

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Aile Hekimliği

Koordinatör: Prof. Dr. Aytekin Oğuz

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA TEDAVİ UYUMUNU
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ ve UYUM
ARTIRMA ÖNERİLERİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Murat TEKİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aytekin OĞUZ

İSTANBUL – 2007

TEŐEKKÜR

BaŐhekimimiz; Sayın Prof. Dr. Rafet YiđitbaŐı'na,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini paylaŐan, yetiŐmemde büyük emeği geçen II. İç Hastalıkları Klinik Őefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Sayın Prof. Dr. Aytekin Oğuz başta olmak üzere III. Genel Cerrahi Klinik Őefi Sayın Prof. Dr. Rafet YiđitbaŐı'na, I. Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Őefi Sayın Doç. Dr. Fahrettin Kanadıkırık'a, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Őefi Sayın Uz. Dr. Müfferet Ergüven'e, Psikiyatri Klinik Őefi Sayın Doç. Dr. Mecit ÇalıŐkan'a, tezimi hazırlamanın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Romatoloji Uzmanı Sayın Dr. Füsün Moral Oğuz'a, Aile Hekimliği Koordinatör yardımcılığı ile üzerimizde çok emek harcayan Aile Hekimliği Uzmanı Sayın Dr. AyŐe Arzu Akalın'a,

Birlikte büyük bir uyum ve zevkle çalıŐtıđımız tüm uzman, asistan, hemŐire arkadaşlarıma ve hastane çalıŐanlarına,

Yoğun asistanlık eğitimim süresince desteğini yanımda hissettiğim aileme ve sevgili eŐim Dr. Satı Zeynep Tekin'e teŐekkür ederim.

Dr. Murat Tekin

KISALTMALAR

ACR: Amerikan Romatizma Cemiyeti

ANA: Anti-Nükleer Antikor

CRP: C-reaktif protein

DİF: Distal interfalangeal

DMARD: Hastalık modifiye edici ilaçlar

EBV: Ebstein Barr Virüsü

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

FTR: Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

HLA: İnsan lökosit antijeni

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör

İg: İmmünglobulin

İL: İnterlökin

KC: Karaciğer

M-CSF: Makrofaj koloni stimüle edici faktör

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

MKF: Metakarpofalangeal

MTF: Metatarsofalangeal

PİF: Proksimal interfalangeal

RA: Romatoid artrit

RF: Romatoid faktör

TAT: Tamamlayıcı Alternatif Tıp

TNF: Tümör nekroz faktör

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I. GİRİŞ ve AMAÇ	1
II. ROMATOİD ARTRİT HAKKINDA GENEL BİLGİLER	3
II.1. Tanım	3
II.2. Tarihçe	3
II.3. Epidemiyoloji ve Genetik	3
II.4. Etiyoloji ve Patogenez	5
II.5. Klinik ve Laboratuvar	8
II.5.1. Eklem belirti ve bulguları	9
II.5.2. Eklem dışı bulgular	9
II.5.3. Laboratuvar bulguları	11
II.6. Teşhis	12
II.7. Tedavi	13
III. MATERYAL ve METOD	16
IV. BULGULAR	19
V. TARTIŞMA	42
VI. ÖZET	48
VII. KAYNAKLAR	49
VIII. EKLER	56

TABLO DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1: ACR 1987 Revize Edilmiş Romatoid Artrit Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 2: Hastaların Eğitim Durumu.....	23
Tablo 3: Hastalık Başlangıç Zamanı (Dekat Olarak).....	23
Tablo 4: Romatizmal Aile Öyküsü.....	23
Tablo 5: Ek Hastalıkları.....	24
Tablo 6: Sigara ve Alkol Kullanımı	24
Tablo 7: Egzersiz Yapma Durumu	24
Tablo 8: Eklem Operasyonu Geçirme Durumu (Herhangi Bir Nedene Bağlı)	25
Tablo 9: İlk Başvurulan Branş	25
Tablo 10: RA Teşhisi Koyan Merkezlerin Dağılımı	25
Tablo 11: RA Teşhisi Koyan Branş Dağılımı	25
Tablo 12: Hastalık Sonrası Eş Davranış Değişikliği	26
Tablo 13: Hastalık Sonrası Eş Hariç Aile ve Yakın Çevre Davranış	26
Tablo 14: Günlük Yaşamda Başkasının Yardımına İhtiyaç Hissetmenin, RA Nedeni ile Hastaneye Yatışın ve Romatoid faktörün Cinsiyete İlişkin Değerlendirmesi.....	28
Tablo 15: İlk Başvuru Zamanına İlişkin Değerlendirme	29
Tablo 16: İlk kez Romatoloji uzmanına ulaşım zamanına ilişkin değerlendirmeler.....	29
Tablo 17: DMARD Tedavisinin Başlama Zamanına İlişkin Değerlendirmeler	30
Tablo 18: Tedavi Uyumu ile Yeterli Bilgi Sahibi Olduğunu Düşünme ve Düzenli Takibe Gelme İlişkisi	31

Tablo 19: RA Hakkında Yeterince Bilgilendirildiğini Düşünmeye İlişkin	
Değerlendirmeler	32
Tablo 20: RA Hakkında Yeterince Bilgi Sahibi Olduğunu Düşünmeye İlişkin	
Değerlendirmeleri	32
Tablo 21: Cinsiyete Göre RA Hakkındaki Bilgi Kaynaklarının Değerlendirilmesi	32
Tablo 22: Eğitim Durumuna Göre RA Hakkındaki Bilgi Kaynaklarının	
Değerlendirilmesi	33
Tablo 23: RA Hastalığı İçin Düzenli Takibe Gelinmesine İlişkin Değerlendirmeler	33
Tablo 24: Alternatif Tıbbı Başvurulmasına İlişkin Değerlendirmeler.....	34
Tablo 25: İlaçların Düzenli Kullanımı ile İlaçlarını Düzenli Kullandığını Söyleyen	
Olguların Değerlendirilmesi	34
Tablo 26: İlaçların ayrıntılı kullanım şeması	35
Tablo 27: Psikiyatri Kliniğine Başvurma İhtiyacı Hissedilmesine İlişkin	
Değerlendirmeler	35
Tablo 28: Psikiyatri Kliniğine Başvurmaya İlişkin Değerlendirmeler	36
Tablo 29: Antidepresan İlaç Kullanılmasına İlişkin Değerlendirmeler	36
Tablo 30: Beck Depresyon Envanterine İlişkin Değerlendirmeler	37
Tablo 31: Ek Hastalık ile Depresyon İlişkisi	37
Tablo 32: Eşite davranış değişikliği ile Depresyon ilişkisi	38
Tablo 33: Hastalık Süresine İlişkin Değerlendirmeler	39
Tablo 34: Egzersiz ile Depresyon, Tedavi Uyumu ve HAQ İlişkisi	39
Tablo 35: HAQ ile Depresyon İlişkisi	40
Tablo 36: HAQ, Hassas Eklem, Şiş Eklem ve VAS Ortalamaları	41
Tablo 37: Hastalık Aktivitesine (DAS-28) İlişkin Değerlendirmeler	41
Tablo 38: Sigara ile HAQ ve Hastalık Aktivitesi (DAS-28) İlişkisi	43

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Cinsiyete Göre Günlük Yaşamda Başkasının Yardımına İhtiyaç Duyma Oranlarının Dağılımı	28
Şekil 2: Eğitim Durumuna Göre DMARD Tedavi Başlama Zamanı Dağılımı.....	30
Şekil 3: Ešte Davranış Değişikliği Depresyon İlişkisi	38
Şekil 4: Depresyon HAQ İlişkisi	40
Şekil 5: Romatoid Faktöre Göre Hastalık Aktivitesi dağılımı.....	40
Şekil 6: Depresyona Göre Hastalık Aktivitesi dağılımı	41
Şekil 7: Sigara HAQ İlişkisi	43

EKLER DİZİNİ

Sayfa No:

EK-1: Beck Depresyon Envanteri	EK-I
EK-2: Romatoid Artritli Hasta Anket Formu	EK-V
EK-3: İlaç Kullanım Düzeni	EK-X
EK-4: Health Assessment Questionnair (Sağlık Değerlendirme Anketi)	EK-XI
EK-5: Romatoid Artrit Hastalık Aktivite Değerlendirme Formu	EK-XII

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit (RA), etiyojisi bilinmeyen, kronik, enflamatuvar, otoimmün, multisistemik bir hastalıktır (1). Hastalık seyri farklı şekillerde olmaktadır. Bazı hastalarda çok az eklem hasarı ile beraber kısa süreli oligoartiküler tutulum görülürken, bazılarında belirgin fonksiyonel yetersizlikle giden şiddetli poliaritiküler tutulum görülmektedir. RA'nın tedavisinde amaç; ağrı ve enflamasyonu azaltmak, eklem yapı ve fonksiyonlarını korumak ve sistemik tutulumu kontrol etmektir (2). RA'da enflamasyon engellenemediği müddetçe eklemlerde şekil bozukluğu yaparak sakatlıklara yol açabilir (1-3). RA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda hastalığın erken döneminde ve etkili dozda DMARD tedavi başlanmasının eklemlerde harabiyet meydana getiren değişikliklerin oluşmadan önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (4). Organ ve sistemleri de etkileyebilmesi nedeniyle bu hastalığı sadece bir eklem hastalığı olarak görmek doğru değildir (2). RA'nın multisistemik bir hastalık olması, hastalığı kontrol altına almak için düzenli aralıklı sağlık kontrolü, sürekli ilaç kullanımı gerekliliği, ilaç yan etkileri ve eklemlerde meydana gelen deformiteler nedeni ile sosyal ve ruhsal hayatı olumsuz etkileyebileceği için hastaların tedaviye ve hastalığa uyumunu artırmak gerekmektedir.

Bu çalışmada RA'lı hastaların uyumunu etkileyebileceğini düşündüğümüz;

- Sosyal ve kültürel özellikleri,
- Hastalık aktiviteleri,
- İlaç kullanma düzenleri,
- İlaç yan etkileri,
- Ek hastalıkları,
- Alternatif tıbbi başvuruları,
- Hastalık hakkında bilgi düzeyleri,
- Hastalık hakkında bilgilendirilme yeterliliği,
- Meslek değişikliği ve kaybı,
- Sigara alkol kullanımı,
- Hastalık başlangıç zamanı (ilk eklem şişliği), hastalık süresi,

- İlk eklem şişliği sonrası ilk başvuruları
- İlk eklem şişliği sonrası tanı alma zamanları,
- İlk romatoloji uzmanına başvurma zamanları
- İlk kez DMARD tedavisine başlama zamanları,
- Destek araç kullanımı ve ulaşım problemleri,
- Günlük işlerinde yardıma ihtiyaç duymaları,
- Hastanede yatış gerekliliği,
- Psikiyatrik destek ihtiyaçları,

gibi özelliklerini araştırarak uyumu arttırabilecek öneriler çıkarabilmeyi hedefledik.

II. ROMATOİD ARTRİT HAKKINDA GENEL BİLGİLER

II.1. TANIM

Romatoïd artrit nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre proliferasyon ve inflamasyonunun eklemlerde destrüksiyon yapması ile karakterize kronik, otoimmün, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (1,2). Enflamatuvar artritler arasında dünyada ortalama %1 ile en sık görülenidir (3). En belirgin özelliği, periferik eklemleri simetrik şekilde tutan inflamatuvar sinovittir (5). Sinoviyal inflamasyon kıkırdak harabiyeti, kemik erozyonu ve eklem bütünlüğünde bozulmaya yol açabilir. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelebilir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi azalır (2,4).

II.2. TARİHÇE

3000 yıl önce yaşayan Amerika yerlilerinin bedenlerinde RA ile ilgili değişiklikler bulunması hastalığın eski çağlarda da olduğunu göstergesidir (6). Bugünkü bilgilerimize göre ilk RA ismini 1858'de Archibald Garrod ve oğlu Alfred kullanmışlardır (7). Fakat bu tanım o dönemde sadece enflamatuvar poliartriti değil poliartriküler osteoartriti de içermekteydi. 1922'de sadece enflamatuvar poliartriti içeren tanımlama yapılırken, 1972 ve 1987 yıllarında seronegatif artritler de bu kapsamdan çıkarılmıştır (8).

II.3. EPİDEMİYOLOJİ ve GENETİK

RA tüm dünyada bütün ırk ve etnik gruplarda görülen bir hastalıktır (2). RA'nın prevalansı ortalama %0,5-1 civarındadır (9). Kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülür. Cinsiyetler arası fark yaş ilerledikçe azalır. Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekada başlar (2).

Her etnik grupta görülmesine rağmen en sık Kuzey Amerika Tlingit, Yakima, Pima ve Chippewa yerlilerinde görülür, bu toplumlarda prevalans %5-6,8'dir (2,10-12). Sahra altı

Afrika kırsalında yaşayanlarda ve Karayipli siyahlarda prevalans ve şiddeti daha az gibi görülmektedir. Çin ve Japonya'da %0,2-0,3 prevalansta görülmektedir (1,10-12).

RA'da genetik yatkınlık olduğunu gösteren birçok veri vardır. Aile çalışmalarında monozigot ikizlerde konkordansın (%15-20), dizigotik ikizlere göre (%4) daha sık olarak bulunması genetik faktörlerin hastalığın ortaya çıkışındaki rolünü, konkordan ikizler arasında hastalık şiddeti yönünden farklılık olması da çevresel etkenlerin rolünü düşündürür (1,2,10). RA'lı hastaların yaklaşık %10'unun etkilenmiş bir akrabası olacaktır (2).

RA'da hastalığa yatkınlık oluşturan genetik risk faktörlerinin önemli bir komponenti, kromozom 6p21 üzerindeki '*human leukocyte antigen*' (HLA) lokusu ile ilgilidir. HLA üç sınıf antijen kodlar. Sınıf II antijenler HLA'nın D bölgesinde kodlanır. HLA-D olarak tariflenen bu bölgede DR, DP, DQ gibi alt birimler vardır (1,2). RA'lı hastalarda HLA-DR4 geni ile bir ilişkili olduğu 1970 yılından bu yana bilinmektedir. Geçmişteki çalışmalar, kontrol bireylerinin %28'inin, RA hastalarının ise %70'inin HLA-DR4 eksprese ettiğini göstermiştir (13-15). Kuzey Amerika ve Avrupa'daki beyazlar, Chippewa yerlileri, Japonlar, Hindistan, Meksika, Güney Amerika ve Güney Çin'deki yerli topluluklar gibi birçok popülasyonda HLA-DR4 ile RA gelişimi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Fakat İsrail Yahudileri, Asya yerlileri ve Kuzey Amerika Akima yerlilerinde HLA-DR4 ile RA arasında ilişki bulunamamıştır (2,13-15). Zamanla HLA-DR4'ün moleküler analizi ile zincirlerdeki aminoasitlerin değişmesiyle oluşan alleller tespit edilmiştir (14). Her popülasyonda en sık hangi allelin olduğu belirlenmeye çalışılmıştır. Özellikle beyaz ırkta HLA DRB1*0404 ve HLA DRB1*0101 ve HLA DRB1*0401 allelleri saptanmıştır. HLA DRB1*0401 ve HLA DRB1*0404 olan bir kişide RA gelişme riski sırasıyla 35'de bir ve 20'de bir olarak tahmin edilmektedir (2). Her iki allelin varlığı kişileri daha da yüksek risk altına sokmaktadır. HLA DRB1*0401 ve HLA DRB1*0404 allelini taşıyan kişilerde hastalığın daha ağır seyrettiği ve eklem dışı bulguların daha sık olduğu, HLA DRB1*0101 allelini taşıyanlarda ise daha yavaş ilerleyen hastalık tablosu olduğu bildirilmiştir (2,13-15).

HLA genlerinin RA'da genetik yatkınlığın yalnızca bir kısmına katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Yani HLA kompleksi dışındaki genler de katkıda bulunmaktadır. Bunlar, T hücrelerinde antijen reseptörünün ekspresyonunu ve immünoglobulinin (İg) hem hafif hem de ağır zincirlerini kontrol eden genlerdir. Ayrıca tümör nekroz faktör (TNF) α ve interlökin (İL)

10 genlerindeki polimorfizmler ve kromozom 3 (3q13)'deki bir bölgenin de RA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14-16).

II.4. ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

RA'nın etiyojisi bugün için bilinmemektedir. Birden fazla etkenin rol aldığı düşünülmektedir. Genetik olarak yatkın bir kişide bazı enfeksiyonların eklenmesinin RA'nın başlamasını tetiklemiş olabileceği üzerinde durulmuştur (2,3). RA'nın dünya çapında yaygın bir hastalık olduğu göz önüne alınırsa enfeksiyöz ajanın da dünya çapında yaygın olması gerekmektedir. Mycoplasma Fermentans, Proteus Mirabilis, E. Coli, Retrovirüs, Epstein Barr virüsü (EBV), Cytomegalovirüs (CMV), Herpes Simpleks virüs Tip 6, Parvovirüs B-19 ve Spiroketler gibi çeşitli ajanlar suçlanmıştır (18-21). Bunlar ve çeşitli diğer enfeksiyöz ajanların RA'ya neden olduğuna dair kanıtlar bulunamamış ama çeşitli görüşler öne sürülmüştür (2,18-21).

Bu görüşler;

- Eklem yapılarının sürekli enfeksiyonu ya da mikroba ait yapıların sinovyal dokuda birikerek kronik enflamatuvar yanıt oluşturabilme olasılığı
- Mikroorganizmanın ya da mikroorganizmaya yanıtın, eklem bütünlüğünü bozarak ve antijenik peptitleri ortaya çıkararak bir immün yanıt oluşturabilme olasılığı
- Enfekte eden organizmanın eklem içinde 'moleküler taklit' sonucu olarak eksprese edilen ve çapraz reaksiyon veren belirleyicilere konakçıyı hazırlayabilmesidir (2).

