangeal eklem, El bileği

f) Bu kategoride tutulan eklemlerden en az biri küçük eklem olmalıdır. Diğer eklemler temporomandibuler, akromiyoklaviküler, sternoklaviküler gibi herhangi bir yerde spesifik olarak listelenmeyen diğer eklemlerle dâhil büyük, ilave küçük eklemlerin herhangi bir kombinasyonu olabilir.

g) Negatif Sonuç: Belirlenen aralığın üst limitinin altında bir değere sahip olmasıdır.

Düşük Pozitif Sonuç: Normalin üst limitinden fazla ancak üst limitin 3 katından küçük değere sahip olmasıdır.

Yüksek Pozitif Sonuç: Normalin üst limitinin 3 katından büyük değere sahip olmasıdır.

Eğer laboratuvar RF'yi kantite edemiyor da sadece (+) veya (-) olarak bildiriyorsa düşük pozitif sonuç olarak değerlendirilmelidir.

h) Normal veya anormal değerler laboratuvarın referans değerleri baz alınarak tespit edilir.

i) Semptomların süresi, tedaviden bağımsızdır ve bizzat hastanın ifadesi doğrultusunda (şişlik, ağrı ve hassasiyet) değerlendirilir.

j) Puanı 6'nın altında kaldığı için RA tanısı konamayan hastaların bulguları zamanla birikerek kriterleri karşıladığında tanı konabilir.

2.1.5. Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi

RA'da değişik hastalık aktivite göstergeleri kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde dünyada kabul görmüş ve en sık kullanılanlardan bir tanesi DAS 28

skorudur. Muayenede el, dirsek, omuz ve diz eklemlerinin kaçında şişlik ve hassasiyet olduğu belirlenir. Daha sonra hastaya genel sağlığı konusunda 0-100 mm arasında görsel skalada kendine puan vermesi istenir. Bunlara ek olarak sedimentasyon veya CRP laboratuvar değerleri yerleştirilir. Bu formülasyon otomatik hesaplanarak elde edilen numerik değer DAS 28 skorudur. Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) ve klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) diğer hastalık aktivitesini yansıtan sayısal ölçeklerdir (73, 74). Hastalık aktivitesinde artış sonucu gelişen fiziksel fonksiyon bozukluğu ile kötü prognoz arasında doğrusal bir ilişki vardır (75).

SDAI ; RA'in hastalık aktivitesini değerlendiren klinik pratikte geçerliliği gösterilmiş bir diğer ölçümdür. Şiş ve hassas eklem sayıları (DAS 28 deki 28 eklem) ile hasta ve hekim global değerlendirmesi ve CRP'nin toplanması ile elde edilir. Değerlendirme yeterliliği DAS 28'e benzerdir (73).

CDAI; SDAI'den de daha fazla basitleştirilmiş bir skordur. Şiş ve hassas eklem sayısı, hasta ve hekimin global değerlendirmesinin toplamıyla elde edilir. DAS 28 ve SDAI'den farklı olarak CDAI, CRP ve ESH gibi inflamasyon parametrelerini içermez. Bu, hekimin hastalık aktivitesini hızlıca belirlemesine yardımcı olur ve hastayla karşılaşma sırasında hekimin tedavi kararını verebilmesine imkan sağlar. SDAI'ye benzer biçimde klinik pratikte performansının iyi olduğu bildirilmiştir (74).

Remisyon (özellikle erken RA için) veya düşük hastalık aktivitesi (özellikle uzun süredir devam eden hastalıkta) tedavi hedefi olarak değerlendirilmiştir (76, 77). ESH ya da CRP ile hesaplanan DAS 28 skoru ; >5.1 yüksek hastalık aktivitesi, 3.2-5.1 orta hastalık aktivitesi, 2.6-3.2 düşük hastalık aktivitesi, <2.6 remisyon anlamına gelir.

Rutin pratikte radyografiler yılda bir kez yapılır ve yarı kantitatif olarak değerlendirilir. Radyografilerde erozyonların ilerlemesi ve eklem aralığının daralması için radyografik skorlama daha doğru ve sensitiftir (78). MR taramaları erozyon için potansiyel olan kemik iliği ödemi tespit eder (79). Bu erozyonlar klinik tabloyla korelasyon gösterir. Doppler USG ile sinoviyal inflamasyonun boyutu ve derecesi ölçülebilir (80). Ancak hastalık takibinde, sonografik iyileşme, etkin ve

güçlü bir tedavi ile ilişkili olabilir ancak düşük hastalık aktivitesine yönelik herhangi bir fikir vermez (81, 82).

RA'da hastalık aktivite değerlendirmesinde kullanılan parametre ve skorlamalar Tablo 4'te izlenmektedir.

Tablo 4. Hastalık aktivite değerlendirmesi

Temel Değerlendirme	Eklem sayımı (Hassas ve şiş eklem sayımı)	Hekim ve hasta global değerlendirme ve ağrı skoru	Laboratuvar (ESH ve CRP)
Ek Değerlendirme	Yorgunluk	Radyolojik hasar (erozyon)	
Kombine Durum Endeksleri	DAS 28	SDAI	CDAI
Durum Değişikliği	ACR 20, ACR 50, ACR 70 yanıtları (ACR kriterlerindeki 7 parametrenin 5'inde %20, %50, %70 iyileşme)		

2.1.6. Tedavi

RA da tedavi farmakolojik ve non farmakolojik olarak iki başlıkta incelenir.

Non farmakolojik Tedavi

RA için kapsamlı bir yönetim programı, hastalıktan kaynaklanan sakatlıkları önlemek, tedavi etmek ve diğer hastalık risklerini immünyüpresif tedavinin komplikasyonlarını azaltmak için önlemler içerir.

RA yönetiminde eğitim ve danışmanlık en önemli başlangıç basamağıdır. Hastalar; hastalığın seyri, remisyon ve alevlenme durumları, tedavide kullanılan ilaçların etkinliği ve olası yan etkileri, fizik tedavi ve rehabilitasyonun gerekliliği ile sıkı hastalık takibinin önemi gibi konular hakkında bilgilendirilmelidir. Her hasta için prognoz ve tedavi seçeneklerine yönelik bireysel bir plan geliştirilmelidir.

Yorgunluk RA hastalarında sık rastlanan bir semptom olduğundan genel olarak istirahatın tedavinin önemli bir kısmını oluşturduğu, ayrıca artritli eklemde istirahatın gerekliliği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Ağrı ve tutukluk, genellikle hastalarda eklem hareketlerinden kaçınmaya ve bu nedenle kontraktür ve kas atrofisine neden olarak eklem instabilitesine ve yorgunlukta artışa yol açar. Bu nedenle her hastaya yönelik hastalığın gidişatını engellemek ve fonksiyonelliği artırmak için düzenli egzersizler önerilmelidir. Eklem hareket açıklığı, kas güçlendirme ve aerobik egzersizler bu kapsamda yapılabilir.

Fizik tedavinin amaçları; ağrının ve inflamasyonun azaltılması, eklem bütünlüğünün ve fonksiyonun korunmasıdır. Fiziksel terapi sorunlu yöntemleri ele alan belirli yöntemleri içerir. Mesleki terapi hedefleri fizik tedavinin hedeflerine benzer, ancak mesleki terapistler üst ekstremitelere odaklanır ve RA'lı hastalara en çok koruma ve kişisel bakım, yardımcı cihazların ve splintlerin sağlanması ve kullanım talimatlarıyla ilgili eğitimi içeren hizmetleri sunar.

Anoreksiya ve kötü diyet alışkanlığı hastalık aktivitesiyle ilişkili olabilir. Bu nedenle bu zorlukların üstesinden gelme girişimleri, hastalığın yönetiminin bir parçası olmalıdır. Obez hastanın kilo vermesi teşvik edilmelidir. Zira, hafif aşırı kilo bile sinovitle ilişkili eklemler üzerindeki baskıyı artırır ve potansiyel olarak eklemi tahrip eder.

Hastalığın kendisi ya da tedavi için glukokortikoid kullanımı kemik yoğunluğunda düşüğe neden olabilir ve osteoporoz riskini artırabilir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve gerekli tedbirler alınmalıdır.

Hastalarda artmış koroner ateroskleroz riski ve buna bağlı morbidite ve mortalite riski nedeniyle, sigara içmek, hiperlipidemi, hipertansiyon ve sedanter yaşam tarzı gibi risk faktörlerini değiştirme çabaları tedaviye eşlik etmelidir.

İmmünesüpresif ilaç kullanan hastalara canlı aşu yapılmamalıdır. Ölü virus veya polisakkarit aşularının kullanımı, hastalıkları ve antiromatizmal ilaç tedavisi onları ciddi enfeksiyon riski altında bırakan RA hastaları için uygundur (83).

Farmakolojik Tedavi

RA'nın sentetik ve biyolojik DMARD tedavisi için 2016 güncellenmiş EULAR önerileri ve genel ilkeler:

Genel İlkeler

A. RA'lı hastaların tedavisi en iyi bakımı hedeflemeli ve hasta ile romatolog arasındaki ortak karara dayanmalıdır.

B. Tedavi kararları hastalık aktivitesine ve yapısal hasarın ilerlemesi, komorbiditeler ve güvenlik sorunları gibi diğer hastayla ilişkili faktörlere dayanmaktadır.

C. Öncelikle RA hastalarına bakması gereken uzman kişiler romatologlardır.

D. RA; tümü romatologlar tarafından göz önünde bulundurulması gereken yüksek oranda bireysel, tıbbi ve toplumsal maliyetler doğurur.

Tedavi Önerileri

1. RA tanısı konulur konulmaz DMARD larla tedaviye başlanmalıdır.

2. Tedavi her hastada sürekli remisyon ya da düşük hastalık aktivitesi elde etmeyi amaçlamalıdır.

3. Aktif hastalıkta izlem sık olmalıdır (her 1-3 ayda), eğer tedavinin başlanmasından sonraki 3.ayda düzelme izlenmemişse veya 6 ayda tedavi hedefine ulaşılammışsa tedavi yeniden düzenlenmelidir.

4. Aktif RA'lı hastalarda metotreksat ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.

5. Metotreksatın kontrendike olduğu durumlarda (veya erken intolerans gelişirse) leflunomid veya sulfasalazin ilk tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır.

6. CsDMARD'ları başlatırken veya değiştirirken farklı doz rejimlerinde ve uygulama yollarında kısa süreli glukokortikoidler göz önünde bulundurulmalı, ancak klinik olarak mümkün olduğu kadar çabuk azaltılmalıdır.

7. İlk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılamazsa, kötü prognostik faktörler yoksa, diğer csDMARD'lar tedavide düşünülebilir.

8. İlk csDMARD stratejisiyle tedavi hedefine ulaşılamazsa, kötü prognostik faktörler varsa, bir bDMARD (ön planda) veya tsDMARD ilavesi göz önünde bulundurulmalıdır.

9. BDMARD veya tsDMARD; bir csDMARD ile kombine edilmelidir. csDMARD kullanamayan hastalarda IL 6 antagonistleri ve tsDMARD'ların diğer bDMARD'larla kıyaslandıklarında bazı avantajları olabilir.

10. Bir bDMARD veya tsDMARD başarısız olursa, bir başka bDMARD veya tsDMARD ile tedavi düşünölmelidir. Eğer bir TNF inhibitörü tedavisi başarısız olursa başka bir TNF inhibitörüne veya farklı etki mekanizmasına sahip bir ajana geçilebilir.

11. Eğer glukokortikoidler azaltılarak kesildiğinde hasta persistan remisyondayrsa ve özellikle csDMARD'larla kombine kullanılıyorsa bDMARD'ların dozunun azaltılması veya dozlar arasının açılması düşünülebilir.

12. Kalıcı uzun süreli remisyonda olan hastalarda csDMARD'ın dozunu azaltmak düşünülebilir (84).

Tedavi Stratejileri

İnflamasyon klinik semptomların, eklem hasarının ve morbiditenin esas nedeni olduğu için en önemli terapötik hedeftir (43). İnflamasyon hızla azalırsa fiziksel fonksiyon, eklem hasarı ve sekel olmadan maksimum düzeye getirilebilir. SDAI veya CDAI skorlamalarında 3 ay içinde %80 düzeyinde iyileşme sağlandıysa, tedaviye başlandıktan 6 ay sonra hedefe ulaşma olasılığı çok yüksektir (85). Düşük hastalık aktivitesine ya da remisyona 6 ayda ulaşılamazsa, tedavi tekrar değerlendirilmelidir.

Tedavi Yaklaşımları

DMARD'lar inflamasyonu azaltan moleküllerdir. NSAII'ler ağrı ve sertliği azaltırken eklem hasarına etki etmez ve bu nedenle hastalık modifiye edici değildir. Glukokortikoidler hızlı semptomatik ve hastalık modifiye edici etkiler sunar (86) fakat uzun dönem yan etkileriyle bilinir.

DMARD'ların sentetik ve biyolojik olmak üzere iki ana sınıfı vardır. Sentetik DMARD'lar ayrıca konvansiyonel ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar olmak üzere iki grupta incelenir (87). csDMARD'ların kullanımı ampirik olarak gelişmiş olup etki spektrumları halen tam olarak bilinmemektedir. Buna karşılık hedefe yönelik sentetik DMARD'lar inflamasyonla ilişkili belirli bir hedef için geliştirilmiştir. Bu gruba janus kinaz inhibitörleri tofacitinib ve baricitinib örnek gösterilebilir.

CsDMARD'lar ve Glukokortikoidler

EULAR önerilerine göre (76) tedavi konvansiyonel sentetik DMARD (öncelikle metotreksat)'la birlikte düşük doz glukokortikoidle başlatılmalıdır. Bunun en uygun yaklaşım olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Bunlardan biri; metotreksat ve glukokortikoid kombinasyonu, metotreksat ve bDMARD kombinasyonunun kıyaslanmasında klinik sonuçlarda anlamlı bir fark saptanmamıştır (88, 89). Diğeri; metotreksat ve glukokortikoid kombinasyonu, csDMARD'lar ve glukokortikoid kombinasyonunun kıyaslanmasında benzer etkinlik görülmüştür (90, 91).

Düşük doz glukokortikoid (7.5 mg/gün altı) ve metotreksat kombinasyonu, tek başına metotreksata göre ek olarak yapısal koruma sağlar (92). Konvansiyonel sentetik DMARD'larla tedavide klinik olarak anlamlı iyileşme olması halinde 6 ay içinde oral glukokortikoidler azaltılarak kesilmelidir (76). Metotreksat bDMARD'ların etkinliğini artıran bir ilaç olarak bilinir (77). Bununla birlikte metotreksatın klinik veya yapısal olarak diğer csDMARD'lara üstünlüğü net olarak gösterilememiştir (Sülfasalazin ve leflunomidle yapılan kıyaslamalar benzer sonuçlar vermiştir). Metotreksat dışında diğer csDMARD'lar leflunomid, sülfasalazin ve hidrosiklorokindir.

Üçlü tedavinin monoterapiden daha etkili olduğu düşünülmektedir (93). Ancak ACR rehberleri erken kombinasyon kullanımını önermemektedir (77). Bununla birlikte metotreksat hastalık aktivitesinde yeteri kadar düzelme sağlamazsa bir csDMARD eklenmesi olası bir tedavi seçeneğidir (89). EULAR, başlangıç tedavi döngüsü başarısız olduğunda, tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesi, otoantikör pozitifliği (özellikle yüksek titrede Anti-CCP ve RF pozitifliği), radyografide erken eklem hasarı gibi kötü prognoz göstergelerini belirlemeyi önerir (76). Bu risk faktörleri olan hastalarda biyolojik DMARD'a geçilmelidir.

Biyolojik DMARD'lar

Şu anda RA için onaylanmış biyolojik ajanlar TNF-a inhibisyonu, IL-6 reseptör inhibisyonu, T hücre ko-stimulasyon blokajı ve B hücre deplesyonu olmak üzere 4 farklı etki moduna sahiptir (94). Anti-TNF'lerden dördü subkutan (adalimumab, etanercept, sertolizumab ve golimumab) ve biri iv kullanım için (infliksimab) 5 molekül onaylanmıştır. Etanercept bir TNF reseptör füzyon proteiniyken diğerleri monoklonal antikör veya monoklonal antikör fragmanıdır (sertolizumab).

Etanercept kullanımında tüberküloz aktivasyon riski monoklonal antikörlardan daha düşüktür (95). PPD testi pozitif olan hastalar biyolojik tedavi öncesi uygun profilaktik tedaviye alınmalıdır. Tosilizumab IL-6 reseptör inhibisyonu yapar. Abatacept, RA için onaylanmış tek T hücresi ko-stimulasyon inhibitörüdür, etkinliği sadece T hücre hedefleyerek değil, aynı zamanda miyeloid hücre fonksiyonunun inhibisyonuyla (96, 97). Rituksimab, RA tedavisinde onaylanan B lenfositeleri etkili monoklonal antikördür.

Sadece metotreksatın kullanıldığı çalışmalarda tedavi yanıtı %20-25 düzeyindeyken, bDMARD ve metotreksat kombine verilen hastalarda tedavi yanıtı %30-40 civarındadır. Bu nedenle ACR ve EULAR tedaviye metotreksatla başlamayı önermişlerdir (76, 77). Bu biyolojik ajanların hedefleri farklı olmasına rağmen metotreksatla kombine edildiğinde tedaviye cevapta artış oranları benzerdir (98, 99). Ayrıca metotreksat ve glukokortikoid kombinasyonu, metotreksat ve bDMARD kombinasyonu ile benzer klinik, fonksiyonel ve yapısal etki gösterir (88, 89). Tüm bDMARD'ların etkinliği metotreksat ve diğer csDMARD'larla kombine edildiğinde

(özellikle leflunomid) artar (100, 101). Biyolojik monoterapiler, yapısal hasarın ilerlemesini kombine tedaviden daha az önler, ancak bu konuda metotreksat monoterapisinden üstündürler. Biyolojik ajanların metotreksatla kombinasyonu klinik ve fonksiyonel olarak biyolojiklerin monoterapisine göre daha etkindir (98, 99). CsDMARD'lara karşı intolerans nedeniyle bir bDMARD monoterapi olarak verilecekse tosilizumab seçilmelidir (102). Tosilizumab; TNF inhibitörü ya da metotreksat monoterapilerinden daha etkilidir (103, 104). Tüm bDMARD'ların klinik ve yapısal etkinliği benzerdir (94). Bir hastada metotreksat ve bDMARD kombinasyonu başarısız olmuşsa başka bir bDMARD veya tsDMARD kullanılabilir (76).

Hedefe Yönelik Sentetik DMARD

İlk onaylanmış tsDMARD pan-JAK inhibitörü tofacitinibdir. JAK inhibisyonu sinyaller arası bağlantıyı (IL-6 ve diğer sitokinlerin etki yolağı) engeller (105). Tofacitinib ve metotreksat kombinasyonunun etkinliği tofacitinib günde 2 kez 5 mg dozda alındığında diğer biyolojik DMARD'larla benzer bulunmuştur. Tofacitinib monoterapisi klinik olarak metotreksattan üstündür (106).

2.2. Fibromiyalji

Hastaların fiziksel, sosyal, emosyonel fonksiyonları ve yaşam kaliteleri RA'nın kronik ve progresif seyri nedeniyle zamanla olumsuz etkilenir. RA' da yaşam kalitesini etkileyen en önemli faktörler ağrı ve fonksiyonel yetersizliktir (107, 108).

Fibromiyalji tüm vücutta yaygın ağrı, hassasiyet, halsizlik, yorgunluk hali, sabah tutukluğu, irritabil barsak sendromu ve uyku bozukluğu gibi durumların eşlik ettiği kronik yumuşak doku romatizmasıdır.

Fibromiyalji etyopatogenezi yaklaşık yüz yıldır araştırılmaktadır. Ancak ne fibromiyaljide ne de kronik ağrıya neden olan diğer hastalıklarda tek bir faktör sebep olarak gösterilememiştir (109).

Hastalığın primer semptomu yaygın ve gezici karakterde ağrıdır (110). Yumuşak doku şişliği, eklem katılığı, parestezi ve yorgunluk gibi somatik belirtiler,

anksiyete, depresyon ve uyku bozukluğu gibi psikolojik belirtiler sık izlenmektedir (111). En tipik muayene bulgusu palpasyonla oluşan hassas noktalar (112).

2.2.1. Epidemiyoloji

Fibromiyaljinin toplumda sıklığı %2-4'tür. Hastaların %90' ına yakını 40-60 yaş aralığındaki kadın populasyonudur (113). Hastalık prevalansı yaş arttıkça artmakta olup 60-79 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşır (114). Hastalığın tanı sıklığı genel polikliniklerde %2.1-5.7 dolayında olup romatoloji kliniklerinde %20 düzeyine çıkmaktadır (115).

Düşük sosyoekonomik düzey, sigara ve alkol kullanımı, romatizmal hastalık varlığı, kadın cinsiyet, ailede fibromiyalji varlığı, vücut kitle indeksi>30 olması ve ileri yaş fibromiyalji gelişme riskini artıran faktörler arasında sayılır (116).

2.2.2. Etyoloji ve Patogenez

Fibromiyaljinin etyolojisi net olarak bilinmemekte ve patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır. Fiziksel ve psikolojik stres, cerrahi girişim, bazı bakteriyel (Lyme hastalığı) ve viral (EBV, Parvovirus) hastalıkların hastalık gelişimini tetiklediği öne sürülmektedir (117).

Genel olarak fibromiyalji etyopatogenezi 4 ana başlıkta incelenebilir. Genetik faktörler, immunolojik faktörler, periferik teoriler, santral teoriler (114).

Genetik Faktörler

Hastaların birinci derece akrabalarında fibromiyalji sıklığının topluma oranla 8 kat sık izlenmesi ve ailevi birikimi gösteren diğer çalışmalar etyolojide genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermiştir (54). Fibromiyalji hastalarının aile bireylerinde ağrıya daha duyarlı, temporomandibuler bozukluk, irritabil barsak sendromu, baş ağrısı ve diğer bölgesel ağrı sendromları gibi durumlara yatkınlıkları daha fazladır (118). İkizlerde yapılan çalışmalarda kronik yaygın ağrı geliştirme riskinin yarısının genetik, diğer yarısının ise çevresel kökenli olduğu saptanmıştır (119). Yapılan çalışmalarda fibromiyalji etyolojisinde yer alan bazı gen polimorfizmleri; serotonin reseptör (5-HT_{2A}) polimorfizmi, serotonin transporter, dopamin D₄ reseptörü ve COMT (katekolamin O-metil transferaz) polimorfizmi

olarak söylenebilir. Tüm bu poliformizmlere sahip genler monoaminlerin taşınma ve metabolizmasında görevli olup bireyin strese cevabında önemli rol oynarlar (120).

İmmunolojik Faktörler

Son çalışmalar immun sistemin fibromiyalji parogenezinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Hastaların %11.5 inde ANA pozitif saptanmış ancak bu hastalarda kollajen doku hastalığı gelişme riskinde artış saptanmamıştır (121).

Fibromiyaljili hastalarda; bazı sitokin düzeylerinde değişim saptanmıştır. Bir çalışmada, IL-1 reseptör antikorları, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin hastalarda arttığı tespit edilmiştir (122). Başka bir çalışmada, hastalarda IL-2 reseptörü ve IL-8 düzeylerinin arttığı ve IL-8 düzeyinin ağrı şiddeti ile korele olduğu izlenmiştir (123). Diğer bir çalışmada ise fibromiyaljili hastalarda inflamasyonda rol oynayan sitokinlerden IL-6 ve IL-8'in hiperalejiye sorumlu olduğu, ayrıca sitokinlerin yaygın ağrıda inflamatuvar ve nöropatik hiperaleji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (124).

Periferik Teoriler

Uzun süreli kas gerginliği ve iskeminin fibromiyaljideki ağrının nedenlerinden biri olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur (124). Yapılan kas biyopsisinin patolojik incelemelerinde inflamasyona ilişkin tipik özellikler yoktur. Özellikle tip 2 liflerde atrofi, tip 1 liflerde eklem içi manzarası, kırmızı lifler, glikojen ve yağ birikimi, milimetrede azalmış kapiller sayısı ve subsarkolemmal mitokondriyal birikim tespit edilmiştir (125).

Bazı çalışmalarda fibromiyalji hastalarında otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir. Son dönemde yapılan sempatik sinir sistemi fonksiyonu çalışmalarında deri mikrosirkülasyonunda saptanan değişiklikler, periferik sempatik aktivitede adrenerjik hipofonksiyonu düşündürmektedir (126). Hastalardaki bu disotonomik özellikler (sempatik hiperaktivite, ancak strese karşı sempatik hiporeaktivite yanıtı hakim olması) ; sık yaşanan anksiyete, yorgunluk, uyku bozukluğu, irritabil barsak sendromu, psödo-raynaud sendromu, sıkka sendromu gibi bulguları da açıklamaktadır (127).

Santral Teoriler

Fibromiyaljide ağrıya duyarlılık artmıştır. P maddesi, endorfin ve serotonin gibi mediatörlerin değişmesi uyku bozukluğu, mizaçta değişiklik ve ağrının artmasına yol açmaktadır. P maddesinin salınımını serotonin etkileyebilir. Santral veya periferik nedenli serotonin eksikliği normal duyusal algılamayı abartılı hale çevirir (126). Bazı araştırmalar serotonin ve diğer nöromediatörlerin fibromiyalji patogenezindeki işlevini göstermektedir. Fibromiyaljili hastaların beyin omurilik sıvısındaki p maddesi düzeyi normal kontrole göre 3 kat yüksek, serotonin, noradrenalin ve dopamin seviyeleri kontrol gruplarından daha düşük bulunmuştur (128). Uyku bozukluğu, dizesteziler, yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, anksiyete ve gastrointestinal semptomlar ve bu semptomlarda iklim farklılıklarıyla değişikliğin olması serotonin eksikliği ile ilişkilendirilir (114).

Fibromiyaljili hastalarda uyku bozukluğu çok sık izlenir. Hastaların birçoğu uykuya dalmada zorlanır, uyku süresince sık sık uyanır ve sabahları yorgun uyanırlar. Uyku bozukluğunun ağrıya sekonder geliştiği düşünülmektedir (56). Kronik ağrı gelişimi, santral sinir sistemi üzerinde fiziksel ve fonksiyonel değişiklikler oluşturarak uykuyu etkileyebilir. Hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın bozulması, glial hücrelerden proinflamatuvar sitokin salınımı ve sempatik disregülasyon fibromiyaljide izlenen uyku sorunlarının altta yatan mekanizmalarıdır (129). Uyku EEG testinde fibromiyalji hastalarında uykunun NREM döneminde alfa dalgalarında artış, delta dalgalarına alfa intrüzyonu ve delta dalgalarında azalma raporlanmıştır. Alfa intrüzyonu ya da alfa delta uyku bozukluğu olarak adlandırılan bu durum dinlendirmeyen uykuya neden olmaktadır. Ancak bu EEG bulgusu fibromiyalji için spesifik olmayıp normal bireylerde, diğer kronik ağrılı durumlarda ve depresyonda da izlenebilir (130-132).

2.2.3. Klinik Bulgular

Fibromiyalji hastalarının hekime başvurmasına neden olan esas şikayet ağrıdır. Ağrının vücudun hem üst hem alt kısmında, ayrıca sağ ve sol yarısında yaygın olması temel şarttır. Hastalarda ağrısız uyaranlarla ağrı hissi, hafif ağrılı uyaranlarla şiddetli ağrı hissi oluşabilmektedir. Hastalar ağrıyı batıcı, yanıcı, zonklayıcı ve sızlayan gibi farklı şekillerde ifade etmektedir (116). Ağrı şiddeti artıp

azalmakla birlikte, ağır egzersizler, uyku bozukluğu, fiziksel (soğuk hava) ve psikolojik stres faktörleri tarafından şiddeti artmaktadır. Yerleşik hastalığı olanlarda ağrılı uyarana aşırı yanıt (hiperaljezi), ağrı eşiğinde azalma (allodini) , nosiseptör uyarısından sonra ağrının devamında artış (persistan ağrı) izlenebilir (133). Somatik ağrıdan farklı olarak hastalar ağrıyan yerlerini tam olarak gösteremez. Fibromiyaljili hastalarda ağrı şiddeti, RA hastalarına kıyasla yaklaşık 2 kat fazla olarak bildirilmiştir (134). 1-2 saat kadar süren yaygın olarak tariflenen sabah tutukluğu izlenir.

Hastalarda sık görülen yorgunluk, fiziksel aktivitelerle artmakta ve günlük yaşam aktivitelerini kısıtlamaktadır (135). Sabah yorgunluğu uyku kalitesinin en önemli göstergelerindedir. Hastalar uykularının hafif olması nedeniyle uykularından uyandıklarını, uyandıktan sonra tekrar uyumakta zorlandıklarını, sabah yorgun ve dayak yemiş gibi uyandıklarını ve uyanmakta zorluk yaşadıklarını ifade ederler (136). Yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişlik hissi, lokal ya da yaygın parestezi sık izlenen semptomlardandır. Şişlik genellikle periartiküler bölgede hissediliği için hastalar yanlışlıkla artrit tanısı alabilir (137).

Konsantrasyon bozukluğu, ani bellek kaybı ve çaresizlik duygusu bellek yakınmaları arasındadır. Migren tipi baş ağrısı sıklıkla bildirilmiş olup öykü ve fizik muayenede yüksek oranda migren, major depresyon ve panik bozukluklar gözlenmiştir. İrritabil barsak sendromu karın ağrısı, diyare ve konstipasyon gibi bozulmuş barsak alışkanlığı şeklinde kendini gösterebilir. Aşırı terleme, kutis marmorato, dermografizm, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, mitral kapak prolapsusu, dismenore, kadın üretral sendrom, huzursuz bacak sendromu, otonom sinir sistemi disfonksiyonu, tinnitus diğer nadir görülen semptom ve bulgulardır (138).

2.2.4. Tanı

ACR 1990 yılında sınıflama kriterleri geliştirmiş, 2010 yılında diagnostik kriter yerini almış, 2011'de modifiye edilmiş, 2016'da revize edilmiş. Fibromiyalji tanısı için, ilk belirtilen 1990 kriterlerine göre hassas nokta sayısı ön plandayken, revize edilen kriterlere göre vücuttaki dört kadranda olmak üzere, her bir kadranda dört hassas nokta, beraberinde yüksek semptom şiddet skala skoru (>9)

gerekmektedir. Bu değişiklikler fibromiyalji tanıılı hastaların heterojen bir grup içinde olduğunu göstermektedir (139).

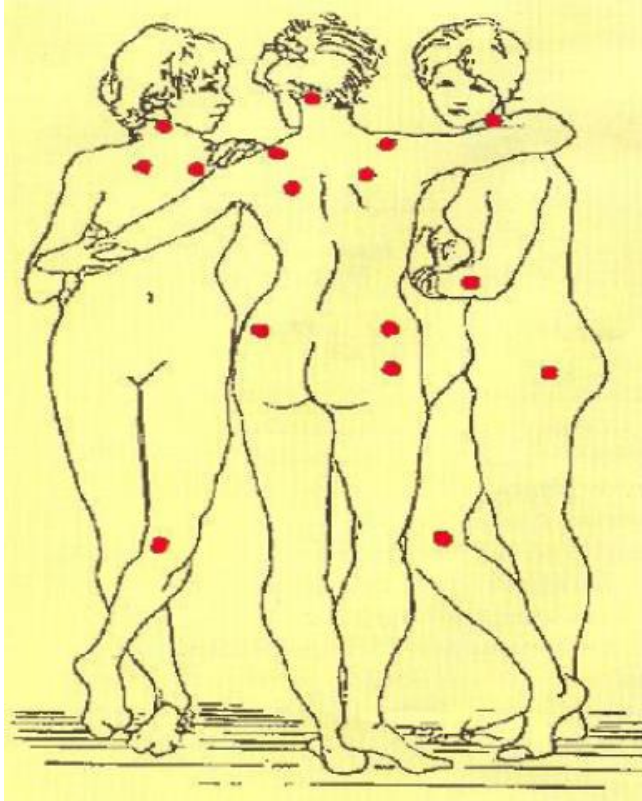
1990 yılında ACR tarafından geliştirilen klasifikasyon kriterlerine göre fibromiyalji tanısı vücudun birçok bölgesinde en az 3 aydır devam eden kronik yaygın ağrı ve aksiyal iskelette, vücudun sağ ve sol yarısı, belin üst ve alt yarısı olmak üzere dört kadranda tanımlanan 18 hassas noktanın en az 11'inde palpasyonla ağrı olmasıyla konur (136). ACR 1990 Fibromiyalji tanı kriterleri Tablo 5'te, tanımlanan 18 hassas nokta Tablo 6'da ve Şekil 2'de görülmektedir.