Bazı gram negatif bakterilerin ve EBV ile HLA-DR4 molekülünün kendisi arasında benzerlik hakkında son kanıtlar, bu olasılığı desteklemiştir (18). Sonuç olarak enfekte eden mikroorganizmanın ürünleri hastalığı tetikleyebilmektedir. Son zamanlarda stafilokoklar, streptokoklar gibi bir dizi organizma tarafından üretilen 'süperantijenlerin' olası rolü üzerinde durulmaktadır. Süper antijenler HLA-DR molekülüne ve belirli heterodimerik T hücre reseptörünün Vb kısımlarına bağlanabilme kapasitesine sahip olan ve ayrıca Vb gen ürünlerini eksprese eden spesifik T hücrelerini stimüle eden proteinlerdir (2).

EBV RA'lı hastaların boğaz sürüntülerinde yüksek oranda saptanmıştır. Serumlarında da EBV antijenlerine karşı oluşan antikorlar tespit edilmiştir. EBV, B lenfositlerin poliklonal aktivatörüdür ve romatoid faktör (RF) üretimine neden olur (18). Virüsün yapısı ile HLA-DR4 molekülü arasında da benzerlikler vardır. Eklemde çapraz reaksiyon vererek enflamasyonu başlattığı düşünülmektedir. RA'nın erken döneminde parvovirüs B19 enfeksiyonu saptanmış, daha sonra yapılan çalışmalarda bu oranın en çok %3 olduğu gösterilmiştir (20). Lentivirüsler çok zor saptanabilen enfekte hücrenin bulunup pek gösterilemediği virüslerdir. Enfekte monositlerin sinovyuma göç etmesi ve bunların lenfosit ve diğer hücrelerin birikimine yol açarak artrit sebep olduğu bilinmektedir. Bu bilgilere rağmen hiç bir virüsün tek başına RA'ya sebep olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bugün için savunulan görüş; virüsler uygun genetik ve daha bilmediğimiz bazı faktörlerin de katkısı ile RA'da enflamasyonun başlamasına katkıda bulunurlar (2,17).

RA patogenezinde humoral ve hücrel bağışıklık mekanizmaları birlikte rol oynar. Enflamasyonun olduğu asıl bölge sinovyal dokudur. Tutulan eklemlerde histolojik olarak;

- a. sinovyal hücre hiperplazisi ve proliferasyonu
- b. sinovyumda CD4+ T hücreler, plazma hücreleri ve makrofajlardan meydana gelen yoğun perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu (sıklıkla lenfoid foliküller yapar)
- c. anjiogenezis nedeni ile artmış vaskülarite
- d. sinovyal yüzeyde ve eklem mesafesinde nötrofiller ve organize fibrin kümeleri
- e. alttaki kemikte sinovyaya penetre olmaya ve kemik erozyonuna yol açmış osteoklast aktivitesi ile karakterli kronik sinovitis görülür (23).

İmmün cevabın erken ve en önemli komponenti T lenfositler ve özellikle CD4+ hafıza hücreleridir. Bu hücreler genelde postkapiller ve venüller etrafında ve HLA-DR pozitif makrofaj ve dendritik hücrelere yakın pozisyonda bulunur. CD8+ T lenfositler ise daha az sayıda ve tüm dokuda yaygın haldedir (23,24).

RA patogenezinde başlangıç stimulus bilinmese de dokudaki enflamatuar sürecin CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir (1,24). T hücreler RA patogenezinde endotelin, makrofajların ve osteoklastların sekonder aktivasyonunu sağlayarak primer rol oynarlar. Aktive olan bu hücreler IFN- γ ve IL-2 sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır (25). IFN- γ monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve

TNF- α salgılanır (25-26). IFN- γ ile inkübasyondan sonra monositler morfolojik, metabolik ve fenotipik değişiklik gösterirler. MHC sınıf II ve Fc reseptörleri tanımlamaya başlarlar. IFN- γ , kollajen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir. Buna rağmen RA'lı hastaların sinovyal sıvı ölçümlerinde IFN- γ düzeyleri çok düşük tespit edilmiştir. IFN- γ ile TNF- α 'nın birbirlerine zıt etkileri vardır. IFN- γ 'nın RA'lı hastalarda düşük saptanmasının nedeni TNF- α 'nın bu hastalarda artmış olmasından kaynaklanabilir (25,26).

Hastalığı başlatan antijen, sinovyal membrandaki makrofajlar, fibroblastlar, dentritik hücreler ve endotelial hücreler gibi antijen sunan hücreler tarafından işleme sokulur. Hücrelerde MHC sınıf II molekülü ile birleştirilerek hücre yüzeyine gönderilir. Antijen sunan hücrelerin hücre yüzeyindeki MHC sınıf II molekülüne bağlı antijen, CD4+ T lenfositlere sunulur. İmmün cevabın başlaması için CD4+ hücreleri, daha önceden antijeni tanımalı ve monosit-makrofajlar tarafından da IL-1 salgılanması gereklidir. CD4+ lenfositlerin aktivasyonu ile immün cevap başlar (23-25).

Yardımcı T lenfositler B lenfositlerini de aktive eder. Aktive olan B lenfositler plazma hücrelerine dönüşerek immünglobulin (İg) ve RF salgılar. Salgılanan İg'ler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki sunulan antijenlerle birleşerek immün kompleksleri oluşturur. İmmün kompleksler eklem boşluğuna serbestçe yayılırlar ve komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği artırır, polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosite ederek doku hasarına neden olan prostaglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapımı ve serbestleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi vazoaaktif peptidler de enflamatuar bölgeye enflamatuar hücrelerin girişini sağlar. Sonuçta, sinovyalı kaplayan hücrelerin sayısında artış ile birlikte mononükleer hücrelerin perivasküler alanda infiltrasyonu görülmektedir. Bu dönem ışık mikroskopunda incelendiğinde, sinovyalı kaplayan hücrelerin hipertrofi ve hiperplazisi, mikrovasküler hasar, tromboz ve neovaskülarizasyon gibi fokal veya segmental damarsal değişiklikler ve küçük kan damarları etrafında toplanmış olan mononükleer hücre infiltrasyonları görülür (23-26).

RA patogeneğinde sitokinler önemli role sahiptir. Sitokinler hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immün cevabın regülasyonunu sağlayan proteinlerdir. İmmün sistem hücreleri tarafından salgılanırlar. RA patolojisinde esas rolü

oynayan sitokinler IL-1 ve TNF- α 'dır. Her iki sitokin de lenfosit kemotaksisini, anjiyogenezini, damar geçirgenliğini ve metalloproteinaz üretimini artırır. Çalışmalarda IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ve sitokinlerin de önemli rolü olduğu gösterilmiştir. RA'lı hastalarda trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve gama globulin yüksekliği IL-6'nın aşırı üretilmesiyle açıklanmaya çalışılmıştır (17,25,28-30).

Hastalığın kronik fazında sinovyal tabakada hücre infiltrasyonu, özellikle tip A ve tip B sinovyal hücrelerde artış meydana gelir. Hücre artışı sonucu villöz oluşumlar meydana gelir ve pannus oluşturur. Pannusların etkili olduğu alan kıkırdak ile kemiğin birleştiği bölgelerdir. Pannusta bulunan makrofajların salgıladıkları proteinaz ve kollajenazların yıkıcı etkileri sonucu subkondral kemikte erozyonlar başlar (23).

II.5. KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULARI

RA kronik bir poliartritir. Başlangıç şekli hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastaların üçte ikisinde başlangıç sinsidir. Halsizlik, iştahsızlık, güçsüzlük, kilo kaybı vardır. Belirgin sinovit belirtileri ortaya çıkana kadar birkaç eklemden ve kas sisteminde ağrı vardır. Bu dönem haftalar veya aylar boyunca sürebilir ve tanıyı güçleştirebilir. Spesifik belirtiler özellikle eller, el bilekleri, dizler ve ayaklar olmak üzere birkaç eklem simetrik tutulduğunda, ağrı, şişlik ve sabah tutukluğu ile birlikte ortaya çıkar. Hastaların %10 kadarında ise ateş, lenfadenopati ve splenomegali ile beraber poliartriküler akut bir başlangıç vardır. Başlangıçta tek veya az sayıda eklemi tutan şekli ise daha çok genç kadınlarda görülür ve genellikle RF negatiftir (1,2,5).

Sistemik başlangıç orta yaşlı erkeklerde daha siktir (31). Hastalarda ateş, anemi, plörezi, perikardit, döküntü, organomegali gibi eklem dışı klinik bulgular görülebilir. Palindromik başlangıç ortalama iki-üç gün süren, düzensiz aralıklarla tekrarlayan akut mono veya oligoartriküler artrit ile karakterizedir. Tutulan eklemler genellikle eritemlidir. Polimiyaljik başlangıç ileri yaştaki kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konur (1-3).

II.5.1. Eklem Belirti ve Bulguları

Başlangıçta eklemlerde hafif ağrı, şişlik ve hassasiyet olur. En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) eklemler gelir (%70-90). Diz, dirsek ve metatarsofalangeal (MTF) eklemler %60 oranında tutulur. Etkilenen eklemlerde hareket ile artan ağrı, şişlik, hassasiyet olur ve tutukluk sıktır. Eklem tutukluğu sıklıkla hareketsiz dönemlerden sonra en fazladır. Bir saatten fazla süren sabah sertliği RA'nın hiç değişmeyen belirtisidir. Sabah sertliği enflamatuvar olmayan çeşitli eklem hastalıklarından ayırmada önemlidir (32). Muayenede özellikle diz gibi büyük eklemlerde sıcaklık belirgindir. Eklem şişmesi, sinovyal sıvı birikiminden, sinovyal hipertrofi ve eklem kapsülünün kalınlaşmasından kaynaklanmaktadır. Başlangıçta ağrı, eklem hareketini kısıtlamaktadır. Eklem, eklem hacmini artırabilmek ve kapsül gerginliğini en aza indirmek için sıklıkla fleksiyon pozisyonunda tutulur.

RA en zengin ve karakteristik özelliğini el ve el bileği eklemlerinde gösterir. Bilek eklemine sinoviti RA'nın değişmez bir özelliğidir ve hareket kısıtlılığına, deformite ve medyan sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) neden olabilir. MKF ve PIF eklemler, distal interfalangeal (DIF) eklemlere göre daha sık tutulur. Hastalığın ilerlemesi sonucu deformiteler gelişmeye başlar. Dirsekler sık tutulan ve romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemlerdir (32,33). Diz eklemi hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu Baker kisti oluşur. Ayak eklemlerinin tutulumu yük taşımaları nedeniyle üst ekstremit eklemlerine göre daha ağırlı olur. En sık MTF eklemler tutulur. Hastalığın ilerlemesiyle ciddi deformiteler gelişebilir. Çekiç parmak, halluks valgus gibi deformiteler yürümeyi zorlaştırarak yaşam kalitesini bozar. Vertebra tutulumu ise servikal bölge ile sınırlıdır (32).

II.5.2. Eklem Dışı Bulgular

RA, eklem dışı bulguları da olan sistemik bir hastalıktır. Bu bulgular IgG'nin Fc komponentine karşı daha yüksek titrede otoantikorları (RF) olan kişilerde meydana gelmektedir (34).

Romatoid nodüller RA'lı bireylerin %20-30'unda meydana gelir. Genellikle eklemlerin ekstansör yüzeylerinde veya mekanik basınca maruz kalan diğer bölgelerde görülür (34). Dirsek ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu romatoid nodüllerin sık görüldüğü yerlerdir. Histolojik olarak kollajen fibrilleri, kollajen olmayan filamentleri ve hücre kalıntıları içeren bir merkezi nekrotik kısımdan; makrofajları içeren orta katmandan; granülasyon dokusu içeren dış katmandan oluşur (33-35). Nadiren bu nodüller fistüle olarak ayırıcı tanıda zorluğa neden olurlar. Romatoid nodüller başta akciğer, skleralar ve kalp olmak üzere birçok organda da görülebilirler. Akciğerdeki nodüller periferik yerleşim gösterir. Genelde bu nodüller asemptomatik olmalarına rağmen bazen kaviteleşip plörezi veya bronkoplevral fistüllere neden olabilirler. RA'da nodül dışında akciğerde plörezi, diffüz intertisyel fibröz, obliteratif bronşiolit, pulmoner arterit gibi farklı klinik tablolar da görülebilir. En sık plörezi ile karşımıza çıkar ve genellikle asemptomatiktir (2,5).

Larenkste görülen romatoid nodüller ses kısıklığına yol açar. Miyokardiyal nodüller ise ritim bozukluğuna sebep olabilirler. RA kalpte serozit, fibroz ve vaskülit sonucu çeşitli belirti ve bulgulara yol açabilir. En sık perikardit görülür. Perikardit sıvısı genellikle hemorajik, lökosit sayısı yüksek, glikoz düşük ve RF pozitifdir. Perikarditin klinik seyri iyidir, küçük doz steroid tedavisine iyi yanıt verir. Nadir olarak kalp tamponadı ve konstrüktif perikardit gelişebilir (36).

Romatoid vaskülit RA'nın geç dönem bulgusudur. Erkek, seropozitif, romatoid nodüllü, eklem harabiyeti olan hastalarda daha sık görülür. Klasik olarak bir küçük damar vaskülitidir. Patolojik bulgusu panarterit şeklindedir, damarın tüm duvarları mononükleer hücreler ile infiltridir. İntimal bölgede proliferasyon tromboza sebep olur. Klinik bulguları en sık tırnak dibi kapillerinde tromboz, parmak uçlarında infarktlar ve bacakta ülserlerin gelişimidir (2,36).

RA'da nörolojik bulguların dört ana sebebi vardır: 1. Servikal vertebra tutulumu, 2. tuzak nöropatisi, 3. periferik nöropati, 4. vaskülite bağlı vazo vazorumların tutulumu sonucu gelişen mononöritis multipleks. Mononöritis multipleks periferik sinirin ani ve ağrılı tutulumudur. Göz tutulumu hastalığın geç döneminde ve en sık keratokonjonktivitis sikka şeklinde görülür (1,2).

Renal tutulum RA'nın doğrudan etkisiyle değil, daha çok kronik RA'nın bir komplikasyonu olan amiloidoz veya tedavide kullanılan D-penisilamin, siklosporin A, nonsteroid antiinflatuar ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkar (1,2,5).

II.5.3 Laboratuvar Bulguları

RA tanısı için hiçbir test spesifik değildir. IgG'nin Fc kısmı ile reaksiyona giren otoantikor RF, hastaların üçte ikisinden fazlasında (%60-80) pozitif olarak bulunmaktadır. RF sağlıklı kişilerin %5'inde pozitif bulunabilir. RF sıklığı yaş ile de artış göstererek 65 yaş üstü yaklaşık %10-20'sinde test pozitifdir. RF, RA tanı ve tarama testi olarak kullanılmaz, pozitifliği prognostik açıdan önemli olabilir. Çünkü pozitif ve yüksek titrelere sahip kişilerde eklem bulguları ve eklem dışı bulguları daha şiddetlidir. Romatoid nodül ve vaskülit olan hastalarda RF pozitifliği değişmez bir bulgudur. RA'da önemli olan RF'nin klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesidir. RA'nın yanı sıra bazı hastalıklar da RF ile ilişkilidir. Bunlar; sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz, interstisyel pulmoner fibrozis, enfeksiyöz mononükleoz, hepatit B, tüberküloz, lepra, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, visseral leşmanyazis, şistozomiyazis ve sıtmadır. Antinükleer antikorlar (ANA) RA'lı hastaların %10-60'ında pozitifdir. Ciddi eklem hasarı ve vaskülit ile birlikteliği gösterilmiştir. Laboratuvar testlerinin spesifik olmamasına ve diğer enflamatuar hastalıklarda da görülmesine rağmen, bazı testler tanıda yardımcı olabilir. Ayrıca bazı testler de hastalık aktivitesini yansıtır ve takipte kullanılır (2,36,37).

RA'lı hastalarda tipik olarak normokrom normositer veya hipokrom normositer anemi görülebilir. Kronik hastalık anemisidir. Enflamatuar sitokinlerin (IL-1, TNF- α , TNF- γ) kemik iliği üzerine baskılayıcı etkisi nedeniyle kemik iliğinde yetersiz üretim olur. Bazen demir eksikliği de eşlik edebilir. Kandaki lökosit sayısı aktif RA'lı ve steroid kullanan hastalarda genelde yüksektir. Trombositler de hastalığın aktivitesiyle doğru orantı göstererek artabilir (37).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP ve fibrinojen hastalığın aktivite derecesi ile korelasyon gösterir (2). CRP aktiviteyi ESH'dan daha iyi gösterir. Fibrinojen normalin 2-3 kata kadar artar ve diğerlerine göre daha geç düşer. Diğer akut faz proteinleri olan beta-2

mikroglobulin, transferrin, seruloplazmin, alfa-1 antitripsin ve seruloplazmin RA'lı hastalarda yüksektir. Fakat rutin olarak ölçümü uygun değildir.

Sinovyal sıvı analizi enflamatuar artrit varlığını doğrular, ancak bulgular spesifik değildir. Sinovyal sıvının viskozitesi azalır, protein içeriği artar, glikoz konsantrasyonu normal ya da hafif azalmıştır. Sinovyal sıvı bulanık görünümündedir. Lökosit sayısı 5000-50000/μL arasında değişir; %75'den fazlası polimorfonükleer lökositlerden oluşur.

RA'lı hastalarda filaggrin, sitrullin, kalpastatin, splicesome komponentlerine (RA-33) ve bilinmeyen bir antijen olan Sa'ya karşı antikorlar tespit edilmiştir (32). Bunlardan bazıları hastalık sürecinde RF' den önce, erken dönemde ortaya çıktıkları için tanıda yardımcı olabilir.