Tablo 5. ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

1990 ACR Fibromiyalji Tanı Kriterleri
<p>1. Yaygın ağrı öyküsü olması: en az 3 ay süredir devam eden, vücudun sağ ve sol tarafında, belin alt ve üst yarısında ağrı olması ve aksiyal iskelet(servikal omur veya göğüs kafesi veya torasik omur veya bel) ağrısı olması gerekir</p>
<p>2. Parmak ile palpasyonda 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı olması: hassas noktalar başparmak ile muayene edilir. 4 kg'lık kuvvet (tırnak yatağı beyazlaşınca kadar basınç) uygulanır ve ağrı olup olmadığı sorgulanır.</p>
<p>*İkinci bir klinik bozukluğun olması FMS tanısını geçersiz kılmaz.</p>

Tablo 6. Fibromiyalji için 1990 ACR’da tanımlanan 18 hassas nokta

Fibromiyalji için 1990’da ACR tarafından tanımlanan 18 hassas nokta;
Oksiput: Bilateral suboksipital kas insersiyolarında
Alt servikal: Bilateral C5-7 intertransvers bölgelerin önünde
Trapez: Bilateral, üst sınırın orta noktasında
Supraspinatus: Bilateral, origolarıda, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın
İkinci Kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşkede, üst yüzeylerin hemen lateralinde
Lateral epikondil: Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde
Gluteal: Bilateral, kasın üst kadranda kasın ön kıvrımında
Büyük trokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının posteriorunda
Diz: Bilateral eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında



Şekil 2. Fibromiyaljide hassas noktalar

ACR kriterleri 1990 yılından beri tüm dünyada genel olarak kabul görmüş ve tanı için kullanılmıştır. Bu kriterler, araştırmalarda kullanılmak üzere standardize edilmiş fibromiyalji tanımı oluşturma amacı taşırken, klinik pratikte kesin teşhis için kullanılma amacı taşımamaktadır. Söz konusu kriterlerde hassas noktalara uygulanacak basınç şiddeti ve süresi standardize edilmemiş ve hassasiyet terimi yeterli bir şekilde tanımlanmamıştır. Ayrıca bu kriterlerde fibromiyaljiye eşlik eden bilişsel, ruhsal, uyku bozuklukları ve yorgunluk yer almamıştır.

2010 yılında ACR, 1990 sınıflandırma kriterlerindeki hassas nokta muayenesini gerektirmeyen ve karakteristik fibromiyalji semptomları için şiddet skalası içeren birinci basamak ve uzman hekimler için uygun, basit ve pratik fibromiyalji tanı kriterleri geliştirmiştir (135). ACR 2010 Fibromiyalji tanı kriterleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. ACR 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

ACR 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri
Bir hasta aşağıdaki 3 durumu karşılırsa fibromiyalji tanı kriterlerine sahiptir
1. Yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddet skalası ≥ 5 ya da Yaygın ağrı indeksi 4-6 ve semptom şiddet skalası ≥ 9 .
2. Semptom süresi 3 ayın üzerinde olmalı
3. Ağrıyı açıklayacak başka patoloji olmamalı
1. Yaygın ağrı indeksi: Hastanın son 1 haftadır ağrı duyduğu alanların sayısı belirlenir. Skor 0 ile 19 arasında olmalıdır. •Sol Omuz kuşağı, •Sol Üst kol, •Sol Ön kol, •Sol Kalça (trokanter), •Sol Uyluk, •Sol Bacak, •Sol Çene •Göğüs •Boyun, •Sırt, •Karın, •Bel •Sağ Omuz kuşağı, Sağ Üst kol, Sağ Ön kol, •Sağ Kalça (trokanter), •Sağ Uyluk, •Sağ Bacak. •Sağ Çene
2. Semptom şiddet skalası Yorgunluk, dinlenmemiş olarak uyanma, kognitif semptomlar Yukarıdaki her 3 semptom için son bir haftadaki ciddiyet düzeyini aşağıdaki ölçeği kullanarak belirleyin: 0: problem yok 1: hafif ya da gelip geçici problemler 2: orta düzey, önemli problemler, sıklıkla mevcut ve/veya orta düzeyde 3: ciddi, yaygın, devamlı, hayatı zorlaştıran problemler Genel olarak somatik semptomları değerlendirin, hastada hangisi olduğunu belirleyin 0: semptom yok 1: az düzeyde semptom 2: orta düzeyde semptom 3: çok düzeyde semptom SS ölçek skoru 3 semptomun (yorgunluk, dinlenmemiş olarak uyanma, kognitif semptomlar) ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik semptomların kapsamının (ciddiyetinin) eklenmesiyle oluşur. Sonuç skoru 0 ile 12 arasındadır.
3. Somatik semptomlar: Kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk, problemi düşünmek ya da hatırlamak, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karınalanma, baş dönmesi, insomnia, depresyon, kabızlık, üst batında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kurdeşen/şerit, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat duyusunda kayıp/azalma, nöbetler, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, işitme güçlükleri, kolay morarma, saç kaybı, sık idrara çıkma, ağrılı idrara çıkma ve mesane spazmları.

Fibromiyalji tanı kriterleri 2010 yılında büyük oranda değiştirilmiştir. Yeni kriterlerde mental belirtiler ve semptom şiddet skalası dahil edilmiş, hassas noktalar çıkarılmıştır. Klinik pratikte hassas nokta sayımında zorluklar yaşanmıştır. Yorgunluk ve bilişsel bozukluk gibi sık izlenen semptomlar 1990 ACR fibromiyalji tanı kriterlerinin eksikliği olarak düşünölmüştür. Ayrıca tedavi sonrası hastalarda hassas nokta sayısının azalması tanı koymada zorluklara neden olmuştur (135).

ACR 2013 Fibromiyalji tanı kriterleri Tablo 8’de verilmiştir.



Tablo 8. ACR 2013 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

ACR 2013 Fibromiyalji Tanı Kriterleri		
	Kriter tanımı	Vücut bölgesi
1.Semptomlar ve ağrı yerleşimi son 3 aydır devam etmeli		
2. Ağrı yerleşim skoru (AYS) >17	Son 1 haftada devamlı ağrı hissedilen yerler saptanır. Skorlama 0-28 arasındadır.	Göğüs ön Boyun Orta sırt Orta bel Sağ-sol sırt Sağ-sol bel Sağ-sol çene Sağ-sol omuz Sağ-sol kol Sağ-sol el bileği Sağ-sol el Sağ-sol kalça Sağ-sol uyluk Sağ-sol diz Sağ-sol ayak bileği Sağ-sol ayak
3. Semptom etkilenme sorgulanması (SES) >21	Son 1 haftada hissedilen belirtilerin yoğunluğu 0-10 arasında değerlendirilir. Skorlama 0-100 arasındadır. Elde edilen skor ikiye bölünür.	1. Ağrı (0-10) 2. Enerji (0-10) 3. Tutukluk (0-10) 4. Uyku (0-10) 5. Depresyon (0-10) 6. Hafıza problemleri (0-10) 7. Anksiyete (endişe) (0-10) 8. Dokunmaya duyarlılık(0-10) 9. Denge problemleri(0-10) 10. Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık (0-10)

2010/2011 fibromiyalji kriterlerinin 2016 revizyonu geliştirildi. ACR 2016 Fibromiyalji Tanı Kriterleri Tablo 9'da verilmiştir. Aşağıdaki kriterlere uyduğunda erişkinler fibromiyalji teşhisi konabilir: (140)

Tablo 9. ACR 2016 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

ACR 2016 Fibromiyalji Tanı Kriterleri				
1) Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (SSS) ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi 4-6 ve SSS ≥ 9				
2) 5 bölgeden en az 4 'ünde ağrı olarak tanımlanan genelleştirilmiş ağrı mevcut. Çene, göğüs ve karın ağrısı genelleştirilmiş ağrı tanımına dahil değildir.				
3) Semptomlar en az 3 ay boyunca mevcut olup benzer seviyededir.				
4) Diğer teşhislere bakılmaksızın fibromiyalji tanısı geçerlidir. Fibromiyalji tanısı, diğer klinik olarak önemli hastalıkların varlığını dışlamaz.				
Yaygın ağrı indeksi (0-19)				
Geçen hafta boyunca hastaların ağrılı bölgeleri kaydedilir, kaç bölgede olduğu skorlanır.				
Sağ Üst Bölge	Sol Üst Bölge	Sağ Alt Bölge	Sol Alt Bölge	Aksiyel Bölge
Sağ çene*	Sol çene*	Sağ kalça	Sol kalça	Boyun
Sağ omuz	Sol omuz	Sağ uyluk	Sol uyluk	Bel
Sağ üst kol	Sol üst kol	Sağ bacak	Sol bacak	Sırt
Sağ ön kol	Sol ön kol			Göğüs*
				Karın*
*jeneralize ağrı tanımına dahil değildir				
Semptom şiddeti skalası (0-12)				
Son 7 gün içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?				
-Yorgunluk				
-Dinlenmeden uyanma				
-Bilişsel semptomlar				
0: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli				
Son 6 ay içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?				
-Baş ağrısı				
-Karında ağrı veya kramplar				
-Depresyon				
0: Hayır 1: Evet				
Fibromiyalji Şiddet Ölçeği (FŞÖ): Yaygın ağrı indeksi (YAI)+ Semptom şiddeti skalası (SSS)				

2.2.5. Tedavi

Farmakolojik ve nonfarmakolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Genel olarak nonfarmakolojik yöntemler arasında en etkili tedavi yöntemi bireye göre uyarlanmış egzersiz ve psikoeğitimsel yaklaşımlardır. Tüm hastalarda, özellikle psikolojik ek komorbiditesi olanlarda, hastaların bir psikoloğa yönlendirilmesi düşünülmelidir. Farmakolojik tedavinin yalnızca semptom yönetimine katkısı vardır. Tüm ilaçlar düşük dozlarla başlanmalı ve tedbirli bir şekilde artırılmalıdır. İlaç seçiminde hastanın ağrı, uyku bozukluğu ve psikolojik sıkıntı gibi baskın belirtileri göz önünde bulundurulmalı, bu şikayetlere göre ilaç tercihi yapılmalıdır. Kullanımını destekleyen kanıtların düzeyi düşük olmasına rağmen, düşük doz amitriptilin, fibromiyaljide uyku bozukluğu ve ağrının tedavisinde geleneksel olarak birinci seçenek ilaçtır. Sinir sisteminde azalan inhibitör mediatörler arasında noradrenalin ve serotonin bulunur. Duloksetin'in günlük 60 mg dozunun hastaların en az %50 sinde rahatlama sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir. Milnasipran da tıpkı duloksetin gibi serotonin ve noradrenalin geri alımını engeller. Önerilen doz bölünmüş dozlarda günde 100 mg'dır. İlimli bir etkinliğe sahip olduğunu gösteren yüksek düzeyde bir kanıt mevcuttur. Milnasipran'ın kilo verme üzerine etkisinin olmaması ve hafif bir kilo artışına neden olabilmesiyle obez hastaların yönetiminde rolü sınırlıdır. Ağrı mediatörlerinden glutamat ve P maddesi konsantrasyonları fibromiyaljide artmaktadır. Pregabalin ve gabapentinin potansiyel ağrı düzenleyici, fizyolojik uyku artırıcı ve anksiyolitik etkilere sahip olmaları, tedavi hedefleri göz önüne alındığında tedavide bir seçenek olabileceklerini göstermektedir. Pregabalinin uyku kalitesine olumlu etkisi olmasına karşın, kilo alma kullanımını sınırlamaktadır. Tramadol, memantin ve pramipeksol ile tedavi edilen alt gruplarda rastgele kontrollü çalışmaların ön kanıtları vardır. Kodein, fentanil ve oksikodon gibi opioidler zayıf klinik yanıt ve artmış opioid bağımlılığı nedeniyle kontrendikedir. Tek başına parasetamol etkinliği için yeterli kanıt yoktur. NSAII 'lerin etkisiz olduklarına yönelik zayıf kanıtlar mevcuttur (141).

2016 EULAR güncellenen tedavi önerilerine (142) göre;

1) Optimum tedavi; hızlı tanı ve hastaya durumla ilgili yeterli bilgilendirme yapılmasını gerektirir.

2) Ağrı, fonksiyon ve psikososyal durumun kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerekir.

3) Tedavide yaşam kalitesini kademeli olarak artırmayı amaçlayan bir yaklaşım izlenmelidir.

4) Öncelikle nonfarmakolojik yöntemlere odaklanılmalıdır.

5) Tedavi; maliyet, güvenlik sorunları ve hasta tercihi dikkate alınarak düzenlenmelidir.

6) Egzersiz; özellikle ağrı, fiziksel fonksiyon, iyilik hali üzerine etkileri ve ayrıca ulaşılabilirlik, nispeten düşük maliyet ve güvenlik kaygıları olmaması nedeniyle güçlü öneri olarak kabul edilmiştir.

7) Mevcut kanıtlar, aerobik ya da güçlendirme egzersizlerinin birbirine üstünlüğünü gösterememiştir.

8) Meditasyonun uyku, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine, dikkatlilik temelli stres azaltma yönteminin ağrı ve yaşam kalitesi üzerine, akupunkturun ağrı ve yorgunluk üzerine, hidroterapinin ağrı ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olması nedeniyle zayıf öneri olarak kabul edilmişlerdir.

9) Masaj, hipnoterapi, kapsaisin, biofeedback, S-adenozilmetionin; yetersiz etkinlik ya da çalışma kalitesinin düşük olması nedeniyle önerilmeyen nonfarmakolojik tedavi yöntemleridir.

10) Manipülasyon güvenlik endişeleri nedeniyle önerilmemiştir.

11) Bahsedilen terapötik yaklaşımların etkisizliği halinde hastanın ihtiyacına göre bireyselleştirilmiş tedavi önerilmiştir.

12) Duygu durum bozukluğu ya da yetersiz başa çıkma stratejileri olan hastalar için psikolojik terapiler düşünülmelidir.

13) Bilişsel davranışçı terapinin, ağrı, disabilite ve ruh halini iyileştirme konusunda uzun vadede ılımlı etkileri olmuştur.

14) Şiddetli ağrısı olan hastalarda duloksetin, pregabalın ve tramadol tedavileri düşünülmelidir.

15) Uyku bozukluğu olanlar için amitriptilin, siklobenzaprin ve pregabalin tedavileri düşünülmelidir.

16) Şiddetli disabilitesi olanlar için bireysel terapilere kıyasla, multimodal rehabilitasyon programları düşünülmelidir.

17) Multimodal rehabilitasyon programlarıyla kısa vadede çok iyi sonuçlar elde edilmiştir.

18) Etkinliklerinin olmaması nedeniyle; NSAII'ler, monoamin oksidaz inhibitörleri ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerini içeren çeşitli farmakolojik tedaviler önerilmemiştir.

19) Yetersiz etkinlik ve yüksek yan etki riski nedeniyle büyüme hormonu, sodyum oksibat, güçlü opioidler ve kortikosteroidlerin kullanımı önerilmemektedir.

2.3. ANKSİYETE BOZUKLUĞU

Anksiyete, nedeni bilinmeyen, içten gelen, belirsiz, sıkıntı, kaygı, korku, kötü bir şey olacakmış hissi ile yaşanan bir bunalım duygusudur. Yaşamı tehdit eden ya da tehdit şeklinde algılanan bir çeşit alarm duygusudur. İçten veya dıştan gelen tehlikeler ya da tehlike beklentilerine karşı yaşanan bir tepkidir (143).

Toplumda en sık izlenen ruhsal bozukluklar anksiyete bozukluklarıdır. Yapılan çalışmalarda Amerikan toplumunda erişkinlerin dörtte birinde anksiyete bozukluğu saptanmıştır (143). Anksiyete bozukluklarının bedensel, bilişsel ve davranışsal belirtileri Tablo 10'da, anksiyete bozukluklarının alt tipleri Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 10. Anksiyete bozukluklarının bedensel, bilişsel ve davranışsal belirtileri (144):

Bedensel	Terleme, titreme Çarpıntı, göğüste sıkışma Nefes alamama, boğulma hissi Hiperventilasyon, hipertansiyon Baş dönmesi, sersemlik Miyalji, kaslarda gerginlik hissi
Bilişsel	Obsesyonlar Endişeler İntrusif düşünceler, imgeler Katastrofik düşünceler
Davranışsal	Kompulsiyonlar Kaçınma Yardım arama Güvenlik davranışları

Tablo 11. Anksiyete bozukluklarının alt tipleri (143):

Yaygın anksiyete bozukluğu
Panik bozukluk
Özgül fobi
Sosyal fobi
Obsesif-kompulsif bozukluk
Posttravmatik stres bozukluğu
Akut stres bozukluğu
Genel tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu
Madde kullanımına bağlı anksiyete bozukluğu
Başka türlü adlandırılmayan anksiyete bozukluğu

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

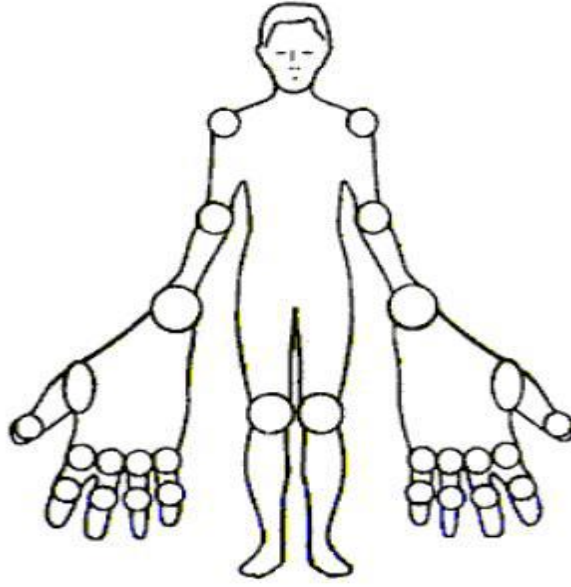
Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde RA tanısı ile takipli olan 31 hasta dahil edildi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi bilimsel araştırmalar etik kurulundan onay alındı. RA nedeniyle takip edilen ve takibinde tsDMARD ya da bDMARD başlanan hastaların daha önceki poliklinik anamnez, laboratuvar ve radyografik görüntü kayıtları incelendi. Hastaların tsDMARD ya da bDMARD başlangıcındaki, başlangıç sonrası 1. ay ve 3.ay kontrollerindeki kayıtlar değerlendirildi. Her üç kontroldeki kayıtlarda yer alan hassas ve şiş eklem sayıları, ESH ve CRP değerleri ve hastanın global sağlık skoru ile hesaplanan DAS 28 skoru, 2013 ACR Fibromiyalji tanı kriterlerine göre fibromiyalji varlığı ya da yokluğu, VAS skoru, HAD ölçeği skoru, diz ve el radyografilerine göre osteoartrit olup olmadığına bakıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriteri tsDMARD ya da bDMARD kullanan RA hastası olması olarak kabul edildi. Biyolojik DMARD kullanmayanlar, gebelik ya da laktasyon durumunda olanlar ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Kullanılan Ölçekler

3.2.1. Hastalık Aktivite Skoru (DAS28)

DAS 28 skoru RA hastalarında kullanılan ve hastanın o andaki hastalık aktivite durumunu gösteren belirteçtir. Ölçeğin hesaplanmasında kullanılan eklemler (Şekil 2'de gösterilmiştir); omuz (2 adet), dirsek (2 adet), el bileği (2 adet), el PİF (10 adet), el MKF (10 adet), ve diz (2 adet) eklemleridir. DAS 28 skorlamasında 28 eklemdaki şişlik ve hassasiyet, ESH değeri ve hastanın genel sağlık değerlendirmesi dikkate alınır. $DAS28 (ESH) = 0.56 \times \sqrt{HES28} + 0.28 \times \sqrt{\text{ŞES28}} + 0.014 \times HGD + 0.70 \times \ln (ESH)$ formülüyle hesaplanır. DAS 28 değeri <2.6 olanlar remisyona, 2.6-3.2 arası olanlar düşük aktivite düzeyi, 3.2-5.1 arası olanlar orta hastalık aktivite düzeyi ve 5.1< olanlar yüksek hastalık aktivite düzeyi olarak değerlendirildi. DAS 28 skoru hastanın takibinde, tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde değerli ve güvenilir bir parametredir (145).



Şekil 3. DAS 28’de değerlendirilen eklemler

3.2.2. Görsel Analog Skala

10 cm lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığının şiddetini değerlendirmesi istendi. Bu çizginin bir ucunun en iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki hastalık durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak hastaya işaretletirildi. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçüldü (146).

3.2.3. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

Anksiyete ve depresyon riskini belirlemek, düzey ve şiddetini ölçmek üzere Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiştir (147). Özellikle bedensel hastalığı olanlarda uygulanması tercih edilir. Toplam 14 maddeden oluşur. Bunlardan yedisi anksiyeteyi, yedisi depresyonu ölçmektedir. Anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 7/8, depresyon alt ölçeği için 7/8 bulunmuştur. Dörtlü likert tipi ölçüm sağlar. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (148).

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik

değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One – Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grup arasında ölçümsel değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza KTÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde RA tanısıyla takip edilen ve takibinde bDMARD ya da tsDMARD başlanan 31 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $52,32 \pm 13,93$ 'tü. Hastalara ait demografik veriler Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastalara ait demografik veriler

Karakteristik özellikler-1	n (%)	
Cinsiyet	-Kadın	28 (90,3)
	Erkek	3 (9,7)
Medeni durum	- Bekar/Dul	25 (80,6)
	Evli	6 (19,4)
Eğitim durumu	-Yok	4 (12,9)
	İlkokul	14 (45,2)
	Ortaokul ve üzeri	13 (41,9)
Ek sistemik hastalık (Komorbidite)	-Yok	20 (64,5)
	Var	11 (35,5)
Vücut kitle indeksi (BMI)	-<25	6 (19,4)
	25-29.99	12 (38,7)
	30 ve üzeri	13 (41,9)
Sigara kullanımı	-İçmemiş	16 (51,6)
	İçiyor	9 (29,0)
	Bırakmış	6 (19,4)

Hastaların %35,5' inde ek sistemik hastalık (komorbidite) mevcuttu. Bunlar arasında en sık görülen (%35,5) hipertansiyondu. Kardiyovasküler hastalık hastaların %6,5'inde mevcutken serebrovasküler hastalık ve diyabetes mellitus hastaların %3,2 sinde RA'ya eşlik ediyordu.

Hastaların %71,0'ında seroloji pozitif, %38,7'sinde tanı süresi 10 yıldan uzundu. Hastaların %38,7 ile en çok kullandığı tsDMARD ya da bDMARD Tofasitinib'di. Mevcut tsDMARD ya da bDMARD tedaviye ek olarak hastaların %54,8 i csDMARD, %67,7'si ise kortikosteroid kullanıyordu. Radyografik olarak

hastaların %58,1'inde diz osteoartriti, %35,5'inde el osteoartriti mevcuttu. Hastalara ait bazı klinik veriler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastalara ait bazı klinik veriler

Karakteristik özellikler-2		n (%)
Seroloji	-Seronegatif	9 (29,0)
	Seropozitif	22 (71,0)
RA tanı süresi (Ort: 8,84±5,71)	-5 yıldan az	9 (29,0)
	5-10 yıl	10 (32,3)
	10 yıldan fazla	12 (38,7)
Kullandığı tsDMARD ya da bDMARD	-Tofasitinib	12 (38,7)
	Tosilizumab	5 (16,1)
	Rituksimab	5 (16,1)
	Etanersept	5 (16,1)
	Adalimumab	3 (9,7)
	Abatasept	1 (3,2)
CsDMARD kullanımı	-Kullanmıyor	14 (45,2)
	Kullanıyor	17 (54,8)
Kortikosteroid kullanımı	-Kullanmıyor	10 (32,3)
	Kullanıyor	21 (67,7)
Diz osteoartriti varlığı	-Yok	13 (41,9)
	Var	18 (58,1)
El osteoartriti varlığı	-Yok	20 (64,5)
	Var	11 (35,5)

Tablo 14. tsDMARD ya da bDMARD başlangıcı ve sonrasında RA hastalık aktivitesine (DAS 28) göre hasta sayısı

	DAS 28 (CRP)			DAS 28 (ESH)		
	Başlangıç n (%)	1.ay n (%)	3.ay n (%)	Başlangıç n (%)	1.ay n (%)	3.ay n (%)
Remisyon	-	-	6 (19,4)	-	1 (3,2)	6 (19,4)
Düşük hastalık aktivitesi	-	4 (12,9)	10 (32,3)	-	2 (6,5)	4 (12,9)
Orta hastalık aktivitesi	3 (9,7)	24 (77,4)	14 (45,2)	-	20 (64,5)	17 (54,8)
Yüksek hastalık aktivitesi	28 (90,3)	3 (9,7)	1 (3,2)	31 (100)	8 (25,8)	4 (12,9)

Çalışmamızda RA hastalık aktivitesi DAS 28 skoruna göre belirlendi. DAS 28 skoru $>5,1$ olanlar yüksek hastalık aktivitesi, $3,2-5,1$ olanlar orta hastalık aktivitesi, $2,6-3,2$ olanlar düşük hastalık aktivitesi, $<2,6$ olanlar remisyon olarak değerlendirildi. DAS 28 skoru ESH ve CRP değerleriyle ayrı ayrı hesaplanarak eş zamanlı iki farklı skor elde edildi.

Hastaların tsDMARD veya bDMARD başlangıcında DAS 28 (CRP) ortalama değeri $6,15\pm0,84$, 1 ay sonra $1,98\pm0,77$, 3 ay sonra $2,80\pm0,71$ 'di. DAS 28 (CRP) skoruna göre tedavi başlangıcında hastaların %90,3'ü yüksek hastalık aktivitesine sahipken, 3.ayın sonunda %3,2 si yüksek hastalık aktivitesinde sebat etmiş, %32,3'ü düşük hastalık aktivitesine ve %19,4'ü remisyona ulaşmış olup toplamda %51,7 oranında tedavi hedefi sağlanmış oldu.

Hastaların tsDMARD veya bDMARD başlangıcında DAS 28 (ESH) ortalama değeri $6,51\pm0,94$, 1 ay sonra $2,05\pm0,71$, 3 ay sonra $2,83\pm0,70$ 'ti. DAS 28 (ESH) skoruna göre tedavi başlangıcında hastaların hepsi (%100'ü) yüksek hastalık

aktivitesine sahipken, 3.ayın sonunda %12,9'u yüksek hastalık aktivitesinde sebat etmiş, %12,9'u düşük hastalık aktivitesine ve %19,4'ü remisyona ulaşmış olup toplamda %32,3 oranında tedavi hedefi sağlanmış oldu.

Tablo 15. tsDMARD ya da bDMARD başlangıcı ve sonrasında HAD ölçeği skorlarına göre hasta sayısı

	HAD Ölçeği Anksiyete Skoru			HAD Ölçeği Depresyon Skoru		
	Başlangıç n (%)	1.ay n (%)	3.ay n (%)	Başlangıç n (%)	1.ay n (%)	3.ay n (%)
Normal	8 (25,8)	14 (45,2)	14 (45,2)	14 (45,2)	17 (54,8)	18 (58,1)
Sınırdaki	10 (32,3)	9 (29,0)	11 (35,5)	6 (19,4)	7 (22,6)	6 (19,4)
Anormal	13 (41,9)	8 (25,8)	6 (19,4)	11 (35,5)	7 (22,6)	7 (22,6)

HAD ölçeğine göre sınırdaki ve anormal olan sonuçlar (normal değer aralığı dışındaki tüm sonuçlar) anksiyete bozukluğu ve depresyon lehine değerlendirmeye alındı.

HAD anksiyete skoruna göre başlangıçta hastaların %41,9'u anormal, %32,3'ü sınırdaki olmak üzere toplamda hastaların %74,2'sinde anksiyete lehine bulgular tespit edildi. Bu oran, 3.ayın sonunda %19,4'ü anormal ve %35,5'i sınırdaki olmak üzere toplamda %54,9'a geriledi.

HAD depresyon skoruna göre başlangıçta hastaların %35,5'i anormal, %19,4'ü sınırdaki olmak üzere toplamda hastaların %54,9'unda depresyon lehine bulgular tespit edildi. Bu oran, 3.ayın sonunda %22,6'sı anormal ve %19,4'ü sınırdaki olmak üzere toplamda %42,0'a geriledi.

Hastaların VAS ortalaması ts DMARD ya da bDMARD başlangıcında 8,19±1,54 , 1 ay sonra 4,32±1,47 , 3 ay sonra 2,97±1,30 du.

4.1. Fibromiyalji Varlığı ve HAD Skoruna Göre Anksiyete Bozukluğu ve Depresyon Varlığının RA Hastalık Aktivitesi (DAS 28) ve Görsel Aktivite Skoru (VAS) Üzerine Etkisi

Tablo 16. 2013 ACR tanı kriterlerine göre Fibromiyalji olan ve olmayan hastalarda 1.ve 3.aylarda bakılan DAS 28 skorları ortalamalarının karşılaştırılması

RA hastalık aktivitesi ortalaması	Fibromiyalji		P
	Var (n=18)	Yok (n=13)	
DAS 28 (CRP) başlangıç	6,36±0,87	5,86±0,74	0,099
DAS 28 (CRP) 1. ay	4,38±0,69	3,90±0,94	0,109
DAS 28 (CRP) 3. ay	3,62±0,79	2,98±0,84	0,013
DAS 28 (ESH) başlangıç	6,77±0,94	6,15±0,85	0,067
DAS 28 (ESH) 1. ay	4,72±0,70	4,10±1,12	0,069
DAS 28 (ESH) 3. ay	4,04±0,91	3,19±1,05	0,022

Başlangıçta fibromiyaljisi olanlarda olmayanlara göre başlangıçta ve 1.aydaki DAS 28 (CRP) ve DAS 28 (ESH) değerleri değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ancak, 3. aydaki DAS 28 (CRP) ve DAS 28(ESH) değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05).

Tablo 17. 2013 ACR tanı kriterlerine göre Fibromiyalji olan ve olmayan hastalarda 1.ve 3.aylarda bakılan DAS 28 ve VAS skorlarında başlangıca göre azalma düzeylerinin karşılaştırılması

Hastalık	DAS 28 skorunda azalma				VAS skorunda azalma	
	DAS 28 (CRP) 1. ay	DAS 28 (CRP) 3. ay	DAS 28 (ESH) 1. ay	DAS 28 (ESH) 3. ay	VAS 1. ay	VAS 3. ay
Fibromiyalji (n, %)						
Var (18, %58,1)	2,0±0,9	2,8±0,8	2,1±0,8	2,7±0,8	3,9±1,7	5,0±1,7
Yok (13, %41,9)	2,0±0,6	2,9±0,6	2,0±0,7	3,0±0,6	3,8±1,4	5,5±1,7
P	0,929	0,609	0,968	0,387	0,767	0,260

Hastalarda fibromiyalji varlığı ya da yokluğu 2013 ACR tanı kriterleri esas alınarak tespit edildi. DAS 28 ve VAS skorlarındaki azalma miktarları tespit edilirken başlangıç esas alınarak, 1. ve 3. ay sonundaki skorlarla başlangıç skorları arasındaki fark hesaplanarak değerlendirilmeye alındı.

2013 ACR tanı kriterlerine göre fibromiyaljisi olan ve olmayan hastalar arasında 1.ve 3.aylarda bakılan DAS 28 (CRP), DAS 28 (ESH) ve VAS skorlarında başlangıca göre azalma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 18. Başlangıçta fibromiyalji, anksiyete ve depresyonu olan ve olmayanlarda eş zamanlı VAS ortalamalarının karşılaştırılması

	Fibromiyalji		Anksiyete		Depresyon	
	Var (n=18)	Yok (n=13)	Var (n=23)	Yok (n=8)	Var (n=17)	Yok (n=14)
VAS başlangıç	8,44 ± 1,46	7,85 ± 1,66	8,22 ± 1,45	8,13 ± 1,89	8,24 ± 1,60	8,14 ± 1,51
P	0,289		0,944		0,789	

Başlangıçta fibromiyalji, anksiyete ya da depresyonu olan ve olmayanlarda VAS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 19. HAD ölçeğine göre başlangıçta anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı DAS 28 skorları ortalamalarının karşılaştırılması

RA hastalık aktivitesi ortalaması	Anksiyete			Depresyon		
	Var (n=23)	Yok (n=8)	P	Var (n=17)	Yok (n=14)	P
DAS 28 (CRP)	6,31±0,87	5,71±0,62	0,084	6,40±0,84	5,86±0,76	0,075
DAS 28 (ESH)	6,70±0,97	5,95±0,59	0,049	6,82±0,90	6,13±0,87	0,039

HAD ölçeğine göre başlangıçta anksiyete ya da depresyonu olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı bakılan DAS 28 (CRP) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken, DAS 28 (ESH) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 20. HAD ölçeğine göre 1.ayda anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı DAS 28 skorları ortalamalarının karşılaştırılması

RA hastalık aktivitesi ortalaması	Anksiyete			Depresyon		
	Var (n=17)	Yok (n=14)	P	Var (n=14)	Yok (n=17)	P
DAS 28 (CRP)	4,40±0,63	3,90±0,96	0,108	4,54±0,72	3,87±0,79	0,022
DAS 28 (ESH)	4,83±0,64	4,01±1,06	0,019	4,94±0,72	4,07±0,93	0,008

HAD ölçeğine göre 1.ayda anksiyete olan ve olmayanlar arasında eş zamanlı bakılan DAS 28 (CRP) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken DAS 28 (ESH) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

HAD ölçeğine göre 1.ayda depresyonu olan ve olmayanlar arasında eş zamanlı bakılan hem DAS 28 (CRP) hem de DAS 28 (ESH) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Tablo 21. HAD ölçeğine göre 3.ayda anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı DAS 28 skorları ortalamalarının karşılaştırılması

	Anksiyete		P	Depresyon		P
	Var (n=17)	Yok (n=14)		Var (n=13)	Yok (n=18)	
RA hastalık aktivitesi ortalaması						
DAS 28 (CRP)	3,68±0,78	2,94±0,79	0,014	3,62±0,76	3,16±0,89	0,128
DAS 28 (ESH)	4,13±0,94	3,13±0,92	0,006	4,10±0,84	3,38±1,09	0,057

HAD ölçeğine göre 3.ayda anksiyetesi olan ve olmayanlar arasında eş zamanlı bakılan hem DAS 28 (CRP) hem de DAS 28 (ESH) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

HAD ölçeğine göre 3.ayda depresyonu olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı bakılan DAS 28 (CRP) ve DAS 28 (ESH) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 22. HAD ölçeğine göre başlangıçta anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda DAS 28 ve VAS skorlarındaki değişimin karşılaştırılması

		DAS 28 skorunda azalma düzeyi				VAS skorunda azalma düzeyi	
		DAS 28 (CRP) 1. ay	DAS 28 (CRP) 3. ay	DAS 28 (ESH) 1. ay	DAS 28 (ESH) 3. ay	VAS 1. ay	VAS 3. ay
Anksiyete	Var (23)	2,0±0,8	2,7±0,8	2,1±0,8	2,7±0,8	3,7±1,5	4,9±1,5
	Yok (8)	1,8±0,6	3,0±0,4	1,9±0,4	3,1±0,4	4,5±1,8	6,1±2,0
P		0,526	0,404	0,718	0,238	0,198	0,058
Depresyon	Var (17)	2,0±1,0	2,8±0,9	2,0±0,9	2,8±0,8	3,9±1,9	5,2±1,7
	Yok (14)	2,0±0,4	2,8±0,5	2,1±0,5	2,9±0,6	3,9±1,2	5,3±1,7
P		0,942	0,767	0,953	0,836	0,966	0,715

Hastalarda HAD ölçeğine göre sınırda ya da anormal sonuçlar anksiyete bozukluğu ya da depresyon lehine kabul edildi. DAS 28 ve VAS skorlarındaki azalma miktarları tespit edilirken başlangıç esas alınarak, 1. ve 3. ay sonundaki skorlarla başlangıç skorları arasındaki fark hesaplandı.