II.6. TEŞHİS

RA'nın teşhisi Amerikan Romatizma Cemiyetinin (ACR) revize edilmiş 1987 kriterlerine (8) (Tablo 1) göre konur. Yedi kriterden dört tanesinin olması ilk dört kriterin altı haftadan uzun süre bulunması şartı ile RA tanısı konur.

Tablo 1: ACR 1987 revize edilmiş RA kriterleri

1. Eklemler ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu*
2. Hekim tarafından 3 veya daha fazla eklem bölgesinde yumuşak doku şişmesinin (artrit) gözlenmesi*
3. Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal veya el bileği eklemlerinde şişme (artrit)*
4. Simetrik artrit*
5. Deri altında nodüller
6. Pozitif romatoid faktör testi
7. El veya el bileğinde radyolojik olarak erozyon veya periartiküler osteopeni
7 kriterden 4'ünün olması gereklidir. *En az 6 hafta süreyle bulunması gerekir.

II.7. TEDAVİ

RA tedavisi hastadan hastaya farklılık gösterir. Çünkü hastalık seyri ve tedaviye verdiği cevap kişiden kişiye değişmektedir. RA tedavisi semptomları gidermeye yönelik NSAİD ve steroidlerin yanı sıra, hastalık aktivitesini kontrol altına almaya yönelik ilaçlar (DMARD) ile fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarından oluşur (8,38).

NSAİD: Bu ilaçlar siklooksijenaz enzimi üzerinden prostoglandin, prostosiklin ve tromboksan üretimini engelleyerek analjezik antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterirler. İnflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. NSAİD'ler hemen hemen her RA hastasında kullanılmasına karşın hastalığın seyrini değiştirmezler. Etkileri alındığı sürece devam eder. Genelde karaciğerde metabolize edilip böbrekten itraah edilirler. Geniş bir toksik yan etki spektrumuna sahiptirler. En sık gastrointestinal sistem yan etkileri (gastrik irritasyon) olmak üzere, nefrotoksik (azotemi), trombosit fonksiyon bozukluğu, alerjik rinit ve astım alevlenmesi gibi yan etkileri vardır (2,39).

Steroidler: Sistemik glukokortikoid tedavi, RA'lı hastalarda etkin semptomatik etki sağlayabilmektedir. Düşük doz prednizolon (5-7,5 mg) semptomları kontrol etmede yararlı kabul edilmektedir. Özellikle DMARD tedavinin etkisinin başlamasına kadar geçen sürede semptomları rahatlatmak için kullanılırlar. Ayrıca düşük doz steroidin eklem hasarını önleyici etkileri de mevcuttur (40,41).

Metotreksat: Folik asit antagonistidir. İmmünomodülatör ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Haftada bir gün tek dozda alınır. RA'da (özellikle agresif seyirli olanda) genel olarak ilk tercih edilmesi önerilen ilaçtır (2). Başlangıç dozu 7,5-10 mg/haftadır. Doz yeterli klinik yanıt alınana kadar her ay 2,5-5 mg artırılır. Genelde idame dozu 15-20 mg/haftadır. 20 mg üzerindeki dozlarda ilacın absorpsiyon oranı ve biyoyararlanımı azaldığı için parenteral yol tercih edilir. Metotreksat alan hastalarda bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, stomatit, kilo kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı ve davranış değişiklikleri görülebilir. Hepatotoksisitesi dozdan bağımsızdır (39). Tedavi başlangıcında karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselme gözlemlenebilir, ancak genelde birkaç haftada normale döner. Tedavi süresince ilk altı ay aylık sonra üç ay ara ile kan sayımı, kreatinin ve transaminaz takibi yapılmalıdır (38). Metotreksat

kullanan hastaların folik asit kullanması gerekmektedir. Folik asitin metotreksatın etkisini düşürmediği gibi gelişebilecek yan etkilerini de azalttığı bilinmektedir (42).

Sulfosalasin: RA'da erozyon gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (43). Başlangıç dozu 0,5 gr/gün olup her hafta 0,5 gr arttırılarak dört haftada iki grama çıkılır. Terapötik etkisi genelde dört ile sekiz haftada başlar. Yan etkileri de genelde ilk üç ayda ortaya çıkar. Bulantı, karın ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı, deri döküntüsü nispeten sık, hemoliz, lökopeni, trombositopeni ve oligospermi daha az görülen yan etkileridir (39). İlk üç ay iki-dört hafta arayla daha sonra her üç ayda bir kan sayımı ile takip edilmelidir (38).

Antimaleryaller: RA'da hidrosiklorokin ve klorokin kullanılmaktadır. Non-erozif hafif seyirli olanlarda veya kombine tedavide tercih edilirler. Klinik ve laboratuvar etkileri gösterilmiştir. Radyolojik olarak erozyonları engelleyemezler. Etkileri tam olarak bilinmemektedir. Fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini engellemesi, immun kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Başlangıç dozu hidrosiklorokin için 400 mg/gündür. İdame dozu 200 mg/gündür. En önemli yan etkisi toksik retinopatidir. Bu yüzden 12 haftada bir oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar takibi gerekmemektedir (38).

D-Penisilamin: Günümüzde daha az kullanılmaktadır. Bazı araştırmacı ve yazarlar vaskülit ve Felty sendromu gibi bazı ekstraartiküler tutulum varlığında önermektedirler (44).

Siklosporin: İmmünsüpresif ve immunomodülatör etkili bir ilaçtır. Başlangıç dozu 2,5-3,5 mg/kg/gündür. Dört-sekiz hafta sonra bir-iki aylık aralar ile 0,5-1 mg/kg/gün arttırılabilir. Maksimum dozu 5 mg/kg/gündür. Klinik cevap genellikle üç ay içinde görülür. Altı ay içinde cevap alınamazsa ilaç kesilmelidir. Nefrotoksisite, hipertansiyon, gastrointestinal toksisite, lökopeni, trombositopeni gibi ciddi yan etkileri olabilir (39).

Altın preparatları: Ülkemizde bulunmayan bu ilaçlar antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve enzim inhibisyonu etkileri vardır. Klinik ve laboratuvar iyileşmeye ek olarak radyolojik iyileşme de sağlarlar. Gastrointestinal, dermatolojik, kemik iliği supresyonu ve nefrotoksik yan etkileri vardır (45).

Leflunamid: İmmunomodülatör bir ilaçtır. Dihidrofolat enzimini baskılayarak aktive lenfositler üzerinden etkilerini ortaya çıkarır. Genelde üç gün 100 mg.lık yükleme dozunu takiben 10-20 mg/gün idame dozu ile devam edilir (39). Karaciğer, gastrointestinal sistem yan etkileri ile dermatit yapabilir. İlk altı ay aylık, sonra iki ayda bir kan sayımı ve kreatinin takibi yapılmalıdır (38).

İnfliksimab: Monoklonal TNF α nötralize edici ajandır. Daha çok tedaviye cevap vermeyen ağır ve aktif hastalığı olanlarda kombinasyon amaçlı kullanılır. Üç mg/kg dozunda sekiz saatte bir üç kez infüzyon şeklinde verildikten sonra aynı doz iki-dört haftalık aralarla tekrarlanır. Tedavi ile otoantikör oluştuğu bildirilmiştir (46).

Etanersept: TNF α 'ya bağlanarak reseptöre bağlanmasına engel olur. Önerilen doz haftada iki kez 25 mgdır. Subkutan uygulanır (39). Enfeksiyon oluşumu açısından dikkatli takip edilmelidir (38).

Adalimumab: Monoklonal rekombinant anti TNF antikorudur. p55 ve p57 yüzeyel reseptörleri aracılığı ile makrofaj ve T hücre fonksiyonlarını baskılar (39).

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. Tedaviye cevap vermeyen ağır olgularda metotreksat ile kombine veya tek başına kullanımı önerilmektedir (47). Önerilen kullanım şekli 100 mg/gün subkutan uygulamadır. Anakinra'nın fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu gösterilememiştir.

Ritüksimab: B lenfosit yüzeyindeki CD20'ye bağlanır. Etkinin başlaması üç ayı bulabilir. 1000 mg iki hafta ara ile iki doz şeklinde intravenöz uygulanır.

Abatasept: T lenfositlerin yüzeyindeki CD28'e yapışarak fonksiyon görmesini engeller. 60 kilo altına 500 mg, 60-100 kilo arasına 750 mg, 100 kilo üstüne 1000 mg intravenöz yolla iki hafta üst üste yapılır. Sonra ayda bir kez uygulanır.

Fizik Tedavi: RA'da medikal tedavinin yanında çeşitli egzersiz, fizik tedavi ajanları, yardımcı cihazlar günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırmaya yönelik rehabilitasyon programları kullanılmaktadır (1,2).

III. MATERYAL VE METOD

Çalışma; Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğinde Amerikan Romatizma Cemiyeti (ACR) kriterlerine (8) (Tablo 1) göre RA tanısı konmuş en az bir senedir takip edilen, çalışmaya katılmaya gönüllü olan 18'i erkek (%16,4) 92'si bayan (%83,6) olmak üzere toplam 110 hastada yapıldı.

Hasta seçiminde aşağıdaki kriterler uygulandı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- ACR kriterlerine göre RA tanısı almış olması
- En az bir senedir RA tanısı ile izlenmesi
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Çalışma sırasında mental açıdan soruları anlayıp cevap verme yetisine sahip olamayacak durumdaki hastalar

Çalışmaya katılması teklif edilen fakat zaman problemi yüzünden gönüllü olmayan az sayıda hastanın çalışmanın sonuçlarını etkilemeyeceği düşünüldüğü için değerlendirmeye alınmadı.

Hastaların eklem muayenesi ile şiş ve hassas eklem sayısı hasta ve doktor global değerlendirilmesi yapılarak not edildi. Sonra;

- Beck Depresyon Envanteri (BDE),
- Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ= Health Assessment Questionnaire),
- yaş,
- cinsiyet,
- eğitim,
- meslek,
- aile,
- çevre,
- sigara,

- alkol,
 - egzersiz,
 - ek hastalık,
 - Romatizmal aile öyküsü,
 - hastalık başlangıcından tanı konana kadar geçen süre,
 - hastalık başlangıcından DMARD tedavi başlanan kadar geçen süre,
 - RA hastalığı hakkında bilgi düzeyi,
 - RA hastalığı hakkında bilgilendirilme düzeyi,
 - destek araç kullanımı,
 - alternatif tıbbi başvuru,
 - kullandığı ilaçlar,
 - kullanma şekli,
 - hastalık nedeniyle günlük işlerinde başkasının yardımına ihtiyaç duyma,
 - RA nedenli hastanede yatış,
 - psikiyatriye başvurma ihtiyacı,
 - antidepresan kullanımı
- ile ilgili soruları içeren anket uygulandı.

Hastalara Beck Depresyon Envanteri (BDE) (48) uygulanmıştır. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir (49). 17 ve üstü puan alan hastalar depresyon teşhisi almışlardır.

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite (madde): Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular (50). Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir (50).

Hasta global değerlendirme (Visual analog skala = VAS) 10 cm.lik bir çizgi boyunca hastaların hastalığını değerlendirme istendi. Bu çizginin bir ucunun en iyi, diğer ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki durumunun çizginin neresinde yer aldığı sorularak işaretletirildi. İşaretli kısım milimetre cinsinden ölçüldü (0-100 mm).

Doktor global değerlendirme, tek doktor tarafından beş en ağır olmak üzere her hasta için beş puan üzerinden gerçekleştirildi.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde DAS28 skoru hesaplandı.

$DAS28 = (0,56 \times HES^{1/2}) + (0,28 \times \text{ŞES}^{1/2}) + (0,7 \times \ln[ESH]) + (0,014 \times HGD[VAS\text{-mm}])$ formülü ile hesaplanmaktadır. Bu hesaplamaları yapan özel tip hesap makinesi mevcut olup hesaplamalarda bu makine kullanıldı. Elde edilen değerler değerlendirilmesinde remisyon değeri 2,4 ve altı, düşük hastalık aktivite değeri 3,6 ve altı ile 2,4 üstü, orta hastalık aktivite değeri 5,5 ve altı ile 3,6 üstü, yüksek aktivite değeri ise 5,5 üstü kabul edilmiştir (51).

Hastalık başlangıcından itibaren kullandığı ilaçlar hastalar hatırlayabildiği kadar, sağlık karneleri, ilaç raporları ve diğer belgeler incelenmek sureti ile elde edildi. Kullandığı ilaçların yan etkileri, dozu, başlangıç zamanı, bitiş zamanı, bitiş sebebi ve ilaç aksatma düzeyi ayrıntılı olarak sorulup not edildi.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan bir saatlik sedimentasyon değeri hastaların takip için yaptırıldıkları rutin laboratuvar tetkiklerinden, Romatoid Faktör ise teşhis aşamasında veya sonrasında yapılan herhangi bir tetkikin içinde tetkik yapılan laboratuvar parametreleri göz önüne alınarak pozitif veya negatif değerlendirme olarak not edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Mc Nemar Testi ve Kappa istatistiği kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

III. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 52.95 ± 11.62 'dir. RA hastalığı (ilk eklem şişliği) başlama süreleri bir ile 37 yıl arasında (ortalama $12,97 \pm 9,42$) yıldır. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde RA nedeni ile takip edilme süreleri ise bir yıl ile 24 yıl arasında (ortalama 6.39 ± 4.42) yıldır.

Hastaların eğitim durumu, hastalık başlangıç zamanı, aile öyküsü, ek hastalıkları, sigara ve alkol kullanımı, egzersiz alışkanlıkları, eklem operasyonu hikayeleri, ilk eklem şişliği sonrası başvurdukları branşlar, RA teşhisi aldıkları merkezler, RA teşhisi koyan branşlar, RA sonrası eş ve yakın çevredeki davranış değişiklikleri Tablo 2-13'de verilmiştir.

Tablo 2: Hastaların Eğitim Durumu

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Okur-yazar değil	1 (5,6)	19 (20,7)	20 (18,2)
İlköğretim	17 (94,4)	50 (54,3)	6 (60,9)
Lise ve üzeri	0	23 (25)	23 (20,9)
Toplam	18 (100)	92 (100)	110 (100)

Tablo 3: Hastalık Başlangıç Zamanı (Dekat Olarak)

Dekat	2. n (%)	3. n (%)	4. n (%)	5. n (%)	6. n (%)	7. n (%)	8. n (%)	Toplam n (%)
Erkek	-	-	6 (33,3)	5 (27,8)	4 (22,2)	2 (11,1)	1 (5,6)	18 (100)
Kadın	7 (7,6)	23 (25)	16 (17,4)	21 (22,8)	18 (19,6)	7 (7,6)	-	92 (100)
Toplam	7 (6,4)	23 (20,9)	22 (20)	26 (23,6)	22 (20)	9 (8,2)	1 (% ,9)	110 (100)

Tablo 4: Romatizmal Aile Öyküsü

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Evet	3 (16,7)	26 (28,3)	29 (26,4)
Hayır	15 (83,3)	66 (71,7)	81 (73,6)
Toplam	18 (100)	92 (100)	110 (100)

Tablo 5: Ek Hastalıklar

	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
Hipertansiyon	10 (55,5)	33 (35,9)	43 (39)
Diabetes Mellitus	0	13 (14,1)	13 (11,8)
KAH, SVO, Aterosklerotik Kalp Hastalığı(ve/veya)	3 (16,7)	8 (8,7)	11 (10)
Diğer Hastalıklar	4 (22,2)	34 (36,9)	38 (34,5)
Ek Hastalık Yok	6 (33,3)	29 (31,5)	35 (31,8)

Tablo 6: Sigara ve Alkol Kullanımı

		Halen kullanan n (%)	Kullanmamış n (%)	Bırakmış n (%)
Sigara	Erkek	4 (22,2)	5 (27,8)	9 (50)
	Kadın	19 (20,7)	57 (61,9)	16 (17,4)
Alkol	Erkek	3 (16,7)	14 (77,8)	1 (5,5)
	Kadın	7 (7,6)	84 (91,3)	1 (1,1)

Tablo 7: Egzersiz Yapma Durumu

	Evet n (%)	Hayır n (%)	Düzensiz n (%)
Erkek	3 (16,7)	12 (66,6)	3 (16,7)
Kadın	21 (22,8)	56 (60,9)	15 (16,3)
Toplam	24 (21,8)	68 (61,8)	18 (16,4)

Tablo 8: Eklem Operasyonu Geçirme Durumu (Herhangi Bir Nedene Bağlı)

	Evet n (%)	Hayır n (%)
Erkek	4 (22,2)	14 (77,8)
Kadın	21 (22,8)	71 (77,2)
Toplam	25 (22,7)	85 (77,3)

Tablo 9: İlk Başvurulan Branş

İlk başvurulan branş	n(%)
Dahiliye	43 (39,1)
FTR	24 (21,8)
Ortopedi	23 (20,9)
Sağlık Ocağı	9 (8,2)
Romatoloji	4 (3,7)
Acil servis	2 (1,8)
Nöroloji	1 (0,9)
Dermatoloji	1 (0,9)
Hatırlamıyor	3 (2,7)

Tablo 10: RA Teşhisi Koyan Merkezlerin Dağılımı

Teşhis Yeri	n (%)
I. Basamak (Sağlık Ocağı)	0
II. Basamak Hastaneleri	14 (12,7)
III. Basamak (Üniversite ve Eğitim Hastaneleri)	89 (80,9)
Özel Sağlık Kuruluşları	7 (6,4)

Tablo 11: RA Teşhisini Koyan Branş Dağılımı

RA teşhisini koyan branşlar	n (%)
Romatoloji	75 (68,1)
FTR	18 (16,4)
Dahiliye	8 (7,3)
Ortopedi	8 (7,3)
Göğüs Hastalıkları	1 (0,9)

Tablo 12: Hastalık Sonrası Eş Davranış Değişikliği

	İlgi Arttı n (%)	Fark Etmedi n (%)	İlgi Azaldı n (%)	Tepkili n (%)	Diğer(*) n (%)
Erkek	6 (33,3)	10 (55,5)	1 (5,6)	0	1 (5,6)
Kadın	31 (33,7)	40 (43,5)	4 (4,3)	1 (1,1)	16 (17,4)

* Eşi vefat ettikten sonra hasta olanlar ile bekar olanlar

Tablo 13: Hastalık Sonrası Eş Hariç Aile ve Yakın Çevrede Davranış Değişikliği

	İlgi Arttı n/%	Fark Etmedi n/%	İlgi Azaldı n/%	Tepkili n/%
Erkek	3 (16,7)	12 (66,6)	3 (16,7)	0
Kadın	45 (48,9)	44 (47,8)	3 (3,3)	0

28 hasta (%25,5) takiplerine düzensiz geldiklerini ifade etti. Düzensiz takibe gelme nedeni olarak aşağıda belirtilenler öne sürüldü:

- Poliklinik randevusu almakta zorlandığı için (9 kişi)
- Kendini iyi hissettiği için (6 kişi)
- Şehir dışına gittiği ya da şehir dışında yaşadığı için (5 kişi)
- Bakmak zorunda olduğu yakını olduğu için (5 kişi)
- Ek hastalıkları olup sürekli hastaneye gitmekten bıktığı için (4 kişi)
- İşlerinden dolayı gelme fırsatı bulamadığı için (3 kişi)
- Metotrexat'ın kanser ilacı olduğunu düşündüğü için (1 kişi)
- Eşi vefat ettiği, getirecek kimse olmadığı için (1 kişi)

27 hasta (%24,5) alternatif tıbbı başvurduğunu bildirdi. Başvurdukları yöntemler şunlardı:

- Bitkisel ilaçlar (aktara giden, duyduklarını uygulayan) (16 kişi)
- Kaplıcaya giden (8 kişi)
- Akupunktur'a başvuran (3 kişi)
- Romatizmal yatak tedavisine başvuran (2 kişi)
- Din adamına başvuran (2 kişi)
- Çamur veya kum banyosuna giden (2 kişi)

Bitkisel yönteme başvuran hastaların kullandığını ifade ettikleri yöntemler aşağıda belirtilmiştir:

- Maydanoz ve limonu kaynatıp suyunu içme
- Ceviz yaprağı kaynatıp suyunu banyo şeklinde kullanma
- Soğan sarımsak maydanoz kaynatıp içme
- Yeşil ay içme
- Isırgan otu
- Keten tohumu
- Romatizma otu
- Tetra otu
-  rek otu am sakızı
- ıra suyu

Hastaların kullandıkları ilaçlarla ilgili olduğunu düşündükleri yan etkiler aşağıda sıralanmıştır:

- Metotreksat; en çok yan etki nedeni belirtilen ilaçtır. En sık bulantı (17 kişi) gözlenmiştir. Yedi kişide ilacın oral formdan intramusküler forma geçilmesi yan etkilerin önlenmesinde yeterli olurken dört hasta ilacı bırakmak zorunda kalmıştır. Altı hasta bulantı yüzünden ilaç alımını aksattıklarını ifade etmişlerdir. Cilt döküntüsü (bir kişi) ve  dem (bir kişi) yan etki olarak belirtilmiştir.
- NSAİD;   kişi üre ve kreatinin değerlerinde yükselme (iki kişi takiplerde laboratuvar değerlerinde düzelme olduğu için tekrar kullanmaya başladıklarını) bildirmiştir. Mide kanaması (iki kişi) ve Karaciğer (KC) enzimlerinde yükselme (bir kişi) belirtilmiştir.
- Steroid; kan şekeri regülasyonunda bozulma (iki kişi), mide kanaması (bir kişi) ve göz tansiyonu (bir kişi) belirtilmiştir.
- Sulfosalasin; KC enzimlerinde yükselme (iki kişi), cilt döküntüsü (bir kişi) ve baş ağrısı (bir kişi) belirtmiştir.
- Hidroksiklorokin; göz problemi (bir kişi) belirtilmiştir.
- Klorokin; göz problemi (iki kişi) ve cilt döküntüsü (bir kişi) belirtilmiştir.
- Leflunomid; KC enzimlerinde yükselme (bir kişi), ishal (bir kişi) ve iştahsızlık (bir kişi) belirtilmiştir.
- Etanersept; KC enzimlerinde yükselme (bir kişi) ve cilt döküntüsü (bir kişi) belirtilmiştir.

- Remicade; tromboflebit (bir kişi) belirtilmiştir.

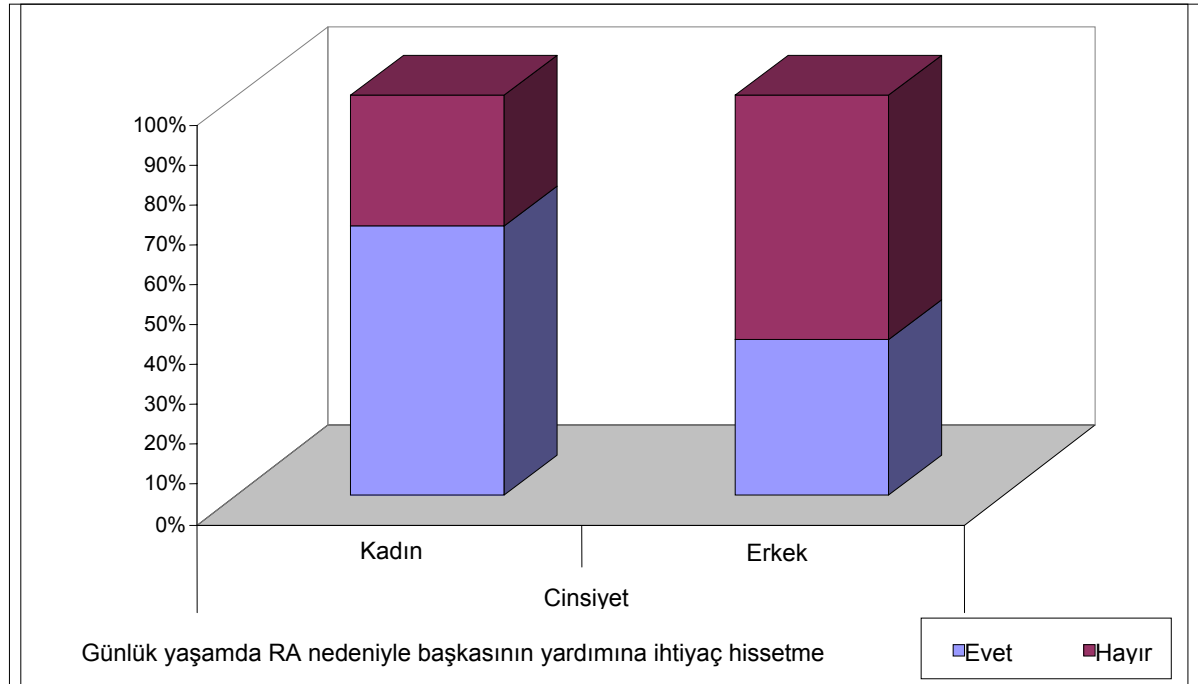
Hastaların cinsiyete göre RA nedeniyle günlük yaşamda başkasının yardımına ihtiyaç hissetme, RA nedeni ile hastanede yatma ve RF'ye ilişkin değerlendirilmesi Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14: Günlük Yaşamda Başkasının Yardımına İhtiyaç Hissetmenin, RA Nedeni ile Hastaneye Yatışın ve Romatoid Faktörün Cinsiyete İlişkin Değerlendirmesi

		Cinsiyet		P
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	
Günlük Yaşamda RA Nedeniyle Başkasının Yardımına İhtiyaç Duyma ◆	Evet	62 (67,4)	7 (38,9)	0,022*
	Hayır	30 (32,6)	11 (61,1)	
RA Nedeni ile Hastanede Yatma ◆	Evet	21 (22,8)	3 (16,7)	0,563
	Hayır	71 (77,2)	15 (83,3)	
Romatoid Faktör ◆	Pozitif	65 (70,7)	12 (66,7)	0,736
	Negatif	27 (29,3)	6 (33,3)	

◆ Ki-kare testi

* $p < 0.05$



Şekil 1: Cinsiyete Göre Günlük Yaşamda RA Nedeniyle Başkasının Yardımına İhtiyaç Duyma Oranlarının Dağılımı

Hastaların başvuru zamanının cinsiyete, eğitim durumuna ve gelir düzeyine göre dağılımları Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15: İlk Başvuru Zamanına İlişkin Değerlendirmeler

		İlk Başvuru Zamanı				P
		İlk 24 Saat n (%)	24 Saat - 1 Hafta n (%)	1 Hafta - 1 Ay n (%)	1 Ay-1 Yıl n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	3 (3,3)	46 (50,0)	28 (30,4)	15 (16,3)	0,914
	Erkek	1 (5,6)	9 (50,0)	6 (33,3)	2 (11,1)	
Eğitim Durumu♦	Okur-Yazar Değil	-	8 (40,0)	9 (45,0)	3 (15,0)	0,690
	İlköğretim	3 (4,5)	33 (49,3)	20 (29,9)	11 (16,4)	
	Lise ve Üzeri	1 (4,3)	14 (60,9)	5 (21,7)	3 (13,0)	
Gelir Düzeyi♦	<500 YTL	-	4 (50,0)	4 (50,0)	-	0,300
	500-1000 YTL	2 (3,1)	32 (49,2)	17 (26,2)	14 (21,5)	
	1000-2000 YTL	2 (6,3)	15 (46,9)	13 (40,6)	2 (6,3)	
	2000 YTL ve Üstü	-	4 (80,0)	-	1 (20,0)	

♦ Ki-kare testi

Hastaların ilk kez romatoloji uzmanına ulaşım zamanını cinsiyet, eğitim durumu ve gelir durumlarına göre dağılımları Tablo-16’da verilmiştir.

Tablo 16: İlk kez Romatoloji uzmanına ulaşım zamanına ilişkin değerlendirmeler

		İlk Romatoloji Uzmanına Gitme Zamanı			P
		<6 Ay n (%)	6 Ay-2 Yıl n (%)	2 Yıl ve Üzeri n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	31 (33,7)	25 (27,2)	36 (39,1)	0,879
	Erkek	7 (38,9)	4 (22,2)	7 (38,9)	
Eğitim Durumu♦	Okur-Yazar Değil	3 (15,0)	8 (40,0)	9 (45,0)	0,243
	İlköğretim	27 (40,3)	14 (20,9)	26 (38,8)	
	Lise ve Üzeri	8 (34,8)	7 (30,4)	8 (34,8)	
Gelir Durumu♦	<500	3 (37,5)	-	5 (62,5)	0,383
	500-1000 YTL	23 (35,4)	18 (27,7)	24 (36,9)	
	1000-2000 YTL	10 (31,3)	11 (34,4)	11 (34,4)	
	2000 YTL ve Üstü	2 (40,0)	-	3 (60,0)	

♦ Ki-kare testi

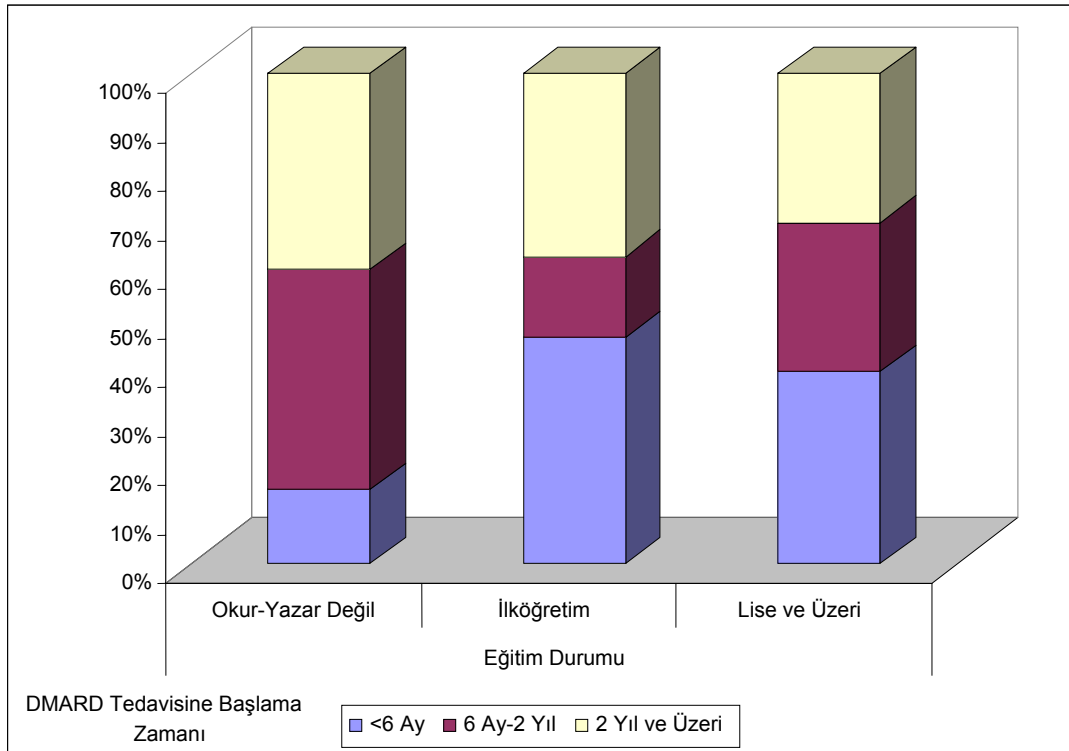
Hastaları ilk kez hastalık modifiye edici tedavi (DMARDs) başlanma zamanını cinsiyet, eğitim durumu ve gelir durumuna göre değerlendirilmesi Tablo-17’de verilmiştir.

Tablo 17: DMARDs Tedavisinin Başlama Zamanına İlişkin Değerlendirmeler

		DMARDs Tedavisinin Başlama Zamanı			P
		<6 Ay n (%)	6 Ay-2 Yıl n (%)	2 Yıl ve Üzeri n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	35 (38,0)	24 (26,1)	33 (35,9)	0,691
	Erkek	8 (44,4)	3 (16,7)	7 (38,9)	
Eğitim Durumu♦	Okur-Yazar Değil	3 (15,0)	9 (45,0)	8 (40,0)	0,046*
	İlköğretim	31 (46,3)	11 (16,4)	25 (37,3)	
	Lise ve Üzeri	9 (39,1)	7 (30,4)	7 (30,4)	
Gelir Durumu♦	<500	3 (37,5)	-	5 (62,5)	0,343
	500-1000	24 (36,9)	18 (27,7)	23 (35,4)	
	1000-2000	14 (43,8)	9 (28,1)	9 (28,1)	
	2000 ve Üstü	2 (40,0)	-	3 (60,0)	

♦ Ki-kare testi

* $p < 0.05$



Şekil 2: Eğitim durumuna göre DMARD tedavisine başlama zamanı dağılımı

Hastaların tedavi uyumunu yeterli bilgi sahibi olduğunu düşünmesine ve düzenli takibe gelmesine göre değerlendirilmesi Tablo-18’de verilmiştir.

Tablo 18: Tedavi Uyumu ile Yeterli Bilgi Sahibi Olduğunu Düşünme ve Düzenli Takibe Gelme İlişkisi

		Tedavi Uyumu		P
		Düzenli	Aksak	
		n (%)	n (%)	
Yeterli bilgi sahibi olduğunu düşünme♦	Evet	16 (50,0)	16 (50,0)	0,903
	Hayır	38 (48,7)	40 (51,3)	
Düzenli takibe gelme♦	Evet	41 (50,0)	41 (50,0)	0,744
	Hayır	13 (46,4)	15 (53,6)	

♦ Ki-kare testi

Hastaların RA hakkında yeterli bilgilendirilme ve bilgi düzeylerinin cinsiyet ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi Tablo 19-20’de verilmiştir.

Tablo 19: RA Hakkında Yeterince Bilgilendirildiğini Düşünmeye İlişkin Değerlendirmeler

		RA Hakkında Yeterli Bilgilendirildiğini Düşünme		P
		Evet	Hayır	
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	25 (27,2)	67 (72,8)	0,349
	Erkek	3 (16,7)	15 (83,3)	
Eğitim Durumu♦	Okur-Yazar Değil	4 (20,0)	16 (80,0)	0,483
	İlköğretim	16 (23,9)	51 (76,1)	
	Lise ve Üzeri	8 (34,8)	15 (65,2)	

♦ Ki-kare testi

Tablo 20: RA Hakkında Yeterince Bilgi Sahibi Olduğunu Düşünmeye İlişkin Değerlendirmeler

		RA Hakkında Yeterli Bilgi Sahibi Olduğunu Düşünme		<i>P</i>
		Evet n (%)	Hayır n (%)	
Cinsiyet ◆	Kadın	29 (31,5)	63 (68,5)	0,204
	Erkek	3 (16,7)	15 (83,3)	
Eğitim Durumu ◆	Okur-Yazar Değil	4 (20,0)	16 (80,0)	0,195
	İlköğretim	18 (26,9)	49 (73,1)	
	Lise ve Üzeri	10 (43,5)	13 (56,5)	

◆ *Ki-kare testi*

RA hakkında bilgi kaynaklarını cinsiyet ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi Tablo 21-22'de verilmiştir.