HAD ölçeğine göre başlangıçta anksiyete ya da depresyonu olan ve olmayan hastalar arasında 1.ve 3.aylarda bakılan DAS 28 (CRP), DAS 28 (ESH) ve VAS skorlarında başlangıca göre azalma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 23. HAD ölçeğine göre 1.ay sonunda anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda DAS 28 ve VAS skorlarındaki değişimin karşılaştırılması

		DAS 28 skorunda azalma düzeyi				VAS skorunda azalma düzeyi	
		DAS 28 (CRP) 1. ay	DAS 28 (CRP) 3. ay	DAS 28 (ESH) 1. ay	DAS 28 (ESH) 3. ay	VAS 1. ay	VAS 3. ay
Anksiyete	Var (17)	2,1±0,9	2,8±0,9	2,1±0,9	2,8±0,9	3,6±1,6	5,1±1,6
	Yok (14)	1,9±0,5	2,8±0,4	2,0±0,5	2,9±0,5	4,2±1,5	5,4±1,8
P		0,519	0,824	0,905	0,755	0,282	0,428
Depresyon	Var (14)	1,9±1,1	2,8±0,9	2,0±0,9	2,8±0,9	3,9±1,9	5,2±1,9
	Yok (17)	2,0±0,4	2,8±0,5	2,1±0,5	2,9±0,6	3,9±1,3	5,2±1,6
P		0,787	0,882	0,718	0,823	0,966	0,776

Hastalarda HAD ölçeğine göre sınırda ya da anormal sonuçlar anksiyete bozukluğu ya da depresyon lehine kabul edildi. DAS 28 ve VAS skorlarındaki azalma miktarları tespit edilirken başlangıç esas alınarak, 1. ve 3. ay sonundaki skorlarla başlangıç skorları arasındaki fark hesaplandı.

HAD ölçeğine göre 1.ay sonunda anksiyete bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında 1.ve 3.aylarda bakılan DAS 28 (CRP), DAS 28 (ESH) ve VAS skorlarında başlangıca göre azalma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HAD ölçeğine göre 1.ay sonunda depresyon olan ve olmayan hastalar arasında 1.ve 3.aylarda bakılan DAS 28 (CRP), DAS 28 (ESH) ve VAS skorlarında başlangıca göre azalma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 24. HAD ölçeğine göre 3.ay sonunda anksiyete ya da depresyon olan ve olmayan hastalarda DAS 28 ve VAS skorlarındaki değişimin karşılaştırılması

		DAS 28 skorunda azalma düzeyi		VAS skorunda azalma düzeyi
		DAS 28 (CRP) 3. ay sonu azalma	DAS 28 (ESH) 3. ay sonu azalma	VAS 3. ay sonu azalma
Anksiyete	Var (17)	2,8±0,9	2,8±0,9	5,1±1,6
	Yok (14)	2,8±0,4	2,9±0,5	5,4±1,8
P		0,814	0,755	0,428
Depresyon	Var (13)	2,8±1,0	2,8±0,9	5,3±1,9
	Yok (18)	2,8±0,5	2,9±0,6	5,2±1,5
P		0,907	0,861	1,000

Hastalarda HAD ölçeğine göre sınırda ya da anormal sonuçlar anksiyete bozukluğu ya da depresyon lehine kabul edildi. DAS 28 ve VAS skorlarındaki azalma miktarları tespit edilirken başlangıç esas alınarak, 3. ay sonundaki skorlarla başlangıç skorları arasındaki fark hesaplandı.

HAD ölçeğine göre 3.ay sonunda anksiyete bozukluğu olan ve olmayan hastalar arasında 3.ayda bakılan DAS 28 (CRP), DAS 28 (ESH) ve VAS skorlarında başlangıca göre azalma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HAD ölçeğine göre 3.ay sonunda depresyon olan ve olmayan hastalar arasında 3.ayda bakılan DAS 28 (CRP), DAS 28 (ESH) ve VAS skorlarında başlangıca göre azalma düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4.2. RA Hastalık Aktivitesinde (DAS 28 skoru) Azalmanın HAD Skorunda Azalma Üzerine Etkisi

Hastalarda 1. ve 3. ay sonundaki DAS 28 değerlerinde azalma düzeyinin eş zamanlı ya da sonraki takipte bakılan HAD ölçeğinde anksiyete bozukluğu ve depresyon oranında azalmaya etkisi incelendi.

Hastalar 1.ay sonunda DAS 28 skorunda azalma düzeyi 2'nin altında ve 2 ve daha üzerinde olanlar şeklinde, 3. ay sonunda DAS 28 skorunda azalma düzeyi 2,8'in altında ve 2,8 ve daha üzerinde olanlar şeklinde ikişer gruba ayrıldı.

DAS 28 skorlarında azalma düzeyi ile HAD skorlarında azalma düzeyi arasında korelasyon olup olmadığının tespiti için 1. ve 3. ay sonunda hesaplanan HAD anksiyete ve depresyon skorlarıyla ilgili yapılan gruplamaya göre (anormal, sınırdaki, normal) başlangıçta anormal grupta olup sınırdaki veya normal gruba ya da başlangıçta sınırdaki grubunda olup normal gruba geçen hasta sayısı HAD skorunda azalma olanlar, diğer hastalar azalma olmayanlar olarak değerlendirildi.

Tablo 25. 1.ay sonundaki DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçeği anksiyete skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 1.ay anksiyete skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (CRP) 1.ay sonundaki azalma	< 2	13 (%81,3)	3 (%18,7)	16 (%51,6)
	≥ 2	10 (%66,7)	5 (%33,3)	15 (%48,4)
	Toplam	23 (%74,2)	8 (%25,8)	31 (%100)
	P	0,433		

DAS 28 (CRP) skorunda 1.ay sonunda azalma düzeyi ile eş zamanlı HAD anksiyete skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 26. 1.ay sonundaki DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, 3.ay sonundaki HAD ölçeği anksiyete skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 3.ay anksiyete skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (CRP) 1.ay sonundaki azalma	< 2	11 (%68,8)	5 (%31,3)	16 (%51,6)
	≥ 2	10 (%66,7)	5 (%33,3)	15 (%48,4)
	Toplam	21 (%67,7)	10 (%32,3)	31 (%100)
	P	1,000		

DAS 28 (CRP) skorunda 1.ay sonunda azalma düzeyi ile 3.ay sonu HAD anksiyete skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 27. 1.ay sonundaki DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçeği depresyon skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 1.ay depresyon skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (CRP) 1.ay sonundaki azalma	< 2	12 (%75,0)	4 (%25,0)	16 (%51,6)
	≥ 2	12 (%80,0)	3 (%20,0)	15 (%48,4)
	Toplam	24 (%77,4)	7 (%22,6)	31 (%100)
	P	1,000		

DAS 28 (CRP) skorunda 1.ay sonunda azalma düzeyi ile eş zamanlı HAD depresyon skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 28. 1.ay sonundaki DAS 28 (CRP) skorundaki azalmanın, 3.ay sonundaki HAD ölçeği depresyon skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 3.ay depresyon skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (CRP) 1.ay sonundaki azalma	< 2	12 (%75,0)	4 (%25,0)	16 (%51,6)
	≥ 2	12 (%80,0)	3 (%20,0)	15 (%48,4)
	Toplam	24 (%77,4)	7 (%22,6)	31 (%100)
	P	1,000		

DAS 28 (CRP) skorunda 1.ay sonunda azalma düzeyi ile 3.ay sonu HAD depresyon skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 29. 1.ay sonundaki DAS 28 (ESH) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçeği anksiyete skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 1.ay anksiyete skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (ESH) 1.ay sonundaki azalma	< 2	12 (%85,7)	2 (%14,3)	14 (%45,2)
	≥ 2	11 (%64,7)	6 (%35,3)	17 (%54,8)
	Toplam	23 (%74,2)	8 (%25,8)	31 (%100)
	P	0,240		

DAS 28 (ESH) skorunda 1.ay sonunda azalma düzeyi ile eş zamanlı HAD anksiyete skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 30. 1.ay sonundaki DAS 28 (ESH) skorundaki azalmanın, 3.ay sonundaki HAD ölçeği anksiyete skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 3.ay anksiyete skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (ESH) 1.ay sonundaki azalma	< 2	10 (%71,4)	4 (%28,6)	14 (%45,2)
	≥ 2	11 (%64,7)	6 (%35,3)	17 (%54,8)
	Toplam	21 (%67,7)	10 (%32,3)	31 (%100)
	P	1,000		

DAS 28 (ESH) skorunda 1.ay sonunda azalma düzeyi ile 3.ay sonu HAD anksiyete skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 31. 1.ay sonundaki DAS 28 (ESH) skorundaki azalmanın, eş zamanlı HAD ölçeği depresyon skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 1.ay depresyon skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (ESH) 1.ay sonundaki azalma	< 2	12 (%75,0)	4 (%25,0)	16 (%51,6)
	≥ 2	12 (%80,0)	3 (%20,0)	15 (%48,4)
	Toplam	24 (%77,4)	7 (%22,6)	31 (%100)
	P	1,000		

DAS 28 (ESH) skorunda 1.ay sonunda azalma düzeyi ile eş zamanlı HAD depresyon skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 32. 1.ay sonundaki DAS 28 (ESH) skorundaki değişimin, 3.ay sonundaki HAD ölçeği depresyon skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 3.ay depresyon skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (ESH) 1.ay sonundaki azalma	< 2	10 (%75,0)	4 (%25,0)	14 (%45,2)
	≥ 2	14 (%80,0)	3 (%20,0)	17 (%54,8)
	Toplam	24 (%77,4)	7 (%22,6)	31 (%100)
	P	0,671		

DAS 28 (ESH) skorunda 1.ay sonunda azalma düzeyi ile 3.ay sonu HAD depresyon skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 33. 3.ay sonundaki DAS 28 (CRP) skorundaki değişimin, eş zamanlı HAD ölçeği anksiyete skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 3.ay anksiyete skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (CRP) 3.ay sonundaki azalma	< 2,8	8 (%53,3)	7 (%46,7)	15 (%48,4)
	≥ 2,8	13 (%81,3)	3 (%18,8)	16 (%51,6)
	Toplam	21 (%67,7)	10 (%32,3)	31 (%100)
	P	0,135		

DAS 28 (CRP) skorunda 3.ay sonunda azalma düzeyi ile eş zamanlı HAD anksiyete skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 34. 3.ay sonundaki DAS 28 (CRP) skorundaki değişimin, eş zamanlı HAD ölçęi depresyon skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 3.ay depresyon skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (CRP) 3.ay sonundaki azalma	< 2,8	11 (%73,3)	4 (%26,7)	15 (%48,4)
	≥ 2,8	13 (%81,3)	3 (%18,8)	16 (%51,6)
	Toplam	24 (%77,4)	7 (%22,6)	31 (%100)
	P	0,685		

DAS 28 (CRP) skorunda 3.ay sonunda azalma düzeyi ile eş zamanlı HAD depresyon skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 35. 3.ay sonundaki DAS 28 (ESH) skorundaki değişimin, eş zamanlı HAD ölçęi anksiyete skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 3.ay anksiyete skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (ESH) 3.ay sonundaki azalma	< 2,8	9 (%60,0)	6 (%40,0)	15 (%48,4)
	≥ 2,8	12 (%75,0)	4 (%25,0)	16 (%51,6)
	Toplam	21 (%67,7)	10 (%32,3)	31 (%100)
	P	0,458		

DAS 28 (ESH) skorunda 3.ay sonunda azalma düzeyi ile eş zamanlı HAD anksiyete skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 36. 3.ay sonundaki DAS 28 (ESH) skorundaki değişimin, eş zamanlı HAD ölçeği depresyon skorundaki azalma ile korelasyonu

		HAD 3.ay depresyon skorunda azalma		Toplam
		Azalma olmayan	Azalma olan	
DAS 28 (ESH) 3.ay sonundaki azalma	< 2,8	10 (%66,7)	5 (%33,3)	15 (%48,4)
	≥ 2,8	14 (%87,5)	2 (%12,5)	16 (%51,6)
	Toplam	24 (%77,4)	7 (%22,6)	31 (%100)
	P	0,220		

DAS 28 (ESH) skorunda 3.ay sonunda azalma düzeyi ile eş zamanlı HAD depresyon skorunda azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda tsDMARD veya bDMARD kullanan RA ile takipli hastalarda fibromiyalji, anksiyete bozukluğu ve depresyonun RA hastalık aktivitesinde azalma ile ilişkisi olduğu tespit edilmedi. Ancak fibromiyalji varlığının 3.aydaki ortalama DAS 28 skoru üzerine, anksiyete ve depresyon varlığının da eş zamanlı değerlendirilen ortalama DAS 28 skorları üzerine anlamlı etkisi olduğu tespit edildi.

RA tekrarlayan sinovial inflamasyonla karakterize, kartilaj harabiyeti ve subkondral kemik dokuda gelişen erozyonlarla seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır. RA ağrı, güçsüzlük, fonksiyonel kısıtlılık ve duygudurum bozukluklarıyla ilişkili olup tedaviye geç başlanması halinde geri dönüşsüz yapısal ve fonksiyonel hasara neden olabilir (149). RA'nın yaşam kalitesi üzerinde önemli etkisi olduğunu, morbidite ve mortaliteye neden olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (150).

RA sıklıkla orta yaş kadınlarda görülen bir hastalıktır. Mikuls ve arkadaşlarının RA'lı 66 hastayla yaptığı bir çalışmada hastaların ortalama yaşı $49,9 \pm 12,0$ ve %77,0'ı kadın (151), Uçar ve arkadaşlarının RA'lı 320 hastayla yaptığı bir çalışmada hastaların ortalama yaşı $49,93 \pm 16,04$ ve %75,0'ı kadın (152) iken bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı diğer çalışmalara benzer olarak $52,32 \pm 13,93$ olup kadın popülasyon %90,3'le diğer çalışmalardan yüksekti. Çalışmamızda tüm hastaların bDMARD ve tsDMARD aldığı göz önünde bulundurulursa, kadın RA'lı hastalarda erkeklere göre daha çok bDMARD ve tsDMARD başlama endikasyonu doğduğu (konvansiyonel tedavi yanıtının daha az olduğu) düşünülebilir.

Medeni durum ve eğitim durumunun, RA'da tedavi yanıtını etkilediği ve hastalık aktivitesi üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Ward ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada evli RA'lılarda fonksiyonel yetersizliğin diğer RA'lı hastalara göre daha düşük oranda görülmesi evliliğin yarattığı sosyal destek etkisine bağlanmıştır (153). Callahan ve arkadaşlarının 385 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada RA klinik durumunu değerlendiren kantitatif çalışmalarda en kötü sonuçlar yalnızca ilkökul eğitimi almış hastalarda görülmüştür. Bu nedenle özgün

eğitim seviyesinin RA'da önemli bir klinik durum belirteci olabileceği düşünölmektedir (154).

Acar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastaların %74,0'ı evliyen, %26'sı bekar ya da dul olup, %56'sının eğitim seviyesi lise ya da üniversite, %8,0'ı ortaokul, %34,0'ı ilkokul mezunuydu (155). Çalışmamızda hastaların %80,6'sı evliyen %19,4'ü bekar ya da dul olup, %41,9'unun eğitim seviyesi ortaokul ve üzeri, %45,2'si ilkokul mezunuydu. Çalışmamızda eğitim seviyesinin yüksek bir oranda ilkokul mezunu düzeyinde olmasının, orta ve ileri yaş kadın popülasyon oranının yüksek oluşundan kaynaklandığı düşünöldü.