Tablo 21: Cinsiyete Göre RA Hakkındaki Bilgi Kaynaklarının Değerlendirilmesi

		Cinsiyet		<i>P</i>
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	
RA Hakkında Bilgi Kaynağı	Doktor ◆	92 (100,0)	18 (100,0)	-
	Diğer hastalardan ◆	17 (18,5)	1 (5,6)	0,175
	Gazete Kitap Dergi ◆	23 (25,0)	2 (11,1)	0,198
	İnternet ◆	13 (14,1)	-	0,089
	Televizyondan ◆	23 (25,0)	1 (5,6)	0,068
	Diğer +	-	1(5,6)	0,164

◆ *Ki-kare testi*

+ *Fisher's Exact test*

Tablo 22: Eğitim Durumuna Göre RA Hakkındaki Bilgi Kaynaklarının Değerlendirilmesi

		Eğitim Durumu			P
		Okur-Yazar Değil n (%)	İlköğretim n (%)	Lise ve Üzeri n (%)	
RA Hakkında Bilgi Kaynağı	Doktor♦	20 (100,0)	67 (100,0)	23 (100,0)	-
	Diğer hastalardan♦	3 (15,0)	11 (16,4)	4 (17,4)	0,978
	Gazete Kitap Dergi♦	1 (5,0)	11 (16,4)	13 (56,5)	0,001**
	İnternet♦	-	6 (9,0)	7 (30,4)	0,004**
	Televizyondan♦	3 (15,0)	14 (20,9)	7 (30,4)	0,454
	Diğer	-	1 (1,5)	-	0,723

♦ Ki-kare testi

** $p < 0.01$

RA hastalığı için düzenli takibe gelme alışkanlığını cinsiyet ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi Tablo 23’de verilmiştir.

Tablo 23: RA Hastalığı İçin Düzenli Takibe Gelinmesine İlişkin Değerlendirmeler

		RA Hastalığı İçin Düzenli Takibe Gelme		P
		Evet n (%)	Hayır n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	69 (75,0)	23 (25,0)	0,805
	Erkek	13 (72,2)	5 (27,8)	
Eğitim Durumu♦	Okur-Yazar Değil	14 (70,0)	6 (30,0)	0,654
	İlköğretim	52 (77,6)	15 (22,4)	
	Lise ve Üzeri	16 (69,6)	7 (30,4)	

♦ Ki-kare testi

Hastaların alternatif tıp yöntemlerine başvurularını cinsiyet ve eğitim durumuna göre değerlendirilmesi Tablo 24’de verilmiştir.

Tablo 24: Alternatif Tıba Başvurulmasına İlişkin Değerlendirmeler

		Alternatif Tıba Başvurma		P
		Evet n (%)	Hayır n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	24 (26,1)	68 (73,9)	0,396
	Erkek	3 (16,7)	15 (83,3)	
Eğitim Durumu♦	Okur-Yazar Değil	5 (25,0)	15 (75,0)	0,939
	İlköğretim	17 (25,4)	50 (74,6)	
	Lise ve Üzeri	5 (21,7)	18 (78,3)	

♦ Ki-kare testi

Hastaların ilaçlarını düzenli kullanır mısınız sorusuna verdikleri cevapları ayrıntılı ilaç sorgulaması ile elde edilen ilaç düzenli kullanımı bilgileri (herhangi bir DMARD’ın aksatılmasını düzensiz kullanım kabul edilerek) ile karşılaştırması Tablo 25-26’da verilmiştir.

Tablo 25: İlaçların Düzenli Kullanımı ile İlaçlarını Düzenli Kullandığını Söyleyen Olguların Değerlendirilmesi

		İlaçların Düzenli Kullanılması		
		Düzenli n (%)	Aksak n (%)	Toplam n (%)
İlaçlarınızı Düzenli Kullanır mısınız?	Evet	54 (49,1)	44 (40,0)	98 (89,1)
	Hayır	-	12 (10,9)	12 (10,9)
	Toplam	54 (49,1)	56 (50,9)	110 (100)

Mc Nemar Test (p:0.001; p<0.01)

Tablo 26: İlaçların ayrıntılı kullanım şeması

	Düzenli n(%)	Aksak n(%)	Bırakmış n(%)	Kullanmamış n(%)
<i>Steroid</i>	51 (46,4)	38 (34,5)	7 (6,4)	14 (12,7)
<i>Metotreksat</i>	83 (75,5)	17 (15,5)	4 (3,6)	6 (5,4)
<i>Sulfosalasin</i>	12 (10,9)	11 (10)	6 (5,5)	81 (73,6)
<i>Leflunomid</i>	8 (7,3)	1 (0,9)	5 (4,5)	96 (87,3)
<i>Hidroksiklorokin</i>	4 (3,6)	10 (9,1)	5 (4,5)	91 (82,7)
<i>Klorokin</i>	1 (0,9)	6 (5,4)	20 (18,2)	83 (75,5)
<i>İnfliximab</i>	1 (0,9)	-	1 (0,9)	108 (98,2)
<i>Etanersept</i>	2 (1,8)	-	2 (1,8)	106 (96,4)
<i>Adalimumab</i>	2 (1,8)	-	1 (0,9)	107 (97,3)
<i>Siklofosfamid</i>	1 (0,9)	-	-	109 (99,1)
<i>Altın tuzu</i>	-	-	8 (7,3)	102 (92,7)

Hastaların Psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı hissetmeleri ve başvuruları cinsiyet ve eğitim durumlarına göre değerlendirilmesi Tablo 27-28’de verilmiştir.

Tablo 27: Psikiyatri Kliniğine Başvurma İhtiyacı Hissedilmesine İlişkin Değerlendirmeler

		Psikiyatri Kliniğine Başvurma İhtiyacı Hissetme		P
		Evet n (%)	Hayır n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	38 (41,3)	54 (58,7)	0,004**
	Erkek	1 (5,6)	17 (94,4)	
Eğitim Durumu♦	Okur-Yazar Değil	4 (20,0)	16 (80,0)	0,242
	İlköğretim	25 (37,3)	42 (62,7)	
	Lise ve Üzeri	10 (43,5)	13 (56,5)	

♦ Ki-kare testi

** $p < 0.01$

Eğitim durumuna göre psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı hissetme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0.242$).

Tablo 28: Psikiyatri Kliniğine Başvurmaya İlişkin Değerlendirmeler

		Psikiyatri Kliniğine Başvurma		<i>P</i>
		Evet n (%)	Hayır n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	18 (19,6)	74 (80,4)	0,150
	Erkek	1 (5,6)	17 (94,4)	
Eğitim Durumu♦	Okur-Yazar Değil	2 (10,0)	18 (90,0)	0,583
	İlköğretim	12 (17,9)	55 (82,1)	
	Lise ve Üzeri	5 (21,7)	18 (78,3)	

♦ *Ki-kare testi*

Antidepresan ilaç kullananların cinsiyet ve eğitim durumuna göre dağılımları Tablo 29’da verilmiştir.

Tablo 29: Antidepresan İlaç Kullanılmasına İlişkin Değerlendirmeler

		Antidepresan İlaç Kullanma		<i>P</i>
		Evet n (%)	Hayır n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	22 (23,9)	70 (76,1)	0,080
	Erkek	1 (5,6)	17 (94,4)	
Eğitim Durumu♦	Okur-Yazar Değil	2 (10,0)	18 (90,0)	0,387
	İlköğretim	15 (22,4)	52 (77,6)	
	Lise ve Üzeri	6 (26,1)	17 (73,9)	

♦ *Ki-kare testi*

BDE’ye göre depresyon tanısı alan 40 hasta; yaş, cinsiyet, eğitim durumu, günlük yaşamda başkasının yardımına ihtiyaç hissetme, psikiyatri kliniğine başvuru ihtiyacı ve Romatoid Faktöre göre değerlendirildi (Tablo 30).

Tablo 30: Beck Depresyon Envanterine İlişkin Değerlendirmeler

		Depresyon		P
		Var Ort± SD	Yok Ort± SD	
Yaş●		52,95±11,74	52,94±11,63	0,998
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet◆	Kadın	37 (40,2)	55 (59,8)	0,057
	Erkek	3 (16,7)	15 (83,3)	
Eğitim Durumu◆	Okur-Yazar	5 (25,0)	15 (75,0)	0,439
	Değil			
	İlköğretim	25 (37,3)	42 (62,7)	
	Lise ve Üzeri	10 (43,5)	13 (56,5)	
Günlük Yaşamda RA Nedeniyle Başkasının Yardımına İhtiyaç Duyma◆	Evet	28 (40,6)	41 (59,4)	0,233
	Hayır	12 (29,3)	29 (70,7)	
Psikiyatri Kliniğine Başvurma İhtiyacı ◆	Evet	22 (56,4)	17 (43,6)	0,001**
	Hayır	18 (25,4)	53 (74,6)	
Romatoid Faktör◆	Pozitif	27 (35,1)	50 (64,9)	0,665
	Negatif	13 (39,4)	20 (60,6)	

● Student t testi

◆ Ki-kare testi

** p<0.01

Hastaların ek hastalıkları ile depresyon arasında ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 31’de ve Şekil-7’de verilmiştir.

Tablo 31: Ek Hastalık ile Depresyon İlişkisi

		Ek Hastalık		P
		Var n (%)	Yok n (%)	
Depresyon	Var	33 (44,0)	7 (20,0)	0,015*
	Yok	42 (56,0)	28 (80,0)	

Ki-kare testi

* p<0.05

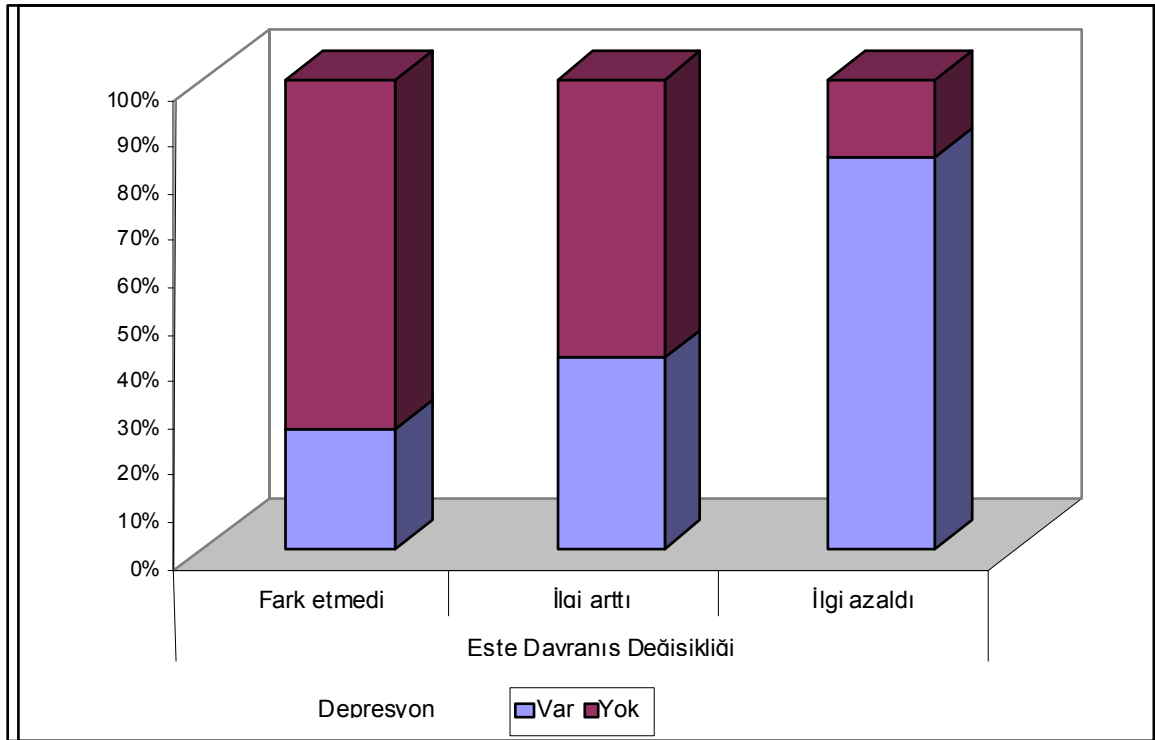
Hastaların (hastalık evlendikten sonra başlayanlar ile eşi vefat etmeden önce hasta olanlara) eşlerinin hastalık sonrası davranışlarında ki değişikliklerinin depresyon ile ilişkisinin değerlendirilmesi Şekil 3 ve Tablo 32’de verilmiştir.

Tablo 32: Ešte davranış değişikliği ile Depresyon ilişkisi

		Ešte Davranış Değişikliği			P
		Fark etmedi	İlgi arttı	İlgi azaldı	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Depresyon	Var	13 (26,0)	15 (40,5)	5 (83,3)	0,015*
	Yok	37 (74,0)	22 (59,5)	1 (16,7)	

Ki-kare testi

* $p < 0.05$



Şekil 3: Ešte davranış değişikliği depresyon ilişkisi

Hastaların hastalık sürelerinin cinsiyet, RA ile ilgili meslek değişikliği, RA ile ilgili meslek kaybı, destek araç gereksinimi, günlük yaşamda başkasının yardımına ihtiyaç hissetme durumu, psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı hissetme durumu ve depresyon ile karşılaştırılması Tablo 33’de verilmiştir.

Tablo 33: Hastalık Süresine İlişkin Değerlendirmeler

		Hastalık Süresi		P
		1-5 Yıl n (%)	≥5 Yıl n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	19 (20,7)	73 (79,3)	0,881
	Erkek	4 (22,2)	14 (77,8)	
RA İle İlgili Meslek Değişikliği♦	Evet	1 (9,1)	10 (90,9)	0,182
	Hayır	9 (29,0)	22 (71,0)	
RA İle İlgili Meslek Kaybı♦	Evet	5 (27,8)	13 (72,2)	0,601
	Hayır	5 (20,8)	19 (79,2)	
Destek Araç Gereksinimi♦	Evet	2 (9,5)	19 (90,5)	0,154
	Hayır	21 (23,6)	68 (76,4)	
Günlük Yaşamda RA Nedeniyle Başkasının Yardımına İhtiyaç Duyma♦	Evet	11 (15,9)	58 (84,1)	0,097
	Hayır	12 (29,3)	29 (70,7)	
Psikiyatri Kliniğine Başvurma İhtiyacı Hissetme♦	Evet	7 (17,9)	32 (82,1)	0,571
	Hayır	16 (22,5)	55 (77,5)	
Depresyon♦	Var	10 (25,0)	30 (75,0)	0,425
	Yok	13 (18,6)	57 (81,4)	

♦ Ki-kare testi

Hastaların egzersiz yapma durumlarının HAQ skoru, depresyon ve tedavi uyumu ile ilişkileri Tablo-34'te verilmiştir.

Tablo 34: Egzersiz ile Depresyon, Tedavi Uyumu ve HAQ İlişkisi

		Egzersiz		P
		Evet Ort±SD (Medyan)	Hayır Ort±SD (Medyan)	
HAQ●		10,36±8,91 (8)	13,17±11,03 (9,5)	0,284
		n (%)	n (%)	
Depresyon♦	Var	16 (38,1)	24 (35,3)	0,767
	Yok	26 (61,9)	44 (64,7)	
Tedavi Uyumu♦	Düzenli	24 (57,1)	30 (44,1)	0,184
	Aksak	18 (42,9)	38 (55,9)	

● Mann Whitney U Test

♦ Ki-kare testi

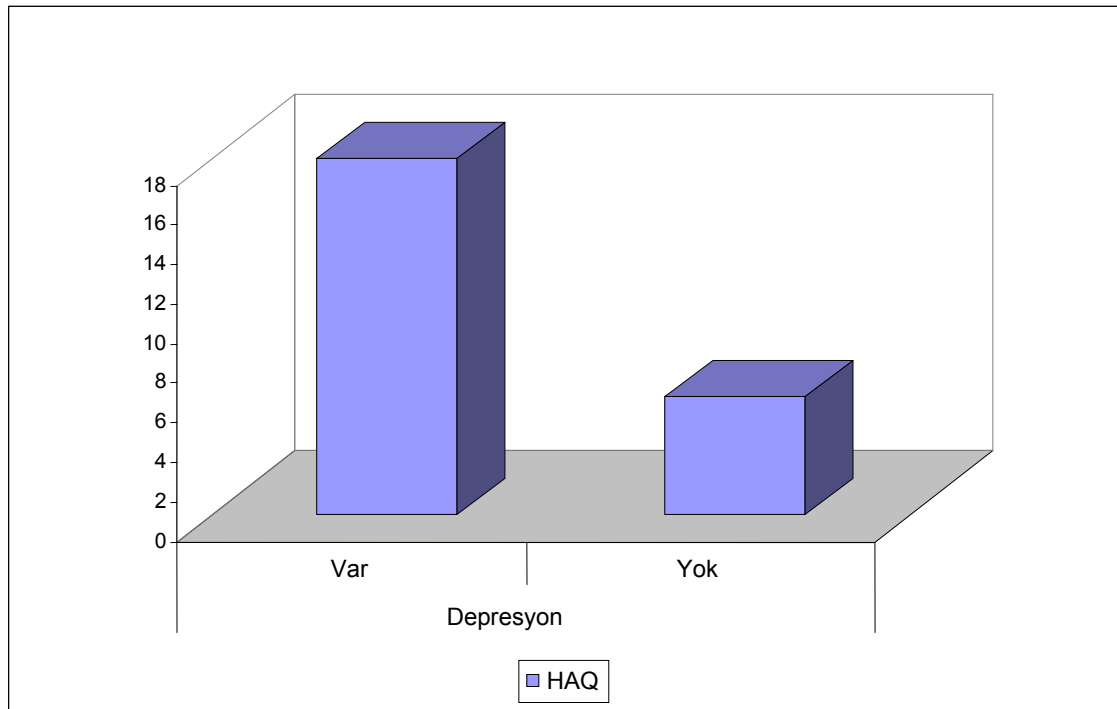
Hastaların HAQ skorunun depresyon ile karşılaştırılması Tablo-35 ve Şekil 4'da gösterilmiştir.

Tablo 35: HAQ ile Depresyon İlişkisi

		HAQ		P
		Ort±SD	Medyan	
Depresyon	Var	17,85±10,22	18	0,001**
	Yok	8,81±8,90	6	

Mann Whitney U test

** p<0.01



Şekil 4: Depresyon HAQ ilişkisi

Hastaların HAQ skoru, hassas ve şiş eklem sayı ortalamaları ile VAS ortalamaları Tablo-36'da gösterilmiştir.

Tablo 36: HAQ, Hassas Eklem, Şiş Eklem ve VAS Ortalamaları

	Min-Max	Ort±SD
HAQ (0-60)	0-39	12,10±10,32
Hassas Eklem Sayısı (0-24)	0-20	5,31±4,83
Şiş Eklem Sayısı (0-24)	0-10	1,84±2,57
Visual Analog Skala (0-100)	10-100	45,29±19,20

Hastaların hastalık aktivite göstergesi (DAS 28) cinsiyet, hastalık süresi, RF, depresyon ve ilaçların düzenli kullanımı ile karşılaştırılması Şekil 5-6 ve Tablo-37'de verilmiştir.

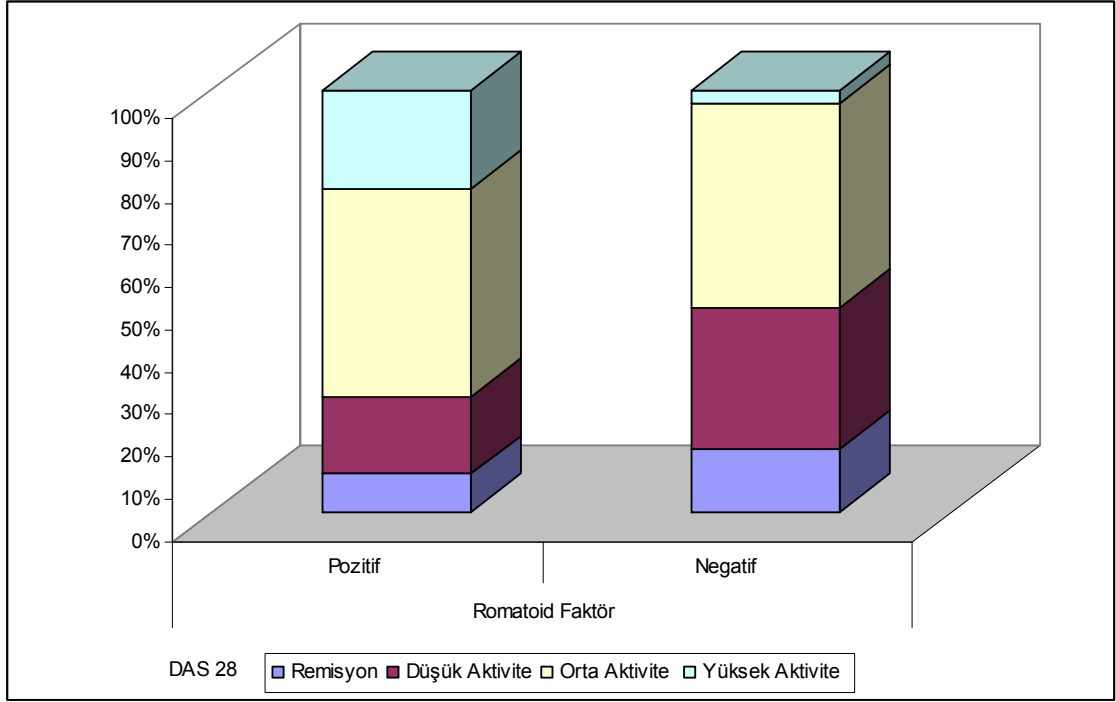
Tablo 37: Hastalık Aktivitesine (DAS-28) İlişkin Değerlendirmeler

		Hastalık Aktivitesi				p
		Remisyon n (%)	Düşük Aktivite n (%)	Orta Aktivite n (%)	Yüksek Aktivite n (%)	
Cinsiyet♦	Kadın	10 (10,9)	18 (19,6)	47 (51,1)	17 (18,5)	0,333
	Erkek	2 (11,1)	7 (38,9)	7 (38,9)	2 (11,1)	
Hastalık Süresi ♦	1-5 Yıl	3 (13,0)	2 (8,7)	15 (65,2)	3 (13,0)	0,214
	≥ 5 Yıl	9 (10,3)	23 (26,4)	39 (44,8)	16 (18,4)	
Romatoid Faktör♦	Pozitif	7 (9,1)	14 (18,2)	38 (49,4)	18 (23,4)	0,034*
	Negatif	5 (15,2)	11 (33,3)	16 (48,5)	1 (3,0)	
Depresyon	Var	-	6 (15,0)	25 (62,5)	9 (62,5)	0,008*
	Yok	12 (17,1)	19 (27,1)	29 (41,4)	10 (14,3)	
İlaçların Düzenli Kullanımı ♦	Düzenli	4 (8,9)	10 (22,2)	25 (55,6)	6 (13,3)	0,900
	Aksak	6 (12,2)	11 (22,4)	24 (49,0)	8 (16,3)	

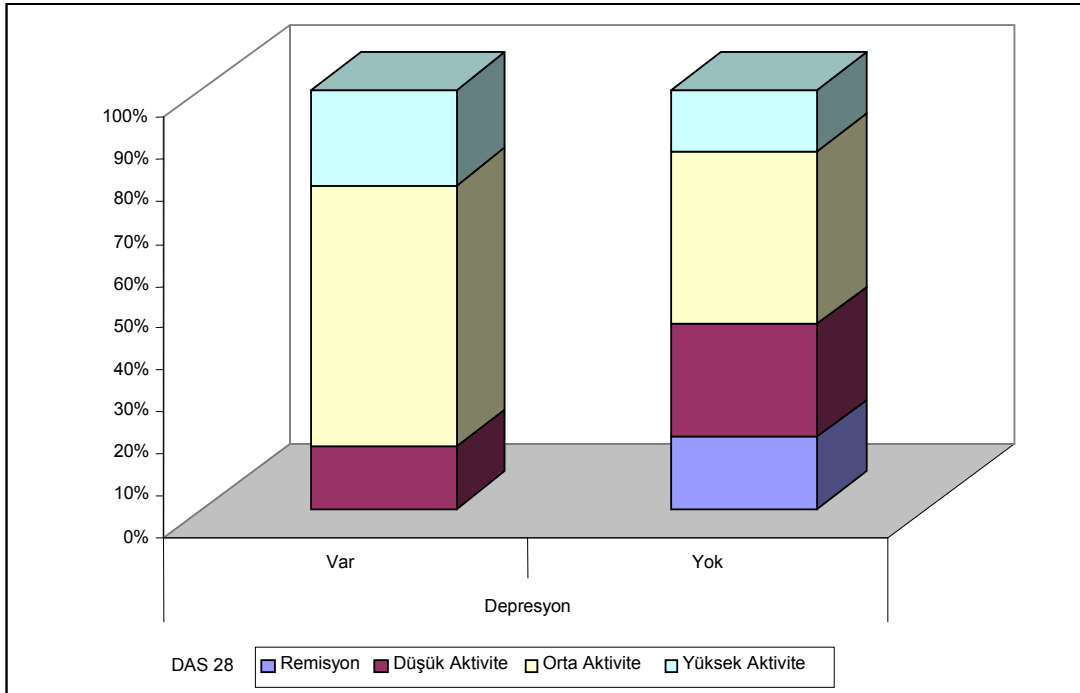
♦ Ki-kare testi

* p<0.05

** p<0.01



Şekil 5: Romatoid Faktöre Göre Hastalık Aktivitesinin Dağılımı



Şekil 6: Depresyona Göre Hastalık Aktivitesinin Dağılımı

Hastaların sigara kullanımı HAQ skoru ve Hastalık Aktivitesi ile karşılaştırılması Tablo 38 ve Şekil-7’de verilmiştir.

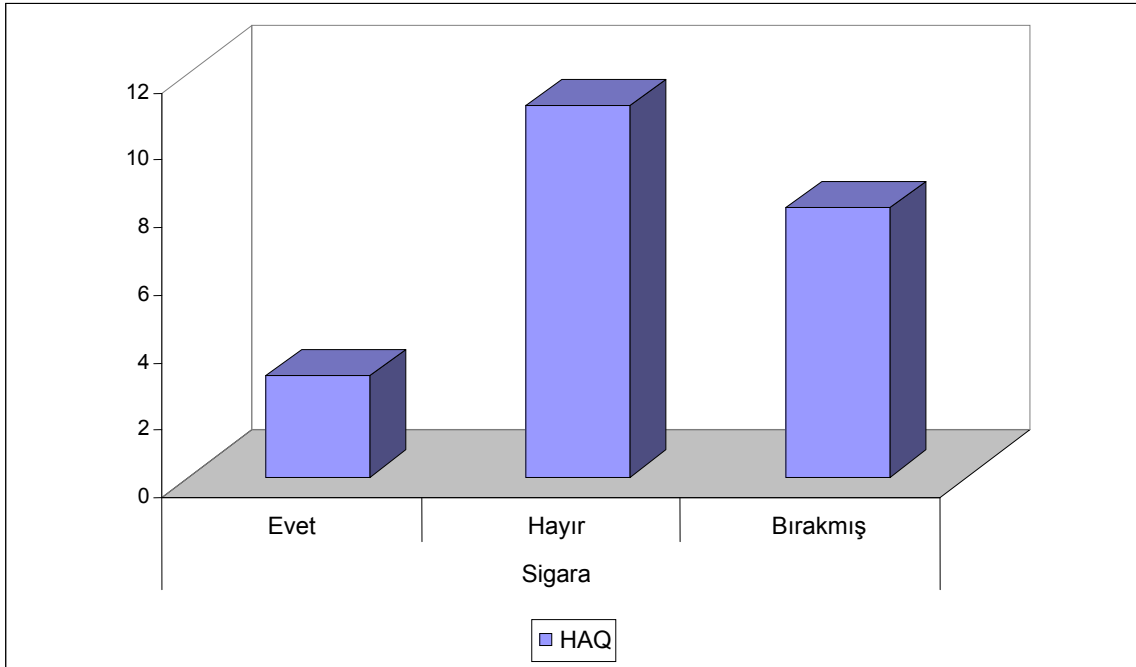
Tablo 38: Sigara ile HAQ ve Hastalık Aktivitesi (DAS-28) İlişkisi

		Sigara			P
		Evet Ort±SD (Medyan)	Hayır Ort±SD (Medyan)	Bırakmış Ort±SD (Medyan)	
HAQ●		6,78±7,71 (3)	13,58±9,79 (11)	13,33±12,13 (8)	0,006**
		n (%)	n (%)	n (%)	
Hastalık Aktivitesi ◆	Remisyon	5 (21,7)	6 (10,0)	1 (3,7)	0,112
	Düşük Aktivite	2 (8,7)	16 (26,7)	7 (25,9)	
	Orta Aktivite	12 (52,2)	31 (51,7)	11 (40,7)	
	Yüksek Aktivite	4 (17,4)	7 (11,7)	8 (29,6)	

● Kruskal Wallis Test

◆ Ki-kare testi

** p<0.01



Şekil 7: Sigara HAQ ilişkisi

Bu çalışmaya göre istatistiksel anlama sahip bulgular;

Cinsiyete göre günlük yaşamda RA nedeniyle başkasının yardımına ihtiyaç duyma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.022$). Kadın olguların günlük yaşamda RA nedeniyle başkasının yardımına ihtiyaç duyma oranları (%67.4), erkek olgulardan (%38.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (Şekil-1).

Eğitim durumuna göre DMARD tedavisinin başlama zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.046$). Okur-yazar olmayan olguların altı aydan kısa sürede DMARD tedavisine başlama oranları (%15), ilköğretim mezunu (%46,3) ve lise ve üzeri mezunu (%39,1) olguların altı aydan kısa sürede DMARD tedavisine başlama oranlarından anlamlı düzeyde düşüktür (Şekil-2).

Eğitim durumuna göre RA hakkında bilgiyi gazete-kitap-dergilerden öğrenme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.001$). RA hakkında bilgiyi gazete-kitap-dergilerden öğrenme bakımından en yüksek oran lise ve üzeri mezunu olgularda görülürken (%56,5); en düşük oran okur-yazar olmayan (%5) olgularda görülmüştür. Okur-yazar olmayan bir hasta gazeteyi torununa okutarak bilgi edindiğini ifade etmiştir.

Eğitim durumuna göre RA hakkında bilgiyi internetten öğrenme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0.004$). RA hakkında bilgiyi internetten öğrenme bakımından en yüksek oran lise ve üzeri mezunu olgularda görülürken (%30,4); okur-yazar olmayan olguların hiçbiri internetten bilgi sahibi olmamıştır.

İlaçların düzenli kullanılması ile olguların “ilaçlarınızı düzenli kullanır mısınız?” sorusuna verdikleri cevaplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum bulunmamaktadır ($p=0.001$). “İlaçlarınızı düzenli kullanır mısınız?” sorusuna olguların %89,1’i evet cevabını verirken; gerçekte olguların %49,1’i ilaçlarını düzenli kullanmaktadır. İki cevap arasında sadece %21,1’lik bir uyum bulunmaktadır (Kappa istatistiği: 0.211).

Cinsiyete göre psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı hissetme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0.004$). Kadın olguların psikiyatri

kliniğine başvurma ihtiyacı hissetme oranları (%41,3), erkek olguların psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı hissetme oranlarından (%5,6) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Depresyon ile psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0.001$). Psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı hisseden olgularda depresyon görülme oranı (%56,4), psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı hissetmeyen olgularda depresyon görülme oranından (%25,4) ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Ek hastalığı olan olgularda depresyon görülme oranı (%44); ek hastalığı olmayan olgularda depresyon görülme oranından (%20) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Ešte davranış değişikliği ile depresyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p=0.015$). Hastalık sonrası eşinin ilgisi azalan olgularda depresyon görülme oranı (%83,3) diğer olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir (Şekil-3).

Depresyon ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0.008$). Depresyon görülen olgularda yüksek aktivite (%62,5) görülme oranı, depresyon görülmeyen olgularda yüksek aktivite (%14,3) görülme oranından anlamlı şekilde yüksektir (Şekil-4). Ayrıca depresyon görülmeyen hastaların %17,1'i remisyonda iken; depresyonlu hiçbir hastada remisyon görülmemiştir.

Romatoid faktör ile hastalık aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0.034$). Romatoid faktör pozitif olgularda yüksek aktivite (%23,4) görülme oranı, romatoid faktör negatif olgularda yüksek aktivite (%3) görülme oranından anlamlı düzeyde yüksektir (Şekil-5).

Depresyonda olan olguların HAQ skoru düzeyleri, depresyonda olmayan olguların HAQ düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p=0.001$) (Şekil-6).

Sigara kullanımına göre olguların HAQ düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0.006$). Sigara kullanan hastaların HAQ skoru, sigara kullanmayan hastaların HAQ skorundan ileri düzeyde anlamlı düşükken ($p=0.002$); sigarayı bırakmış olan hastaların HAQ skorundan anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0.020$) (Şekil-7).

TARTIŞMA

Bu çalışmada RA'lı hastaların tedavi uyumunu etkileyen başlıca faktörler olarak; RA'lı hastaların yaklaşık yarısının çeşitli nedenlerden ilaç kullanımını aksattıkları, klorokin ve hidrosiklorokinin temininde yaşanan zorluklardan dolayı en çok aksatılan ilaçlar olduğu, klasik DMARD'lardan en düzenli kullanılanın en çok yan etki yapmasına rağmen haftada bir gün kullanımı nedeni ile metrotreksat olduğu ve klasik ajanlara cevap vermeyen hastalarda kullanılan leflunamid, adalimumab, infliksimab, etanersept ve siklofosfamid gibi ilaçların daha düzenli kullanıldığı tespit edilmiştir.

Hastaların 92'si (%83,6) kadın, 18'i erkek (%16,4) idi. Hastalık başlangıç zamanına baktığımızda en sık beşinci dekattaydı. Literatürde de RA'nın dördüncü ve beşinci dekatta başlangıcının sık olduğu ifade edilmektedir (2).

Hastaların eğitim durumlarının düşük olduğu görülmektedir. Yaklaşık olarak her beş kişiden birinin okuma-yazması yoktu. Lise ve üzeri eğitime sahip kişilerin de yalnızca beşte bir oranında olduğu görüldü. Hastalarımızın RA hakkında yeterli bilgilendirilme ile RA hakkında bilgi düzeyinin yeterliliklerini ve bilgi kaynaklarını sordüğümüzde cinsiyet ve eğitim durumuna göre bilgilendirilme ve bilgi düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Erkek hastaların %17'si ile kadın hastaların %27'si kendilerine yeterli bilgi verildiğini düşünüyorlardı. Erkeklerin %17'si ile kadınların %32'si RA hakkında yeterli bilgi sahibi olduklarını ifade ettiler. Yani hastalarımızın büyük kısmı yeterince bilgilendirilmediğini ve yeterli bilgi sahibi olmadıklarını ifade ediyorlardı. Hastalara bilgi kaynakları sorulduğunda hepsi doktordan bilgi aldıklarını söylerken ek bilgi kaynağı olarak sırasıyla; gazete-kitap-dergi, televizyon ve diğer hastalardan aldıklarını ifade ettiler. Eğitim düzeyi arttıkça internet ve gazeteden bilgi edinme konusunda artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların çoğunun hastalık hakkında yeterli bilgilendirildiklerine dair kanaatleri olmadıkları, anlaşıldı.