RA'nın yıkıcı, kronik ve otoimmün karakteri kardiyovasküler problemler ve enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok organ ve sistemi etkileyen komorbid durumları beraberinde getirir. RA'da yerleşik hastalığı olanlarda ortalama iki veya daha fazla komorbid durum izlendiği söylenmektedir (156). Çalışmamızda bakılan komorbiditeler; hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve kronik böbrek hastalığı olup tüm hastalarda komorbidite sıklığı %35,5 idi ve en sık görölen komorbidite hipertansiyondu. Çalışmamızda kardiyovasküler (%6,5) ve serebrovasküler hastalık (%3,2) sıklığının düşük oranda bulunmasının nedenlerinden birinin erkek popülasyonun azınlıkta (%9,7) olması, diğerinin ise genel popülasyona kıyasla sigara içme oranının daha düşük (%29,0) olması olabileceği düşünöldü. (Çan ve arkadaşlarının Doğu Karadeniz Bölgesinde yaptığı bir çalışmada sigara içme sıklığı %36,9 bulunmuştur (157).)

RA hastalarında BMI, mortalite ve morbidite üzerine etkisi olan önemli faktörler arasında yer alır. Feng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BMI'nın artmasının RA riskinde artışla ilişkili olduğu doğrulanmış ve dolayısıyla bu ilişkinin iyi anlaşılmasının RA'nın önlenmesinde veya kontrol edilmesinde fayda sağlayabileceği düşünölmüştür (158). Kao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük BMI daha uzun RA hastalık süresi ile ilişkili bulunmuştur (159).

Wolfe ve arkadaşlarının RA tanılı hastalarla yaptığı bir çalışmada hastaların %2,0'ı normalden hafif, %29,9'u normal ağırlığında, %33,4'ü fazla kilolu, %34,7'si obezken (160), çalışmamızda bundan farklı olarak hastaların %19,4'ü normal ağırlığında, %38,7'si fazla kilolu, %41,9'u obezdi. Fazla kilolu ve obez hastaların

çalışmamızda daha yüksek oranda olması orta-ileri yaş ve kadın popülasyonunun daha yüksek oranda bulunmasının bir sonucu olabileceği düşünüldü.

RA, hem genetik, hem de çevresel faktörlerin neden olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Sigara; hastalık gelişimi ve progresyonu açısından en önemli eksternal faktörlerden biri olarak gösterilmiştir (161).

Acar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastaların %42,0'ı aktif sigara içerken, %44,0'ı hiç sigara içmemiş, %14,0'ı ise sigara içmeyi bırakmıştı (155). Bizim çalışmamızda hastaların %29,0'ı aktif sigara içicisi, %51,6'sı hiç sigara içmemiş, %19,4'ü ise sigara içmeyi bırakmıştı. Sigara içen popülasyonun çoğunun erkek cinsiyet olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızda aktif sigara içenlerin daha az oranda bulunması erkek popülasyonunun (%9,7) düşük oranda olmasından kaynaklanmış olabilir. (Çan ve arkadaşlarının doğu karadeniz bölgesinde yaptığı bir çalışmada sigara içme sıklığı erkeklerde %53,2 , kadınlarda %26,6 bulunmuştur (157).)

Seroloji pozitifliği RA tanı kriterleri arasında yer almakta olup kötü prognostik göstergelerden biridir. ACPA'nın sensitivitesi ve spesifitesi RF'den daha yüksektir. Arıdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların %79,4'ü (162), Uçar ve arkadaşlarının 291 RA hastası ile yaptığı bir çalışmada ise %80,1'i (152) seropozitif. Çalışmamızda seropozitif hastalar tüm hastaların %71'i olup bu oran diğer çalışmalara göre daha azdı.

Yerleşik RA hastalarının çoğunda uzun dönem sonuçlar; radyografik progresyon, ciddi fonksiyonel kayıplar, iş göremezlik ve erken mortalite ile ilişkili bulunmuştur (163).

Arts ve arkadaşlarının RA ile takipli 855 hastayla yaptığı bir çalışmada ortalama hastalık süresi $11,7 \pm 6,1$ 'di (164). Sherrer ve arkadaşlarının yaptığı hem sakatlık hem de radyolojik ilerlemenin hastalığın ilk yıllarında en hızlı, onuncu yıldan sonra yavaşladığını gösteren bir çalışmada, RA tanısı olan 681 hasta 12 yıl takip edilmiş ve hastaların başlangıçta hastalık tanı süresi ortalaması 10 ± 6 yıl iken çalışma sonunda 22 ± 12 yıl olarak izlenmiştir (165). Kao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uzun hastalık süresi diğer koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden

bağımsız olarak aynı yaştaki hastalara kıyasla daha geniş subklinik koroner aterosklerozla ilişkili bulunmuştur (159).

İlter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA hastalarının ortalama hastalık süresi $7,5\pm 5,6$ (166), Uçar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise $7,8\pm 7,2$ iken (152), çalışmamızda bu değer $8,8\pm 5,7$ olup hastaların %38,7'si 10 yıldan uzun, %32,3'ü 5-10 yıl arası, %29,0'ı 5 yıldan daha az hastalık süresine sahipti.

Kubota ve arkadaşlarının bDMARD'ların RA'lı hastaların sinovial dokuları üzerine etkisi ile ilgili 34 hastayla yaptığı bir çalışmada hastaların %52,9'u etanersept, %17,7'si infliksimab, %14,7 si tosilizumab, %8,8'i adalimumab, %5,9'u abatasept kullanmaktaydı. bDMARD alan 34 hastanın olduğu grupta tedavi sonrası CDAI ile belirlenen hastalık aktivite skorlarına göre hastaların %17,7'si remisyon, %38,2'si düşük hastalık aktivitesi, %44,1'i orta hastalık aktivitesine sahipti (167), ancak başlangıçtaki hastalık aktiviteleri değerlendirilmemişti.

İlter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA tanılı 35 hastanın ortalama DAS 28 değeri $3,9\pm 1,7$ idi (166). Çalışmamızda hastaların %38,7'si tofasitinib, %16,1'i tosilizumab, %16,1'i rituksimab, %16,1'i etanersept, %9,7'si adalimumab, %3,2'si abatasept kullanıyordu. Başlangıçta DAS 28 (CRP) ortalaması $6,15\pm 0,84$ olup bu skorlamaya göre hastaların %90,3'ü yüksek hastalık aktivitesine sahipken, 3. ayın sonunda %19,4'ü remisyon, %32,3'ü düşük hastalık aktivitesi, %45,2'si orta hastalık aktivitesinde olup %3,2'si yüksek hastalık aktivitesinde sebat etmekteydi. Başlangıçta DAS 28 (ESH) ortalaması $6,51\pm 0,94$ olup bu skorlamaya göre ise hastaların tamamı yüksek hastalık aktivitesine sahipken, 3. ayın sonunda %19,4'ü remisyon, %12,9'u düşük hastalık aktivitesi, %54,8'i orta hastalık aktivitesinde olup %12,9 u yüksek hastalık aktivitesinde sebat etmekteydi. Bu sonuçlar, ESH'nın DAS 28 skoru hesaplanmasında CRP'yle iyi korele olduğunu doğrulamaktadır (168).

İlter ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA tanılı 35 hastanın %62,8 i kortikosteroid kullanmaktaydı (166). Çalışmamızda ise hastaların %67,7 si kortikosteroid kullanmaktaydı. Kortikosteroid kullanan hastalarda kullanmayanlara göre başlangıçta bakılan fibromiyalji, anksiyete ve depresyon sıklığında anlamlı fark saptanmadı.

Yayıkcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastalarda yaşam kalitesini etkileme, anksiyete ve depresyon açısından csDMARD ve bDMARD arasında bir üstünlük olmadığı tespit edilmiştir (169). Bae ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada etanersept ve metotreksat alan hastalar arasında, csDMARD ve metotreksat alan hastalara göre anksiyete ve depresyonun daha az görüldüğü saptanmıştır (170). Çalışmamızda hastaların %54,8'i csDMARD kullanmaktaydı. csDMARD kullanan hastalarda kullanmayanlara göre başlangıçta bakılan fibromiyalji, anksiyete ve depresyon sıklığında anlamlı fark saptanmadı.

Fibromiyalji, kronik yaygın ağrı, çoklu somatik ve bilişsel sorunların yaşandığı, görüntüleme ya da laboratuarda hastalıkla ilişkili bulgusu olmayan bir klinik tablodur (171). Wolfe ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada RA'lı hastalarda fibromiyalji sıklığını %17,1 bulmuş ve fibromiyalji daha yüksek tıbbi maliyetler, daha kötü sonuçlar, daha fazla komorbidite, daha kötü yaşam kalitesi, daha şiddetli hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (172). Duffield ve arkadaşlarının yaptığı inflamatuvar artritli hastalarda fibromiyalji prevalansı ile ilgili bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında RA'ya eşlik eden fibromiyaljinin DAS 28 skorlarında ortalama 1,24 puanlık bir artış yarattığı gösterilmiş olup bu artışın objektif hastalık aktivite göstergelerinden (CRP, ESH ya da şiş eklem sayısı) çok subjektif parametrelerden (VAS global ağrı skoru, hassas eklem sayısı) kaynaklandığı izlenmiştir ve RA'lı hastalarda ortalama fibromiyalji prevalansı %21 (%4,9-%52,4) oranında bulunmuştur (173).

Topbaş ve arkadaşlarının 2005 yılında 20-64 yaş grubu 1930 kadınla yapılan bir çalışmada genel populasyonda fibromiyalji prevalansı %3,6 (174), Haliloğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RA'lı hastalarda fibromiyalji prevalansı %6,6 olarak bulunmuştur (175).

Bizim çalışmamızda ise bu oran diğer tüm çalışmalardan daha yüksek olup %58,1'di ve fibromiyaljisi olan hastaların tamamı kadın cinsiyetteydi. Çalışmamızda fibromiyalji sıklığının yüksek oranda çıkmasının nedenleri; tüm hastaların yüksek hastalık aktivitesine sahip ve biyolojik başlanan hastalar olması, Duffield ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(173) olduğu gibi subjektif parametrelerdeki

yükseklik ve kadınlarda fibromiyalji sıklığının erkeklere göre daha fazla olması(174) şeklinde sıralanabilir.

Bazı psikosomatik bozuklukların ve fibromiyaljinin RA hastalık aktivitesi üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Fibromiyalji; RA ve diğer bazı romatizmal hastalıklarla sıklıkla ilişkilidir (176). DAS 28 skorunun csDMARD, tsDMARD ve bDMARD'larla ilgili tedavi kararlarında önemi büyüktür. DAS skorları fibromiyaljisi olan RA hastalarında inflamatuvar sinovit düzeyine göre orantısız derecede yüksekse, bu durum hastalarda DAS ile hastalık aktivite düzeyi değerlendirmesinin tutarlılığını tartışılır hale getirir (176).

Pollard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fibromiyaljisi olan RA hastalarının tüm RA hastalarının %12-17'sini oluşturduğunu, daha yüksek hastalık aktivitesi (DAS 28) ve daha kötü fonksiyonel sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (176).

Ranzolin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DAS 28 skoru fibromiyaljili RA hastalarında fibromiyaljisi olmayan RA hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p<0,001$) ve fibromiyalji varlığının DAS 28 skorunun yorumlanmasında önemli etkileri olabileceği öne sürülmüştür (177).

Makinen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fibromiyalji varlığında RA hastalarında remisyona ulaşma şansının daha düşük olduğu belirtilmiştir (178)

Provan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fibromiyalji ve RA birlikteliği belirgin şekilde yüksek RA hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuş olup tedavi ile remisyona ulaşmayan RA hastalarında fibromiyalji varlığının söz konusu olabileceği vurgulanmıştır (179).

Dünder ve arkadaşlarının, 30'unda fibromiyalji tanısı olan 74 RA'lı kadın hastayla yaptığı bir çalışmada, fibromiyaljinin eşlik ettiği RA hastalarında diğer hastalara göre ortalama DAS 28 skoru 1,36 puan daha yüksek saptanmış olup, RA hastalarında fibromiyalji varlığı, daha fazla hassas eklem sayısı, daha yüksek DAS 28 ve VAS skorlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle RA hastalarında fibromiyalji varlığında DAS 28 skorunun inflamatuvar aktiviteyi doğru bir şekilde yansıtmadığı sonucuna varılmış ve böyle hastalarda RA tedavisinde kullanılan ilacın dozunun artırılması, değişimi ya da bir üst basamak tedaviye geçiş yerine mevcut tedaviye ek

olarak fibromiyaljiye yönelik tedavi verilmesi daha akılcı bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir (180).

Haliloğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 197 RA'lı hasta içerisinde, fibromiyaljisi olanların (n=13) tamamı kadın cinsiyette olup ortalama DAS 28 skoru $5,68 \pm 0,47$, fibromiyaljisi olmayanların (n=184) %78'i kadın cinsiyette olup ortalama DAS 28 skoru $4,16 \pm 1,41$ 'di (175). Bu çalışmada da fibromiyalji varlığının DAS 28 skorunu hastalık aktivitesinde artış yönünde etkilediği izlenmektedir (175).

Bizim çalışmamızda ise hastaların %58,1'inde fibromiyalji mevcut ve fibromiyaljisi olanların (n=18) tamamı kadın cinsiyette olup başlangıçta ortalama DAS 28 (CRP) skoru $6,36 \pm 0,87$ ve DAS 28 (ESH) skoru $6,77 \pm 0,94$, fibromiyaljisi olmayanların (n=13) %77'si kadın cinsiyette olup ortalama DAS 28 (CRP) $5,86 \pm 0,74$ ve DAS 28 (ESH) skoru $6,15 \pm 0,85$ 'di. Bu bulgularda fibromiyaljinin eşlik ettiği RA hastalarında diğer hastalara göre ortalama DAS 28 (CRP) skoru 0,50 puan, DAS 28 (ESH) skoru 0,52 puan daha yüksek saptanmış olup (bu fark önceki çalışmalardan daha düşüktü), fibromiyalji varlığının başlangıçtaki DAS 28 skorunu anlamlı olarak etkilemediği bulundu. Ancak, önceki çalışmalara benzer olarak başlangıçta fibromiyaljisi olanlarda 3.aydaki DAS 28 (CRP) ve DAS 28 (ESH) değerleri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

Tüm hastalar ele alındığında başlangıçta ortalama DAS 28 (CRP) skoru $6,15 \pm 0,84$ ve DAS 28 (ESH) $6,51 \pm 0,94$ olup başlangıç DAS 28 skorları diğer çalışmalardakilerden daha yüksekti. Buna çalışmamıza dahil edilmiş tüm hastaların bDMARD ya da tsDMARD kullanıyor olması (tüm hastalarda bDMARD ya da tsDMARD başlanmasını gerektiren konvansiyonel tedavi yanıtısızlığı olması) ve çalışmamızda fibromiyalji prevalansının daha fazla olmasına bağlı hassas eklem sayısı ve hastanın global değerlendirmesi parametrelerinde beklenen subjektif değişimin sebep olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, önceki çalışmalardan farklı olarak fibromiyalji varlığı ile bDMARD ya da tsDMARD başlanması sonrası 1. ve 3. aylarda RA hastalık aktivitesinde azalma ve VAS skorlarında azalma düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedenlerinden biri, daha önce yapılan

çalışmalarda çalışmamızdaki metottan farklı olarak hastalardaki fibromiyalji prevalansının RA tedavi sürecinden bağımsız bakılmış olması olabilir.

RA'nın sosyoekonomik ve psikolojik iyilik hali üzerine önemli etkileri vardır (181). Anksiyete ve depresyon gibi psikolojik faktörler RA hastalarında önemli sağılık sorunları arasında yer alır (182). RA hastalarında anksiyete ve depresif ruh haliyle birlikte psikolojik stres yaygın olarak görülür (183). RA'lı hastaların %13-20'sinde depresif ruh halinin yaşandığı, ve depresyon ile RA hastalık aktivitesinin objektif ölçümleri arasında eş zamanlı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (184). Depresyonun sık eşlik ettiği RA hastalarında anksiyete de yaygındır. Psikolojik stres ve inflamasyon gelişiminde bazı ortak fizyolojik yolların varlığı RA'daki hastalık aktivitesi ve psikolojik stresin karşılıklı etkisini mümkün hale getiren sebeplerden biri olabilir (185).

Odegard ve arkadaşlarının 238 RA hastasıyla yaptığı 10 yıl süreli bir kohort çalışmasında hastaların çoğunda artan depresyon düzeylerinden (%5-13) daha çok artan anksiyete düzeyleri (%20-30) mevcuttu ve anksiyetenin de içinde bulunduğu çeşitli faktörler (depresyon hariç) ağrı seyri ile ilişkili bulundu (186).