Hastaların ilk başvuruda en çok tercih ettikleri branşlar dahiliye, FTR ve ortopedi idi. Romatoloji uzmanına ilk başvuru ise sadece %4 civarında idi. Bu bize hastaların başlangıçta RA hakkında yeterli bilgilerinin olmadığını bir göstergesi kabul edilebilir. Toplumda sık sayılabilecek prevalansta (ortalama %1) bulunan bir hastalık için toplumsal bilgilendirmenin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. İlk teşhis yeri ise %81 ile üniversite ya da eğitim

hastaneleri ilk teşhis koyan %68 oranında romatoloji uzmanı idi. Hastaların ilk başvuru yeri çoğunlukla birinci ve ikinci basamak olurken teşhisin çoğunlukla üçüncü basamakta konması, ilk şikayetleri başladıktan (ilk eklem şişliği) sonra iki yıl içinde romatoloji uzmanına ulaşım oranının %36, DMARD tedavisine başlama oranının %39 olması birinci ve ikinci basamakta hastaların yeterli teşhis ve doğru tedavi alamadıklarının göstergesidir.

Hastaların takibe düzenli gelmeme nedenleri arasında randevu almada yaşanan zorluklar baş sırada yer alıyordu. Daha sonra kendini iyi hissettikleri, şehir dışında yaşadıkları, bakıma muhtaç hastaları oldukları, işlerini yoğun olduğu için düzenli gelemediklerini ifade ettiler. RA'lı hastaların düzenli kontrole gelmesi gerekirken hastaların bir kısmının kendi kendine iyi olduğu için kontrole gelmediği ve ilaçlarını kestiği ve tekrar şikayetleri başlayınca başvurdukları gözlemlendi. Düzenli takibe gelme cinsiyet ve eğitim durumu ile karşılaştığında fark bulunamadı. Hastaların %75'i düzenli olarak takibe geldiklerini ifade ettiler.

Tamamlayıcı Alternatif Tıp (TAT) yöntemleri genel tıp yöntemlerine tamamlayıcı olarak katkıda bulunan ve klasik tıp altında kavramsal olarak yer almayan uygulamalara genel olarak verilen addır (52). TAT yöntemlerinin bilimsel veriler açısından yetersizliği nedeni ile kabul edilebilirliği tartışmalıdır. RA da alternatif tıp yöntemleri ile ilgili randomize kontrollü çalışmaların geniş çaplı taranması ve derlemesinin yapıldığı bir makalede sadece yedi çalışmaya ulaşılmış ve bu çalışmalarda RA üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (53). Egzersiz ağırlıklı olan Tai chi, yoga, Alexander tekniği, Feldenkrais metodu, Pilates tekniği ve bunların dışında akupunktur, homeopati, bitkisel tedaviler, özel diyetler, ruhsal iyileşme teknikleri, masaj ve manipülasyon gibi teknikler TAT yöntemlerindedir (54). Hastaların TAT yöntemlerine başvurularını incelediğimizde %24,5 oranında olduğunu görmekteyiz (erkeklerde %16,7, kadınlarda %26,1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalara göre RA'lı hastaların anlamlı bir bölümü TAT yöntemleri kullanmaktadır (55,56). RA, osteoartrit ve fibromyalji tanısı olan rastgele seçilmiş 612 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada, bu kişilerin %90'ının herhangi bir dönemde, %69'unun ise halen bir TAT yöntemi uyguladığı gösterilmiştir. En sık tercih edilen yöntemler; oral glukozamin ve kondroitin preparatları, zihin-vücut teknikleri ve bitkisel topikal uygulamalardır (57). Hastalar sorgulandığında büyük kısmının kulaktan dolma bilgilere göre çeşitli yöntemlere başvurduklarını gözlemlendi. Çeşitli bitkileri gerek kaynatıp suyunu içme gerekse sularını banyo yöntemi olarak kullandıkları, sıcak su kaplıcalarına gittikleri, din adamına (dua okuma), akupunktura, romatizmal yatak tedavisi metoduna, çamur ve kum banyosuna

başvurdukları öykülerinden öğrenildi. TAT yöntemleri konusunda daha çok bilimsel veriye ihtiyaç vardır. Hastaların TAT yöntemine başvurması cinsiyet ve eğitim düzeyine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlam saptanmadı. RA konusunda şimdilik ideal tedaviye ulaşılamamış olması hastaların TAT yöntemlerinden beklentisinin artmasına sebep olduğu düşünülmektedir.

Hastalara ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları sorulduğunda on kişiden dokuzu düzenli ilaç kullandığını ifade etti. NSAİD'lar ve Folik asit preparatları gibi ek ilaçlar hariç RA için kullanılan ilaçlar ayrıntılı sorgulandığında aslında hastaların ancak yarısının ilaçlarını düzenli kullandığı tespit edildi. Hastaların kullandığı ilaçlar, kullanım düzenleri sorgulandığında; klasik ajanlar olan metotreksat, sulfosalasin, klorokin, hidrosiklorokin ve steroidlerden en çok yan etki yapan (17 kişide GIS yan etkileri) metotreksat olmasına rağmen en düzenli kullanılanın yine metotreksat olduğu gözlemlendi. Bu durum metotreksatın haftada bir gün kullanılmasına ve hastaların (ifadelerine göre) ilacı o gün unutsalar bile ertesi gün hatırlayarak almalarına bağlandı. Diğer günlük ilaçlar ise en çok unutma nedeni ile aksatılıyorlardı. Hastaların ayda bir gün alabildikleri klorokin (her ayın ilk mesai günü sıtma savaş merkezi tarafından dağıtılıyor, o gün alamayan ilaca ulaşamıyor) ile yurtdışından gelen hidrosikolokin gibi ilaçların (hastaların çoğu SSK'lı olduğundan reçetelerini SSK kurumuna teslim ediyorlar, ilaç ne zaman gelirse o zaman alıyorlar) ise en çok aksatılan ilaçlar olduğu görülmektedir. Daha çok klasik tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kullanılan leflunamid, infliximab, etanersept, adalimumab, gibi ilaçların ise çok büyük oranda düzenli olarak kullanılmakta olduğu gözlemlendi. Bunun sebebi olarak da hastaların hastalığı daha ciddiye aldığı, hastalıktan daha muzdarip oldukları için daha ciddi bir şekilde ilaçlarını kullanmakta oldukları, hatta bu ilaçları alabilmek için çeşitli prosedürlerden geçtikleri için ilaca daha zor ulaşmanın kullanımı daha dikkatli hale getirdiği düşünülebilir.

RA'lı hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda depresyon ve anksiyetenin topluma kıyasla daha çok görüldüğü gösterilmişti (58,59). Artritin şiddeti ile depresyon arasında ilişki olduğu bildirilmişse de hastalık aktivasyon belirteçleri ile doğrudan bağlantı saptanamamıştı (60). Disabilitenin depresyona neden olduğuna dair kanıtlar olmakla birlikte (61) depresyonun disabiliteye neden olabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur (62). RA'nın otoimmün bir hastalık olduğu, psikososyal faktörlerin immün sisteme etki ederek hastalık sürecini değiştirebileceği düşünülebilir. Hem stresin hem de depresyonun RA'da immün sistem üzerine etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (63). Ayrıca hastalığın gidişatındaki

belirsizlik, fonksiyonel bozukluk, ağrı ve hastalık nedeni ile gelişen sosyal izolasyon kişide depresyon gelişmesine zemin hazırlamaktadır (64). Ülkemizde RA'lı hastalarda BDE (Beck Depresyon Envanteri) kullanılarak yapılan bir çalışmada depresyon oranı %33,8 olarak bulunmuştur (59). Yine bir çalışmada stres ve depresif belirtilerin RA'daki nöroimmün disregülasyona katkıda bulunduğu ve patolojik otoimmün cevabın progresyonunu hızlandırdığı ve depresyonun immün sistemdeki hücre sayısı ve fonksiyonunu etkileme, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi inflamasyonun çeşitli aşamalarında rol oynayabileceği belirtilmiştir (64). Bizim çalışmamızda depresyon oranı %36,4 olarak saptandı. Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, günlük rutin işlerde başkasının yardımına ihtiyaç duyma, romatoid faktör, hastalık süresine (beş yıl altındakiler ve üstündekiler) ve egzersiz yapma durumu depresyon ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmadı. Bayanlarda %40 erkeklere %17 göre daha yüksek oranda görülmesi, eğitim düzeyi arttıkça depresyon oranının artması (okur-yazar olmayanda %25; ilköğretim %37; lise ve üzerinde %44), günlük rutin işlerinde başkasının yardımına ihtiyaç hissedenlerde %41 iken yardıma ihtiyaç hissetmeyenlerde %29 oranında depresyon gözlenmesi istatistiksel anlam ifade etmese bile depresyonun sosyal şartlara göre hastaları farklı etkileyebileceğini düşündürmüştür. Psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı hissetmesine, hastalık aktivite skoru (DAS 28)'na, ek hastalık hikayesine, HAQ skoruna ve eşte davranış değişikliğine göre depresyon bakıldığında istatistiksel anlam saptandı. Depresyonlu hastalarda yüksek aktivite görülme oranı depresyonu olmayanlara göre belirgin yüksek çıkarken, depresyonlu olguların hiçbirinde remisyon saptanmaması depresyonun RA üzerine etkisini göstermektedir. Depresyon sıklığını arttıran diğer bir faktör de ek hastalıklardır. Ek hastalık olanlarda depresyon %44 iken ek hastalığı olmayanlarda %20'dir. Depresyonlu hastalarda disabilite (HAQ skoru) bakıldığında depresyonu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olup yaşam kalitesi azaldıkça depresyonun artması beklendiğinden olağan olarak değerlendirildi. Eşte hastalık sonrası meydana gelen davranış değişikliği sorgulamamızı depresyon ile karşılaştırdığımızda; eşinin ilgisi değişmeyenlerde depresyon %26 iken ilgisi artanlarda %41, ilgisi azalanlarda ise %83 görülmüştür. Eşinin ilgisi azalanlarda depresyonun oldukça arttığı, ilgisi artanlarda yüksek olmasının sebebinin ise aslında tam ters olarak düşünülebileceği yani depresyondan dolayı (veya hastalığın getirdiği problemlerin) eşinin ilgisini arttırmış olabileceği toplumumuzun örf adet ve gelenekleri ve duygusal yapısı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. İlgisi azalan eş sayısının sadece beş olması da bunun bir göstergesi sayılabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RA tedavisinin erken dönemde etkili ve gerekirse kombine tedavi şeklinde başlanması gerektiği vurgulanmaktadır (65). Bazı çalışmalarda erozif eklem harabiyetinin çok erken dönemde başladığı gösterilmiştir (66). Hatta ilk üç ayda hastaların %10-26'sında eklem erozyonunun olduğu bildirilmiştir. İki yıl sonunda ise %75 oranında erozif eklem hasarı saptanmıştır (67). Erken RA tanısı koymak için ayak grafileri çekilmelidir. Çünkü eklem erozyonu ilk olarak ayak eklemlerinde başlar (68). Eklem hasarı pannus oluşumu ile başlar. Hastalık başlangıç süresinin kısa olduğu durumlarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu gözlemlenmiştir (68). Hastalarımıza baktığımızda ilk kez Romatoloji uzmanına gitme zamanları ile ilk DMARD tedavisi başlanması arasında nerede ise fark olmadığını görüyoruz. Ne yazık ki hastaların üçte birinden fazlası Romatoloji uzmanına ancak iki yıldan sonra ulaşıp doğru tedavi alabilmiş. Eğitim durumuna göre DMARD tedavinin başlama zamanını karşılaştırdığımızda eğitim düzeyi arttıkça tedavinin daha erken başladığını ve bunun istatistiksel anlam taşıdığını görmekteyiz.

Hastalarımızın günlük yaşamda başkalarının yardımına ihtiyaç hissetme durumunu cinsiyetle karşılaştırdığımızda kadınların erkeklere göre daha çok yardıma ihtiyaç hissettiğini saptadık. Kadınların daha fazla yardıma ihtiyaç hissetmesinin nedeni hastalığın kadınlarda daha ağır seyretmesi, kadınların daha hassas olmaları ve ev işlerinde ince işlerle daha çok uğraşmak zorunda olmaları düşünülebilir. RA nedenli hastaneye yatma oranlarına bakıldığında istatistiksel bir anlam taşımadığı görülmektedir. Hastaneye yatışların tamamı yakınının hastalık teşhis edilmeden önce olmuş olması hastalığın teşhisi ile ilgili bir yetersizlik olduğunun göstergesi olabilir. Günlük yaşamda RA nedeniyle başkasının yardımına ihtiyaç hissetme durumunu hastalık süresi ile karşılaştırdığımızda; beş yıl altındaki 23 hastanın 11'i, beş yıl üstündeki 87 hastanın 58'i yardıma ihtiyaç hissetmiştir. Hastalık süresi arttıkça hastaların başkasının yardımına ihtiyaç duyması da artmıştır.

Hastalık süresini cinsiyet, meslek değişikliği, meslek kaybı, destek araç gereksinimi, psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı ve depresyonla karşılaştırmada istatistiksel bir anlam saptanmamıştır.

Hastalık aktivitesi DAS 28 skoru ile değerlendirildi. Hastalık aktivitesi ile cinsiyet, hastalık süresi ve ilaç düzenli kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Romatoid Faktör pozitif olan hastalarda anlamlı olarak hastalık aktivitesi daha yüksekti. Literatüre baktığımızda da Romatoid faktör düzeyinin prognozda belirleyici rol oynadığını görüyoruz. Özellikle yüksek

titrelerde daha ağır hastalık ve ekstraartiküler tutulumla ilişkisi vardır (2). Hastalık aktivitesi ile depresyon arasında da oldukça anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,008$).

Egzersiz yapan hastaları HAQ skorlarına baktığımızda istatistiksel bir anlam bulunmazken biraz daha düşük bir HAQ skoruna sahip oldukları gözlenmiştir. Egzersizle depresyon ve tedavi uyumu arasında bir fark saptanmamıştır.

Hastaların tedaviye uyumunu bilgi yeterliliği ve takibe düzenli gelmesi ile karşılaştığımızda istatistiksel bir anlam saptanmadı.

Sigara içenlerde RA ve diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (69). Hatta pasif sigara içiciliği bile RA riskinin artması ile bağlantılıdır (70). Sigara kullanan hastalarda DAS 28 ve HAQ skorlarını karşılaştığımızda; sigara ile HAQ arasında istatistiksel ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmakta ($p=0,006$); sigara içenlerde içmeyen ve bırakanlara oranla anlamlı düşük HAQ skoru bulunmaktadır. DAS 28 aktivitesi karşılaştırıldığında ise istatistiksel bir fark bulunmaması akla şu soruları getirmektedir. Sigara içenler disabileden korunuyor mu? Sigara içenlerde düşük HAQ skoru; hastalığı hafif olanlar sigaraya devam ediyor da hastalık ağırlaştıkça sigara bırakma oranı artıyor mu? Sorusunu akla getirmektedir. Geri dönüp anketleri incelediğimizde sigarayı bırakan 27 kişinin 12 tanesinin hastalık başlamadan önce, üç kişinin hastalıkla aynı zamanda geri kalan 12 kişinin de hastalık sonrası sigarayı bıraktığını saptadık. Sigarayı hastalık öncesi bırakanların HAQ skoru ortalaması 14,6 hastalık sonrası bırakanların ortalaması 14,1 saptandı. Sigara içenlerin daha iyi HAQ skoruna sahip olduğunu gösteren bu çalışmada sorgulanmayan bazı çevresel etkenler ve yaşam tarzı farklılıklarının sonuçlar üzerine önemli etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

ÖZET

RA'lı hastaların tedavi uyumunu etkileyen faktörleri araştırmak amacı ile İstanbul Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğinde, 2007 yılı Şubat-Haziran ayları arasında, 18'i erkek 92'si kadın olmak üzere toplam 110 hasta ile yapılan bu çalışmada;

- Kadınların erkeklere göre günlük yaşamda başkasının yardımına daha fazla ihtiyaç hissettiği,
- Psikiyatriye başvurma ihtiyacı ve başvurma oranının kadınlarda daha yüksek olduğu,
- Hastaların eğitim seviyesi arttıkça DMARD tedaviye erken başlandığı,
- Hastalık hakkında bilgi kaynağı olarak internet, gazete ve dergi kullanma oranının eğitim seviyesi arttıkça yükseldiği,
- Hastaların çoğunun RA hakkında bilgi düzeyleri ve bilgilendirilme konusunda kendilerini yetersiz hissettikleri, buna rağmen yüksek oranda düzenli takibe geldikleri,
- Ayrıntılı ilaç kullanım düzeni sorgulandığında hastaların yaklaşık yarısının çeşitli nedenlerle ilaç kullanımını aksattıkları,
- Klorokin ve hidroklorokin temininde yaşanan zorluklardan dolayı en çok aksatılan ilaçlar olduğu,
- Klasik DMARD'lardan en düzenli kullanılanın en çok yan etki yapmasına rağmen haftada bir gün kullanımı nedeni ile metrotreksat olduğu,
- Leflunomid, adalimumab, infliksimab, etanersept ve siklofosfomid gibi klasik ajanlara cevap vermeyen ve hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasının güç olduğu hastalarda kullanılan bu ilaçların daha düzenli kullanıldığı,
- Depresyonun kadınlarda, ek hastalığı olanlarda, hastalık sonrası eşinin ilgisi azalanlarda ve HAQ skoru yüksek olanlarda daha sık görüldüğü,
- Hastaların romatoloji uzmanına ulaşımı veya DMARD tedavi başlama zamanının geciktiği bulunmuştur.