Overman ve arkadaşları 2012 yılında 545 RA hastasını 5 yıl boyunca düzenli aralıklarla takip ederek yaptığı çok düzeyli bir regresyon analizinde psikolojik stres ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceledi. Psikolojik stres ve hastalık aktivitesi eş zamanlı olarak ilişkili bulundu. Ancak başlangıçtaki psikolojik stres ile RA hastalık aktivitesinin müteakip değişiklikleriyle ilişkilendirilemedi. Aynı çalışmada daha yüksek bir RA hastalık aktivite skoru, bunu takip eden 6 ay boyunca depresif ruh halindeki artışla ilişkilendirildi. Böylece daha çok şiş ve ağrılı eklemleri olan hastalarda psikolojik stresin daha fazla olduğu gösterildi (185).

Geenen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada geçmiş stresör faktörlerin RA hastalık aktivitesini olumsuz yönde etkileyebileceği konusunda (187), Miller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da kronik sosyal stresörlerin sağılıklı insanlarda inflamatuvar yanıtı artırabileceğine ilişkin zayıf kanıtlar mevcuttur (188).

Murphy ve arkadaşlarının 62 RA'lı (52 kadın, 10 erkek) hastayla yaptığı çalışmada HAD ölçeğine göre vakaların %17'si depresyon ile uyumlu olup ortalama HAD depresyon skoru 7 olarak belirlenmiş (HAD depresyon alt ölçeği için kesme

puanı 10 olarak alınmış), ancak HAD depresyon skorları ile RA hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (189).

Sharpe ve arkadaşları son 2 yıl içinde RA tanısı almış (ortalama hastalık süresi $12,63 \pm 8,22$ ay, yaş ortalaması $55,06 \pm 14,07$ ve %70'i kadın) olan 53 hastayla yaptıkları bir prospektif çalışmada (3,6,9,15,21.aylarda değerlendirmeler yapıldı) başlangıçta hastaların %15'i depresyon kriterlerini sağlamış olup (HAD depresyon alt ölçeği için kesme noktası >7 olarak alınmış), daha sonraki değerlendirmelerde kalan %85'in yarısından fazlası ilgili kriterleri karşılamıştır. Bu çalışma depresyonun RA'nın erken dönemlerinde bile yaygın olarak hastalık aktivitesini etkilediğini göstermiştir (190).

El-Miedany ve arkadaşları tarafından 80 RA'lı hastayla yapılan bir çalışmada, hastaların %66,2'sinde depresyon, %70'inde anksiyete tanısı konulmuş olup, RA hastalarında anksiyetenin de depresyon kadar sık görülebilen ruhsal bozukluklardan biri olduğu ve sonradan gelişebilecek bir depresyonun öncü belirtisi olabileceği ve sosyal stres ile korele olduğu öne sürülmüştür (191).

Işık ve arkadaşlarının 82 RA'lı ve 41 kişilik kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada RA grubunda anksiyete ve depresyon prevalansı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş ve RA'ya eşlik eden anksiyete ve depresyonun hastalığın klinik seyri üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür (192).

Altan ve arkadaşlarının 50 RA'lı (41 kadın, 9 erkek) ve 60 sağlıklı gönüllü ile yaptığı (RA'lı hastaların ortalama yaşı $54,84 \pm 12,09$, ortalama hastalık süresi $9,08 \pm 8,31$ olan) çalışmada, RA'lı hastaların HAD ölçeğine göre %38'inde anksiyete belirtileri, %54'ünde depresyon belirtileri izlenmiş olup (Kesme puanı HAD anksiyete alt ölçeği için 10, depresyon alt ölçeği için 7 olarak alınmış) anksiyete ve depresyonun genel olarak ağrı, şiş ve hassas eklem sayısı gibi hastalık aktivasyon belirteçleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (193).

Çalışmamızda başlangıçta hastaların %74,2'sinde anksiyete, %54,9'unda depresyon tespit edildi. (Kesme noktası HAD anksiyete ve depresyon alt ölçekleri için >7 olarak alındı). Bu oran 3 ay sonra anksiyete için %54,9'a , depresyon için %42 oranına geriledi. Çalışma başlangıcındaki bulguları ele aldığımızda çalışmamızdaki anksiyete sıklığı El-Miedany ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki

orana benzer, ancak Altan ve arkadaşlarının çalışmasındaki orana göre oldukça yüksekti (2 katına yakın orandaydı). Bunun nedeni çalışmamızda, Altan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre HAD kesme skorunun daha düşük alınması olabilir. Depresyon sıklığı ise Altan ve arkadaşlarının çalışmasındaki orana benzer, El-Miedany ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki orana göre daha düşük oranda olup, Murphy ve arkadaşları ile Sharpe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardaki orandan oldukça yüksekti. Çalışmamızdaki depresyon sıklığının yüksek olmasının olası bir sebebi hastalarımızdaki düşük eğitim düzeyi olabilir. Sosyoekonomik düzeyin düşük olması, RA hastalarında ve normal bireylerde kötü sağlık durumu ile ilişkilendirilmiştir (194).

Çalışmamızda, Murphy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki sonuca benzer olarak, ancak diğer çalışmaların aksine, RA'lı hastalarda anksiyete ya da depresyon varlığı ile RA hastalık aktivitesinde 1. ve 3. aylardaki azalma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bunun nedenlerinden biri, çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalardaki metottan farklı olarak hastalardaki anksiyete ve depresyon prevalansının RA tedavi sürecine bağımlı olarak bakılmış olması olabilir.

Bunun yanında, anksiyete ve depresyon olan ve olmayanların hastalık aktivitesi ortalaması ile eş zamanlı kıyaslanmasını yaptığımız analizde, başlangıçta anksiyete ya da depresyonu olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı bakılan DAS 28 (ESH) ortalamaları arasında, 1.ayda anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı bakılan DAS 28 (ESH) ortalamaları arasında, 1.ayda depresyonu olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı bakılan DAS 28 (CRP) ve DAS 28 (ESH) ortalamaları arasında, 3.ayda anksiyetesi olan ve olmayan hastalarda eş zamanlı bakılan DAS 28 (CRP) ve DAS 28 (ESH) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) ve bu yönüyle önceki çalışmaların çoğunluğuna benzer sonuç elde edildi.

Aguglia ve arkadaşlarının, ACR 1990 kriterlerine göre tanı koyduğu 29'u kadın 1'i erkek olan 30 fibromiyaljili hastayla yaptığı bir çalışmada ortalama VAS skoru $6,63\pm 2,27$ bulunmuştur. Söz konusu çalışmada hastaların %83,3'ünde Hamilton depresyon ölçeğine göre depresif semptomlar mevcut olup, depresyonu

olanlar olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek VAS skorları sergilemiştir (195). Çalışmamızda ise başlangıç VAS ortalaması Aguglia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan daha yüksek olup $8,19 \pm 1,54$ idi ve söz konusu çalışmanın aksine depresyonu olanların olmayanlara göre VAS skorları anlamlı farklılık göstermedi.

Psikolojik rahatsızlığın RA hastalık aktivitesi üzerindeki olumsuz etkilerine ek olarak, hastalık aktivitesinde artışın da proinflamatuvar bazı sitokinler aracılığıyla psikolojik rahatsızlığa neden olabildiğine veya rahatsızlığın şiddetini artırabildiğine işaret eden hayvan ve insan çalışmaları mevcuttur (196, 197). RA hastalık aktivitesi ayrıca, dolaylı olarak ağrı ve sakatlık gelişimi ya da bazen kontrol edilemeyen hastalık progresyonu nedeniyle de psikolojik sorunlara yol açabilmektedir (198).

Çalışmamızda bDMARD ya da tsDMARD başlanması sonrası RA hastalık aktivitesindeki azalma ile HAD Anksiyete ve HAD Depresyon skorlarında gerileme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu sonuç, yukarıda bahsi geçen çalışmalarda da söz edilen, hastalık aktivitesindeki artışın proinflamatuvar bazı sitokinler aracılığıyla psikolojik rahatsızlıklara neden olabildiği ya da rahatsızlığın şiddetini artırabildiği hipotezini kısmen desteklemektedir. Çünkü, çalışmamızda alınan tüm kayıtlar bir bDMARD ya da tsDMARD başlanması ve sonrası döneme ait olup, başlanan tedavi ile birlikte proinflamatuvar bazı sitokinlerin etkileri bloke edildiği için bir taraftan RA hastalık aktivitesi azalırken, söz konusu çalışmalara göre diğer taraftan psikolojik rahatsızlığın şiddeti de azalabilir. Böylece, çalışmamızın sonuçlarında da olduğu gibi, 1. ve 3. aylarda hastalık aktivite skorlarındaki değişimi sırasıyla 2 ve 2,8 puandan az ya da çok olanlarda, anksiyete ya da depresyon skorlarındaki değişim konusunda anlamlı farklılık izlenmeyebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olup hasta sayısı 31 hasta ile sınırlı ve erkek hasta sayısı ($n=3$) oldukça azdı. Çalışmamız kohort çalışması olmayıp çalışmamızda kontrol grubu yoktu. Retrospektif olarak ve 3 aylık kısa bir periyot alınarak değerlendirme yapıldı. Hastalarda ağrı skorlarını önemli ölçüde etkileyebilen D vitamini düzeylerine bakılmadı.

Sonuç olarak; çalışmamızda bDMARD ya da tsDMARD başlanan RA hastalarında, ne fibromiyalji, anksiyete ve depresyon varlığı ile RA hastalık

aktivitesinde azalma arasında ; ne de RA hastalık aktivitesindeki azalma ile anksiyete ve depresyon belirtilerinin azalma düzeyi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi, ancak fibromiyalji, anksiyete ve depresyon varlığı ile eş zamanlı değerlendirilen ortalama DAS 28 skorları arasında anlamlı ilişki tespit edildi.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

1. Fibromiyalji varlığının DAS 28 skorundaki değişim üzerine anlamlı etkisi olmayıp, 3.aydaki DAS 28 (ESH) ortalaması üzerine etkisi olduğu saptanmıştır.

2. Anksiyete ve depresyon varlığının DAS 28 skorlarındaki değişim üzerine anlamlı etkisi olmayıp, anksiyete ve depresyon varlığı ile eş zamanlı değerlendirilen ortalama DAS 28 skorları arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

3. RA tedavisinin başlanması sonrasında hastalık aktivitesinde meydana gelen azalma anksiyete ve depresyon skorlarında gerileme ile ilişkilendirilemedi.

4. Bu nedenle, RA'da komorbid fibromiyalji, anksiyete ya da depresyonun olduğu durumlarda hastalık aktivite göstergelerinin objektif klinik ölçütler (şiş eklem sayısı ve akut faz reaktanları gibi) ve MRG ya da USG (ile kanıtlanmış aktif artrit ya da sinovit) bulguları gibi daha somut delillerin göz önünde bulundurularak daha dikkatle yorumlanması gerektiği, aksi takdirde söz konusu komorbiditeleri olan hastalarda optimum tedavi yanıtının elde edilmesinde zorluk yaşanacağı aşıkardır.

5. Bu konuda daha uzun soluklu, hasta sayısının daha fazla olduğu, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Olsen IC, Lie E, Vasilescu R, Wallenstein G, Strengholt S, Kvien TK. Assessments of the unmet need in the management of patients with rheumatoid arthritis: analyses from the NOR-DMARD registry. *Rheumatology*. 2018;58(3):481-91.
2. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clinical therapeutics*. 2011;33(6):679-707.
3. Provan S, Austad C, Halsaa V, Hammer H, Kvien T, Uhlig T. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis. A 10-year follow-up study, results from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37(1):58.
4. Qiu X-j, Zhang X-l, Cai L-s, Yan C, Yu L, Fan J, et al. Rheumatoid arthritis and risk of anxiety: a meta-analysis of cohort studies. *Clinical Rheumatology*. 2019:1-9.
5. Chandarana P, Eals M, Steingart A, Bellamy N, Allen S. The detection of psychiatric morbidity and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 1987;32(5):356-61.
6. HO RC, Fu EH, Chua AN, Cheak AA, Mak A. Clinical and psychosocial factors associated with depression and anxiety in Singaporean patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2011;14(1):37-47.
7. Agarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2011;17(9 Supp B):S14-S8.
8. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
9. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(1):16-22.
10. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1316-22.
11. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):8-14.
12. Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(2):R42.
13. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2002;4(3):S265.

14. Silman A, MacGregor A, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Rheumatology*. 1993;32(10):903-7.
15. Jiang X, Frisell T, Askling J, Karlson EW, Klareskog L, Alfredsson L, et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(2):352-62.
16. Roberson ED, Bowcock AM. Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends in Genetics*. 2010;26(9):415-23.
17. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376.
18. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1987;30(11):1205-13.
19. Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, et al. Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *Jama*. 2015;313(16):1645-56.
20. Lenz TL, Deutsch AJ, Han B, Hu X, Okada Y, Eyre S, et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nature genetics*. 2015;47(9):1085.
21. Nell-Duxneuner V, Machold K, Stamm T, Eberl G, Heinzl H, Hoefler E, et al. Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(01):169-74.
22. Klein K, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(1):76-82.
23. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, Fallin MD, Hesselberg E, Runarsson A, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nature biotechnology*. 2013;31(2):142.
24. Blüml S, Bonelli M, Niederreiter B, Puchner A, Mayr G, Hayer S, et al. Essential role of microRNA-155 in the pathogenesis of autoimmune arthritis in mice. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(5):1281-8.
25. Silman AJ, Newman J, Macgregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(5):732-5.
26. Millar K, Lloyd SM, McLean JS, Batty GD, Burns H, Cavanagh J, et al. Personality, socio-economic status and inflammation: cross-sectional, population-based study. *PloS one*. 2013;8(3):e58256.
27. Scher JU, Littman DR, Abramson SB. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(1):35-45.
28. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human

fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2662-72.

29. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *Journal of medical microbiology*. 2000;49(4):305-11.

30. Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annual review of immunology*. 2012;30:759-95.

31. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(1):128-39.

32. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor, not antibodies against citrullinated proteins, is associated with baseline disease activity in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):229.

33. Gonzalez A, Icen M, Kremers HM, Crowson CS, Davis JM, Thorneau TM, et al. Mortality trends in rheumatoid arthritis: the role of rheumatoid factor. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(6):1009-14.

34. Reynisdottir G, Olsen H, Joshua V, Engström M, Forsslund H, Karimi R, et al. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(9):1722-7.

35. 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: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(2):380-6.

36. Rombouts Y, Willemze A, van Beers JJ, Shi J, Kerkman PF, van Toorn L, et al. Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(3):578-85.

37. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, Selman MH, Trouw LA, Deelder AM, et al. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):234-41.

38. Böhler C, Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Serological changes in the course of traditional and biological disease modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(2):241-4.

39. Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor–and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti–citrullinated protein autoantibodies. *The Journal of Immunology*. 2015;194(8):3664-74.

40. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti–citrullinated protein antibody–mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2014;66(4):813-21.

41. de Hair MJ, Zijlstra IA, Boumans MJ, van de Sande MG, Maas M, Gerlag DM, et al. Hunting for the pathogenesis of rheumatoid arthritis: core-needle biopsy of inguinal lymph nodes as a new research tool. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(11):1911-2.
42. 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):R949.
43. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2007;370(9602):1861-74.
44. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205-19.
45. Feldmann M, Maini SRN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunological reviews*. 2008;223(1):7-19.
46. Scholar C, Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell*. 1996;85:307-10.
47. Pettit AR, Ji H, von Stechow D, Müller R, Goldring SR, Choi Y, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *The American journal of pathology*. 2001;159(5):1689-99.
48. Redlich K, Hayer S, Ricci R, David J-P, Tohidast-Akrad M, Kollias G, et al. Osteoclasts are essential for TNF- α -mediated joint destruction. *The Journal of clinical investigation*. 2002;110(10):1419-27.
49. Martel-Pelletier J, Welsch DJ, Pelletier J-P. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2001;15(5):805-29.
50. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2010;38(4):167-71.
51. 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.
52. Zvaifler NJ. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions*. 1993;1:723-36.
53. Wilder R. Rheumatoid arthritis: epidemiology, pathology and pathogenesis. *In primer on the rheumatic diseases*. 1993:86-9.
54. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(3):944-52.
55. Yavuz K. Romatoid artrit in eklem bulguları. *romatoid artrit MD yayıncılık*2002. 2002:16-9.
56. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2005;31(1):19-27.

57. Sweeney SE, Harris Jr ED, Firestein GS. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*: Elsevier; 2013. p. 1109-36. e4.
58. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences. *Journal of autoimmunity*. 2009;32(3-4):158-62.
59. Thabet MM, Huizinga TW, van der Heijde DM, van der Helm-van AH. The prognostic value of baseline erosions in undifferentiated arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(5):R155.
60. Boutry N, Morel M, Flipo R-M, Demondion X, Cotten A. Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *American journal of roentgenology*. 2007;189(6):1502-9.
61. Hurd ER, editor *Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1979: Elsevier.
62. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester G-R, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(2):415-21.
63. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(3):692-701.
64. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *The Lancet*. 2002;359(9313):1173-7.
65. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson J-Å, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(5):670-5.
66. Patatanian E, Thompson DF. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2002;22(9):1157-62.
67. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- α antagonists. *British Journal of Dermatology*. 2007;156(3):486-91.
68. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):114-23.
69. Kraan MC, Versendaal H, Jonker M, Bresnihan B, Post WJ, 't Hart BA, et al. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1998;41(8):1481-8.