Bu veriler RA'lı hastalarda tedavi hedeflerine ulaşamamasında sadece ilaçların etkilerindeki yetersizlik veya hastalığın ağırlığı değil yüksek orandaki tedaviye uyumsuzluğun ve birinci ve ikinci basamakta RA tanı ve yönlendirilmesindeki eksikliklerin de önemli rolü olduğunu göstermektedir. Tedavi uyumunu arttırmak için birçok parametrenin değerlendirildiği hem hastalara hem de hekimlere yönelik bilinçlendirme programlarının uygulanmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. algüneri M. Romatoid Artrit. İn: Yasavul Ü Editör. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı Ankara: Prestij Basımevi; 2003. p.1477-1495
2. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1968-1977
3. Hellmann DB, Stone JH. Rheumatoid Arthritis. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA editors. Current Medical Diagnosis & Treatment. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 801-807
4. Aydeniz A, Şendur F, Gürer G. Erken romatoid artrit. Romatizma 2005;20(3):27-30
5. Akil M, Amos RS. ABC of Rheumatology: Rheumatoid arthritis-I: Clinical features and diagnosis. BMJ 1995;310: 587-590
6. Storey GO, Comer M, Scott DL. Cronic arthritis before 1876: early British cases suggesting rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994;53:557-560
7. Rolleston H, Bart C. Rheumatoid Arthritis; Its Causation and Treatment. Can Med Assoc J. 1925;15(9): 889–896
8. ACR; Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis Rheum 1988;31:315-324.
9. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2001 May;27(2):269-281
10. Silman AJ, Pearson EJ. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002;4(suppl 3):S265-S272.
11. Enzer I, Dunn G, Jacopson L, Bennett PH, Knowler WC, Silman A. An epidemiologic study of Trends in Prevalans of Rheumatoid Factor Seropozitivity in Pima Indians. Arthritis Rheum 2002;46:1729-1734

12. Hirsch R, Lin JP, Scott WW, Loralie DMA, Pillemer SRP, Kastner DL et al. Rheumatoid arthritis in the Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1998;41(8):1464-1469
13. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Res* 1999;1(1):37-44
14. Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. *Arthritis Res* 2002;2:208-211
15. Goeb V, Dieude P, Vittecoq O, Mejjad O, Menard JF, Thomas M. Association between the TNFR2 196R allele and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2005;7:1056-1062
16. Hajeer AH, Dababneh A, Maki RF, Thomson W, Poulton K, Gonzalez-Gay MA et al. Different gene loci within the HLA-DR and TNF regions are independently associated with susceptibility and severity in Spanish rheumatoid arthritis patients. *Tissue Antigens* 2000;55(5):319-325
17. Scott DL, Kingsley MB. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704-712
18. Costanbaber KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Research & Therapy* 2006;8(204):1-7
19. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C, Chimenti D, Migliorini P. Deiminated Epstein-Barr virus nuclear antigen 1st a target of Anti-Citrullinated Protein Antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):733-741
20. Harrison B, Silman A, Barret E, Symmons D. Low frequens of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:375-377
21. Lafuente RA, Gutierrez BF, Miguel SD, Jover JA, Rollin R, Loza E et al. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1357-1359
22. Depper JM, Zvaifler NJ. Epstein-Barr virus:Its relationship pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:755-762.

23. Kumar V, Cotran RS, Robbins SJ. Robbins Basic Pathology. Türkçe 7. Edition 2003.p.136-139
24. Kinne RW, Brauer R, Stuhlmüller B, Kinne EP, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:189-202
25. Brennan FM. Role of cytokines in experimental arthritis. *Clin Exp Immunol* 1994;97:1-3
26. Wolley DE. The must cell in inflammatory arthritis. *N Eng J Med* 2003;348:1709-1711
27. Mellbye OJ, Forre Q, Mollnes TE, Kvarnes L. Immunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis* 1991;50:909-912
28. Ernest HE. Cytokine pathways and joint inflammation in rfeumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2001;344(12):907-914
29. Park JY, Pillinger MH. Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *NYU Hospital for Joint Deseases* 2007;65(1):4-10
30. Kavanaugh A. Interleukin-6 inhibition and clinical efficacy in rheumatoid arthritis treatment. *NYU Hospital for Joint Deseases* 2007;65(1):16-20
31. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-727
32. Edward D, Harris J. Clinical features of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders 2001. p. 970-987
33. Mellbye OJ, Forre O, Mollnes TE, Kvarnes L. İmmunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules. *Ann Rheum Dis* 1991;50:909-912
34. Halla JT, Schrohenloher RE, Koopman WJ: Local immuno responses in certain extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:698-701.

35. Wikaningrum R, Highton J, Parker A, Coleman M, Hessian PA, Roberts TPJ et al. Pathogenic mechanisms in the rheumatoid nodule: comparison of proinflammatory cytokine production and cell adhesion molecule expression in rheumatoid nodules and synovial membranes from the same patient. *Arthritis Rheum* 1998;41:1783-1797
36. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenbroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: Results of a case-control study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:190-192.
37. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1079-1084.
38. American College of Rheumatology subcommittee on rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(2):328-346
39. Wagner W, Khanna P, Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics, & drugs used in gout. In: Katzung BG editor. *Basic & Clinical Pharmacology* NewYork: McGraw Hill; 2004. P.576-603
40. Kirvan J. The effect of glucocorticoid on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1995;333:142-146
41. Lim K, Kirwan JR. Do corticosteroids have a disease-modifying role in rheumatoid arthritis? *Therapy of systemic rheumatic disorders*. NewYork: Marcel Decker; 1998:277-288
42. Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, Van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanism involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:277-292
43. Roins CP, Noble S, Faulds D. Sulfosalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995;50:137-156
44. Lakhanpal S, Luthra HS. P-Penisilamine in Felty's syndrome. *J Rheumatol* 1985;12:703-706

45. Conagan PG, Brooks P: Disease modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and D-Penisilamin. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:167-173
46. Lipsky PE, Heijde VD, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in Rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Eng J Med* 2000;343:1594-1602
47. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-624
48. Beck AT (1961) An inventory for measuring depression. *Arc Gen Psychiatry* 4: 561-571
49. Hisli N: Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7-3-13
50. Küçükdeveci A, Şahin H, Ataman Ş, Griffiths B, Tennant A. Issue in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of thr Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis & Rheum* 2004;51:14-19
51. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis. Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2625-36
52. Ernst E, Resch KL, Mills S et al. Complementary medicine, a definition. Adopted by Cochrane Field in complementary medicine. *Br J Gen Pract* 1996;48:506
53. Park J, Ernst E. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Apr;34(5):705-713.
54. Dıraçoğlu D. Complementary-alternative medicine in rheumatoid arthritis. *Rheumatism* 2007;22:24-30

55. Kaboli PJ, Doebbling BN, Saag KG, Rosenthal GE. Use of complementary and alternative medicine by older patients with arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001;45:398-403
56. Rao JK, Mihaliak K, Kroenke K, Bradley J, Tierney WM, Weinberger M. Use of complementary therapies for arthritis among patients of rheumatologist. *Ann Intern Med* 1999;131:409-416
57. Hermann CJ, Allen P, Hunt WC, Prasad A, Brady TJ. Use of complementary therapies among primary care clinic patients with arthritis. *Prev chronic Dis* 2004;1(4):A12.
58. Altan L, Bingöl Ü, Sağırkaya Z, sarandöl A, Yurtkuran M. Romatoid artritli hastalarda anksiyete ve depresyon. *Romatizma* 2004;19(1):7-13
59. Karasu R, Ataman Ş, Kumbasar H. Romatoid artritli hastalarda depresyon. *Romatol Tıp Rehab* 2002;13:219-227
60. Peck JR, Smith TW, Ward JR, Milano R. Disability and depression in rheumatoid arthritis. A multi-trait, multi-method investigation. *Arthritis Rheum* 1989;32:1100-1106
61. Katz PP, Yellin EH. Development of depressive symptoms among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:49-56
62. McFarlane AC, Brooks PM. Determinants of disability in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988;27:7-14
63. Irwin M. Psychoneuroimmunology of depression: clinical implications. *Brain Behav Immun* 2002;16:1-16
64. Barlow JH, Cullen LA, Rowe IF. Educational preferences, psychological well-being and self-efficacy among people with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 2002;46:11-19
65. Verstappen SMM, Jacops JWG, Veen MJV, Heurkens AHM, Schenk Y, Borg EJ et al. Intensive treatment with rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer assisted management in early rheumatoid arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-1449

66. Combe B. Should patients with recent-onset polyarthritis receive aggressive treatment? *Joint bone Spine* 2004;71:475-480
67. Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M et al. Very recent onset arthritis-clinical, laboratory and radiological findings during the first year of disease. *J Rheumatol* 2002;29:2278-2287
68. Plant MJ, Jones PW, Saklatvala J, Ollier WE, Dawes PT. Patterns of radiological progression in early rheumatoid arthritis: result of an 8 year prospective study. *J Rheumatol* 1998;25:417-426
69. Majka DS, Holers VM. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus eritematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:561-563
70. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2006 May-Jun;35(3):169-174

EKLER:

EK-1: BECK DEPRESYON ENVANTERİ

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir, çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi bulunuz. Daha sonra, o maddenin yanındaki harfin üzerine (x) işareti koyunuz.

1. (a)Kendimi üzgün hissetmiyorum.
(b)Kendimi üzgün hissediyorum.
(c)Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.
(d)Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. (a)Gelecekte umutsuz değilim.
(b)Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.
(c)Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(d)Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
3. (a)Kendimi başarısız görmüyorum.
(b)Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.
(c)Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığım olduğunu görüyorum.
(d)Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4. (a)Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.
(b)Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.
(c)Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum.
(d)Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı.
5. (a)Kendimi suçlu hissetmiyorum.
(b)Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.
(c)Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.
(d)Kendimi her an için suçlu hissediyorum.

6. (a)Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
(b)Bazı şeyler için cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
(c)Cezalandırılmayı bekliyorum.
(d)Cezalandırıldığımı hissediyorum.
7. (a)Kendimden hoşnudum.
(b)Kendimden pek hoşnut değilim.
(c)Kendimden hiç hoşlanmıyorum.
(d)Kendimden nefret ediyorum.
8. (a)Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.
(b)Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.
(c)Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.
(d)Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. (a)Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
(b)Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam.
(c)Kendimi öldürebilmeyi isterdim.
(d) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
10. (a)Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.
(b)Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.
(c)Şu sıralarda her an ağlıyorum.
(d)Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.
11. (a)Her zamankinden daha sinirli değilim.
(b)Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.
(c)Çoğu zaman sinirliyim.
(d)Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.
12. (a)Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
(b)Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
(c)Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
(d)Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.

13. (a) Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.
(b) Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum.
(c) Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.
(d) Artık hiç karar veremiyorum.
14. (a) Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.
(b) Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum.
(c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.
(d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. (a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
(b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.
(c) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.
(d) Hiçbir iş yapamıyorum.
16. (a) Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.
(b) Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.
(c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.
(d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. (a) Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.
(b) Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.
(c) Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.
(d) Öyle yorgunum ki hiç bir şey yapamıyorum.
18. (a) İştahım eskisinden pek farklı değil.
(b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
(c) Şu sıralarda iştahım epey kötü.
(d) Artık hiç iştahım yok.

19.(a)Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.

(b)Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.

(c)Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim.

(d)Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim.

Daha az yemeye çalışarak kilo kaybetmeye çalışıyorum. Evet () Hayır ()

20.(a)Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.

(b)Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.

(c)Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.

(d)Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21.(a)Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.

(b)Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.

(c)Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.

(d)Artık, cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

EK-2: ROMATOİD ARTRİTLİ HASTA ANKET FORMU

ADI:

SOYADI:

DOĞUM TARİHİ:

TEL NO:

CİNSİYETİ:

ERKEK:

BAYAN:

Eğitim durumunuz?: OKUR YAZAR DEĞİL: OKUR YAZAR(okula gitmemiş):

İLKÖĞRETİM :

LİSE :

ÜNİVERSİTE:

Toplam yıl olarak:

MESLEĞİNİZ:

Hastalık öncesi:

Şimdiki :

RA ile ilgili meslek değişikliği var mı? EVET HAYIR:

RA ile ilgili meslek kaybınız var mı? EVET HAYIR:

Gelir durumunuz(YTL): Çalışmıyor:

Kendi geliri: <500 500-1000 1000-2000 2000-↑

Aile geliri: <500 500-1000 1000-2000 2000-↑

MEDENİ DURUMUNUZ: EVLİ: BEKAR: BOŞANMIŞ:

Hastalığınız ne zaman ortaya çıktı: EVLİLİK ÖNCESİ: EVLİLİK SONRASI:

Hastalık sonrası eşinizde davranış değişikliği oldu mu?:

FARKETMEDİ: İLGİ ARTTI: İLGİ AZALDI: TEPKİLİ:

Ailenizin hastalığa yaklaşımı:

FARKETMEDİ: İLGİ ARTTI: İLGİ AZALDI: TEPKİLİ:

Boşanmış iseniz boşanma sebebi RA ile ilgili mi?: EVET HAYIR:

Özgeçmiş:

Sigara: Evet: Hayır: Bırakmış:

Sigara kullanım süresi ve miktarı:

Alkol: Evet: Hayır: Bırakmış:

Alkol kullanım süresi ve sıklığı:

Egzersiz: Evet: Hayır: Düzensiz:

Geçirilmiş Operasyon-eklem operasyonu: Evet: Hayır:

Başka bir hastalığınız var mı?: EVET HAYIR:

Hipertansiyon :

Diabetes Mellitus

Kardiyovasküler Hastalık

DİĞER

(Serobrovasküler Hastalık)

AÇIKLAMA (Diğer hastalıkları):

RA harici hastalıklar için kullandığı ilaçlar:

Soygeçmiş:

Ailede romatizmal hastalık öyküsü: EVET HAYIR:

Diğerleri:

RA için ilk eklem şişliği ne zaman başladı?:

0-10 yaş: 10-20 yaş: 20-30 yaş: 30-40 yaş:

40-50 yaş: 50-60 yaş: 60-70 yaş: 70yaş üstü:

İlk başvuru ne zaman:

İlk 24 saat: 24 saat-1 hafta: 1hafta-1 ay: 1 ay-1 yıl:

RA teşhisi ilk eklem şişliğinden ne kadar sonra kondu:

<2 ay: 2-6 ay: 6-12 ay: 1-2 yıl:
2-5 yıl: 5-10 yıl: >10 yıl:

RA teşhisi nerede kondu: 1. Basamak: 2. Basamak: 3. Basamak

Ra teşhisini kim koydu: Pratisyen hekim: Uzman Doktor>> Dahiliye uzm:
>> Romatoloji uzm:
>> Fizik tedavi uzm:
>> Ortopedi uzm:
>> Diğer

İlk kez Romatoloji uzmanına ne zaman gittiniz(ilk eklem şişliği sonrası):

<2 ay: 2-6 ay: 6-12 ay: 1-2 yıl:
2-5 yıl: 5-10 yıl: >10 yıl:

DMARD tedavisi ne zaman başladı(ilk eklem şişliğinden sonra):

<2 ay: 2-6 ay: 6-12 ay: 1-2 yıl:
2-5 yıl: 5-10 yıl: >10 yıl:

Ne zamandır burada(Göztepe EAH) takip ediliyorsunuz:

RA hakkında yeterince bilgilendirildiğinizi düşünüyor musunuz? EVET: HAYIR:

RA hakkında yeterli bilginiz olduğunu düşünüyor musunuz? EVET: HAYIR:

RA hakkında bilgilerinizin kaynağı: Gazete Kitap Dergi: İnternet: Doktor:
Diğer hastalardan: Televizyon: Diğer:

RA Hastalığı için düzenli olarak takibe geliyor musunuz?: EVET HAYIR:

Gelmiyor ise nedeni:

RA ile ilgili destek aracı kullanıyor musunuz?: EVET HAYIR:

Destek araç gereksiniminiz var mı? EVET HAYIR:

Destek araca ulaşma probleminiz varmı? EVET HAYIR:

Evet ise sebebi:

Alternatif tıbbı başvurduğunuz mu? EVET HAYIR:

(akupunktur, akıtar, kaplıca vs....)

İlaçlarınızı düzenli olarak kullanıyor musunuz? EVET HAYIR:

Hayır ise nedeni:

Yan etkilerinden dolayı ilaç bıraktınız mı? EVET HAYIR:

Evet ise gelişen yan etkiler neler?: (hangi ilaç ve ne tür yan etki):

NSAİD

Steroid:

Methotrexate:

Sulfasalazain

Leflunomid:

Hidroksiklorokin

Klorokin

Siklosporin:

Siklofosfamid:

Azatiopürin:

D penisilamin

Altın tuzları: (im-oral)

İnfliximab:

Etanercept:

Diğer:

Günlük yaşamınızda RA nedeni ile başkasının yardımına ihtiyaç duyuyor musunuz?

EVET HAYIR:

RA nedeni ile hastaneye yattınız mı?:

EVET HAYIR:

Evet ise kaç kez?:

Hastanede kalış süreniz?:

RA harici hastanede yattınız mı?

EVET HAYIR:

Psikiyatri kliniğine başvurma ihtiyacı hissettiniz mi?

EVET HAYIR:

Psikiyatri'ye başvurduunuz mu?.

EVET HAYIR:

Antidepresan ilaç kullandınız mı?

EVET HAYIR:

ROMATOİD FAKTÖR

POZİTİF:

NEGATİF:

EK-3: İLAÇ KULLANIM DÜZENİ

Kullandığı ilaç	Dozu	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	Bitiş Sebebi	ilaç aksatma durumu			
					Aksatmadan	Haftada 1'den fazla	Ayda 1-3 kez	6 ayda 1-3 kez
NSAİD								
STEROİD								
METOTREXATE								
SULFOSALAZİN								
LEFLUNOMİD								
HİDROKİHLOROKİN								
KLOROKİN								
SİKLOSPORİN								
SİKLOFOSFAMİD								
AZOTHIOPÜRİN								
D PENİSİLAMİN								
ALTIN TUZLARI								
İNFLİXİMAB								
ETANERSEPT								
FOLİK ASİT								
DİĞER								

EK-4: HAQ Soru formu

Aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

	Hiç Zorlanmadan	Biraz Zor	Çok Zor	Yapamıyorum
GİYİNME/ GENEL BAKIM	0	1	2	3
1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere giyinmek				
2-Saç yıkamak				

OTURUP/ KALKMA

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

YEMEK YEME

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

YÜRÜYÜŞ

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

HİJYEN

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

UZANMA

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

KAVRAMA

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

DİĞER AKTİVİTELER

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

TOTAL=