70. Hayer S, Redlich K, Korb A, Hermann S, Smolen J, Schett G. Tenosynovitis and osteoclast formation as the initial preclinical changes in a murine model of inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(1):79-88.
71. Raza K, Saber TP, Kvien TK, Tak PP, Gerlag DM. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(12):1921-3.
72. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):638-41.
73. Smolen J, Breedveld F, Schiff M, Kalden J, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003;42(2):244-57.
74. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(4):R796.
75. Welsing PM, Van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LA, Van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001;44(9):2009-17.
76. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.
77. Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(1):1-26.
78. Van der heijde D, Simon L, Smolen J, Strand V, Sharp J, Boers M, et al. How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis: guidelines from a roundtable discussion. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2002;47(2):215-8.
79. Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus AH, Kainberger F, et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(4):1118-24.
80. Sakellariou G, Scirè CA, Verstappen SM, Montecucco C, Caporali R. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(2):245-9.

81. Dale J, Stirling A, McInnes IB, Porter D. targeting Ultrasound Remission In Early Rheumatoid Arthritis-Results Of The Taser Study.: 798. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65:S338-S9.
82. Nordberg LB, Lie E, Lillegraven S, Aga A-b, Olsen IC, Hammer HB, et al. ultrasonography Versus Clinical Examination in Early Dmard-naïve Rheumatoid Arthritis-a Comparative Study of Synovitis on the Individual Joint Level: abstract Number: 162. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67:231-2.
83. Schur PH. Nonpharmacologic therapies and preventive measures for patients with rheumatoid arthritis.
84. Smolen JS, Landewé 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(6):960-77.
85. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(8):1479-85.
86. Kirwan JR, Arthritis, Group RCL-DGS. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(3):142-7.
87. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):3-5.
88. Nam J, Villeneuve E, Hensor E, Conaghan P, Keen H, Buch M, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):75-85.
89. Goekoop-Ruiterman Yd, de Vries-Bouwstra J, Allaart C, Van Zeben D, Kerstens P, Hazes J, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(11):3381-90.
90. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):27-34.
91. De Jong P, Hazes J, Han H, Huisman M, Van Zeben D, Van Der Lubbe P, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(7):1331-9.
92. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H, Group LDPTS. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two

years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(11):3371-80.

93. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RA, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(2):235-41.

94. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):516-28.

95. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor α . *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(10):2968-74.

96. Patakas A, Ji RR, Weir W, Connolly SE, Benson RA, Nadler SG, et al. Abatacept inhibition of T cell priming in mice by induction of a unique transcriptional profile that reduces their ability to activate antigen-presenting cells. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(3):627-38.

97. Bonelli M, Ferner E, Göschl L, Blüml S, Hladik A, Karonitsch T, et al. Abatacept (CTLA-4IG) treatment reduces the migratory capacity of monocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(3):599-607.

98. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Vollenhoven Rv, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(1):26-37.

99. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2004;363(9410):675-81.

100. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Sáez I, Malaise M, Tzioufas AG, et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(6):732-9.

101. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clinical rheumatology*. 2010;29(5):517-24.

102. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of

rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *The Lancet*. 2013;381(9877):1541-50.

103. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):1081-91.

104. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(01):88-96.

105. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual review of medicine*. 2015;66:311-28.

106. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(25):2377-86.

107. Salaffi F, Stancati A. Disability and quality of life of patients with rheumatoid arthritis: assessment and perspectives. *Reumatismo*. 2004:87-106.

108. Katz PP. The impact of rheumatoid arthritis on life activities. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;8(4):272-8.

109. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III 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.

110. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment*. 2012;2012.

111. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):600-10.

112. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1990;33(2):160-72.

113. Yılmaz H, Uğurlu H, Sallı H, Günaydın R, Karatepe AG, Kaya T, et al. Muscle performance in patients with fibromyalgia syndrome. *Rheumatism*. 2007;22:43-7.

114. ÇAPACI K, HEPGÜLER S. Fibromyalji Sendromu: Etiyopatogenez. *Ege Fizik Tıp Rehberi Dergisi*. 1998;4(3):219-26.

115. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2005;75:6-21.

116. Demir H. Fibromiyalji Sendromu. Rehabilitasyon FTV, editor. Güneş Tıp Kitabevleri,2016.
117. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(9):518.
118. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R, editors. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1996: Elsevier.
119. Pellegrino M, Waylonis G, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1989;70(1):61-3.
120. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best practice & research clinical rheumatology*. 2007;21(3):535-47.
121. Jensen B, Wittrup IH, Wiik A, Bliddal H, Friis S, McLaughlin J, et al. Antipolymer antibodies in Danish fibromyalgia patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(2):227-9.
122. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(1):146-50.
123. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac A. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(6):753-60.
124. John D Issacs LWMe. Romatoid artrit 1.Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon LtdŞti. İstanbul , 2003.
125. Mitchell. RN. İmmün Bozukluklar. In:Robbins Temel Patoloji Ed Kumar. 2003; 103-164.(Türkçe 7. baskı. Nobel Tıp Kitabevi).
126. Sack U, Kinne R, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. 1993;13(2):45-51.
127. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D, editors. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2000: Elsevier.
128. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis: prognostic indices. *Jama*. 1962;181(8):663-7.
129. Moldofsky H. Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *Chronic fatigue syndrome*. 1993:262-71.
130. Di Franco M, Iannuccelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1193(1):84-90.
131. Weinman J, Petrie KJ, Moss-Morris R, Horne R. The illness perception questionnaire: a new method for assessing the cognitive representation of illness. *Psychology and health*. 1996;11(3):431-45.

132. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The revised illness perception questionnaire (IPQ-R). *Psychology and health*. 2002;17(1):1-16.
133. Agargün MY, Besiroglu L, Kiran ÜK, Özer ÖA, Kara H. COPE (Basa Çıkma Tutumlarını Degerlendirme Ölçeği): Psikometrik özelliklere ilişkin bir ön çalışma/The psychometric properties of the COPE inventory in Turkish sample: a preliminary research. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2005;6(4):221.
134. Zimet GD, Dahlem NW, Zimet SG, Farley GK. The multidimensional scale of perceived social support. *Journal of personality assessment*. 1988;52(1):30-41.
135. Neuberger GB. Measures of fatigue: the fatigue questionnaire, fatigue severity scale, multidimensional assessment of fatigue scale, and short form-36 vitality (energy/fatigue) subscale of the short form health survey. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2003;49(S5):S175-S83.
136. Dunst CJ, Trivette CM, Cross AH. Mediating influences of social support: Personal, family, and child outcomes. *American journal of mental deficiency*. 1986.
137. H. K. Fibromyalji sendromu. In:Klinik Romatoloji Ed Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. İzmir, İzmir Güven Kitapevi, 2003; 635-45.
138. İNANICI F. Fibromiyalji ve Miyofasiyal Ağrı Sendromları. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(10):11-8.
139. Kumbhare D, Ahmed S, Watter S. A narrative review on the difficulties associated with fibromyalgia diagnosis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2018;10(1):13-26.
140. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al., editors. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2016: Elsevier.
141. Richard. K. Treatment of Fibromyalgia,. *Australian Prescriber*,. 2017, Cilt 40.
142. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(2):318-28.
143. Sadock BJ SV. Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Çeviri Editörleri:Aydın H,Bozkurt A. Sekizinci Baskı Günes Kitabevleri İstanbul Sy:1559-1800.
144. Alkın T OE. Anksiyete Kavramı ve Anksiyete Bozukluklarına Genel Bir Bakış,. Köroğlu E, güleç C, Şenol S,editors, *Psikiyatri Temel Kitabı*, Ankara, Hekimler Yayın Birliği Basım Yayın,. 2007, 296-303.
145. Harry LE, Paleolog EM. From the cradle to the clinic: VEGF in developmental, physiological, and pathological angiogenesis. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2003;69(4):363-74.
146. Litinsky I, Paran D, Levartovsky D, Wigler I, Kaufman I, Yaron I, et al. The effects of leflunomide on clinical parameters and serum levels of IL-6, IL-10, MMP-

1 and MMP-3 in patients with resistant rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2006;33(2):106-10.

147. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1983;67(6):361-70.

148. Aydemir O. Hastane anksiyete ve depresyon olcegi Turkce formunun gecerlilik ve guvenilirliigi. *Turk Psikiyatri Derg*. 1997;8:187-280.

149. Lee D, Weinblatt M. Rheumatoid arthritis *Lancet* 358. 2001.

150. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1984;27(8):864-72.

151. Mikuls T, O'dell J, Stoner J, Parrish L, Arend W, Norris J, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(12):3776-82.

152. Uçar F, Karkucak M, Alemdaroğlu E, Çapkin E, Yücel B, Sönmez M, et al. HLA-DRB1 allele distribution and its relation to rheumatoid arthritis in eastern Black Sea Turkish population. *Rheumatology international*. 2012;32(4):1003-7.

153. Ward MM, Paul Leigh J. Marital status and the progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1993;36(5):581-8.

154. Callahan LF, Pincus T. Formal education level as a significant marker of clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1988;31(11):1346-57.

155. Acar M. Romatoid artrit, osteoartrit, fibromiyalji hastalarında fiziksel uygunluk ve fiziksel aktivite düzeylerinin değerlendirilmesi: Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2014.

156. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(5):885-906.

157. Çan G, Çakırbay H, Topbaş M, Karkucak M, Çapkin E. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde sigara içme prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2007;55(2):141-7.

158. Feng X, Xu X, Shi Y, Liu X, Liu H, Hou H, et al. Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2019;2019.

159. Kao AH, Krishnaswami S, Cunningham A, Edmundowicz D, Morel PA, Kuller LH, et al. Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in women with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(1):61-9.

160. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(10):1471-9.

161. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(12):22279-95.
162. ARIDOĞAN BC, KAYA S, SAVAŞ S, ÇETİN ES, AKKUŞ S, DEMİRCİ M. ROMATOİD ARTRİTİN SEROLOJİK TANISINDA VE HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE ANTI-CCP (CYCLIC CITRULLINATED PEPTIDE) ANTİKORLARININ ROLÜ. *Mikrobiyol Bul*. 2008;42:669-74.
163. Pincus T. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1995;34(suppl_2):59-73.
164. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PL. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):998-1003.
165. Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM, Young DY, Fries JF. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1986;29(4):494-500.
166. Ilter A, Kiris A, Karkucak M, Sahin M, Serdar OF, Ugan Y. Arterial stiffness is associated with left ventricular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2016;35(11):2663-8.
167. Kubota A, Suguro T, Nakajima A, Sonobe M, Tsuchiya K. Effect of biological agents on synovial tissues from patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2019:1-5.
168. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS) 28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(3):407-9.
169. Yayikci YI, Karadag A. Effects of Conventional and Biological Drugs Used for the Treatment of Rheumatoid Arthritis on the Quality of Life and Depression. *The Eurasian journal of medicine*. 2019;51(1):12.
170. Bae S-C, Gun SC, Mok CC, Khandker R, Nab HW, Koenig AS, et al. Improved health outcomes with etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14(1):13.
171. On A. Romatolojik hastalıklarda fibromiyaljinin payı. *Ege Tıp Dergisi*. 2019;58:38-42.
172. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(4):695-700.
173. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2018;57(8):1453-60.

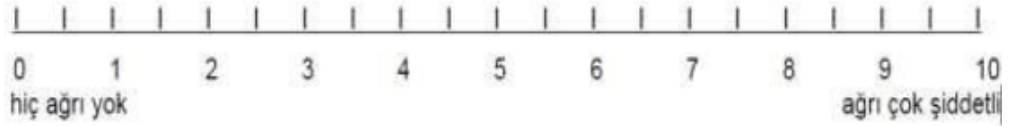
174. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
175. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatology international*. 2014;34(9):1275-80.
176. Pollard LC, Kingsley GH, Choy EH, Scott DL. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment. *Rheumatology*. 2010;49(5):924-8.
177. Ranzolin A, Brenol JCT, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(6):794-800.
178. MÄKINEN H, Hannonen P. How to assess patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia? : *The Journal of Rheumatology*; 2009.
179. Provan SA, Austad C, Halsaa V, Hammer HB, Kvien TK, Uhlig T. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis. A 10-year follow-up study, results from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(116):S58-S62.
180. Dündar Ü, Ulaşlı AM, Dikici Ö, Şenay T, Eroğlu S, Toktaş H, et al. Fibromiyalji Sendromu Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesini ve Tedavisini Etkiliyor Mu? *Selçuk Tıp Derg*. 2015;31(2):62-4.
181. Symmons D, Tricker K, Harrison M, Roberts C, Davis M, Dawes P, et al. Patients with stable long-standing rheumatoid arthritis continue to deteriorate despite intensified treatment with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs—results of the British Rheumatoid Outcome Study Group randomized controlled clinical trial. *Rheumatology*. 2005;45(5):558-65.
182. Treharne GJ, Lyons AC, Booth DA, Kitas GD. Psychological well-being across 1 year with rheumatoid arthritis: Coping resources as buffers of perceived stress. *British journal of health psychology*. 2007;12(3):323-45.
183. Fink G. *Encyclopedia of stress*: Academic Press; 2000.
184. Abdel-Nasser A, Abd El-Azim S, Taal E, El-Badawy S, Rasker J, Valkenburg H. Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients: an analysis of their occurrence and determinants. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37(4):391-7.
185. Overman CL, Bossema ER, van Middendorp H, Wijngaards-de Meij L, Verstappen SM, Bulder M, et al. The prospective association between psychological distress and disease activity in rheumatoid arthritis: a multilevel regression analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(2):192-7.
186. Ødegård S, Finset A, Mowinckel P, Kvien TK, Uhlig T. Pain and psychological health status over a 10-year period in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(9):1195-201.

187. Geenen R, Van Middendorp H, Bijlsma JW. The impact of stressors on health status and hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1069(1):77-97.
188. Miller G, Rohleder N, Cole SW. Chronic interpersonal stress predicts activation of pro-and anti-inflammatory signaling pathways six months later. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(1):57.
189. Murphy H, Dickens C, Creed F, Bernstein R. Depression, illness perception and coping in rheumatoid arthritis. *Journal of psychosomatic research*. 1999;46(2):155-64.
190. Sharpe L, Sensky T, Allard S. The course of depression in recent onset rheumatoid arthritis: the predictive role of disability, illness perceptions, pain and coping. *Journal of psychosomatic research*. 2001;51(6):713-9.
191. El-Miedany YM, El Rasheed AH. Is anxiety a more common disorder than depression in rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*. 2002;69(3):300-6.
192. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2007;26(6):872-8.
193. Altan L, Bingöl Ü, Sağırkaya Z, Sarandöl A, Yurtkuran M. Romatoid artritli hastalarda anksiyete ve depresyon. *Romatizma*. 2004;19(1):7-13.
194. Treharne GJ, Kitas GD, Lyons AC, Booth DA. Well-being in rheumatoid arthritis: the effects of disease duration and psychosocial factors. *Journal of health psychology*. 2005;10(3):457-74.
195. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *Journal of affective disorders*. 2011;128(3):262-6.
196. Frenois F, Moreau M, O'Connor J, Lawson M, Micon C, Lestage J, et al. Lipopolysaccharide induces delayed FosB/DeltaFosB immunostaining within the mouse extended amygdala, hippocampus and hypothalamus, that parallel the expression of depressive-like behavior. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(5):516-31.
197. Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon- α . *Biological psychiatry*. 2004;56(11):819-24.
198. Evers A, Kraaimaat F, Geenen R, Bijlsma J. Determinants of psychological distress and its course in the first year after diagnosis in rheumatoid arthritis patients. *Journal of behavioral medicine*. 1997;20(5):489-504.

8. EKLER

Ek-1: Görsel Analog Skala (VAS)

YÖNERGE: Aşağıdaki çizgi üzerinde ağrınızın şiddetini gösteren noktayı işaretleyiniz.



Ek-2: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

YÖNERGE: Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

1) Kendimi gergin “patlayacak gibi” hissediyorum

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

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- Aynı eskisi kadar (0)
- Pek eskisi kadar değil (1)

- Yalnızca biraz eskisi kadar (2)
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil (3)

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

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

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar (0)
- Şimdi pek o kadar değil (1)
- Şimdi kesinlikle o kadar değil (2)
- Artık hiç değil (3)

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

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

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

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

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- Kesinlikle (0)
- Genellikle (1)

- Sık değil (2)
- Hiçbir zaman (3)

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

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

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

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

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

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

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

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

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

- Her zaman olduğu kadar (0)

- Her zamankinden biraz daha az (1)
- Her zamankinden kesinlikle daha az (2)
- Hemen hemen hiç (3)

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

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

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

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

Altı çizili olmayan şıkları olan sorular anksiyete, altı çizili şıkları olan sorular depresyon skorlarını verir.

0-7 puan: normal

8-10 puan: sınırda

11 ve üstü: anormal

Toplam Puan:

Depresyon skoru:

Anksiyete skoru: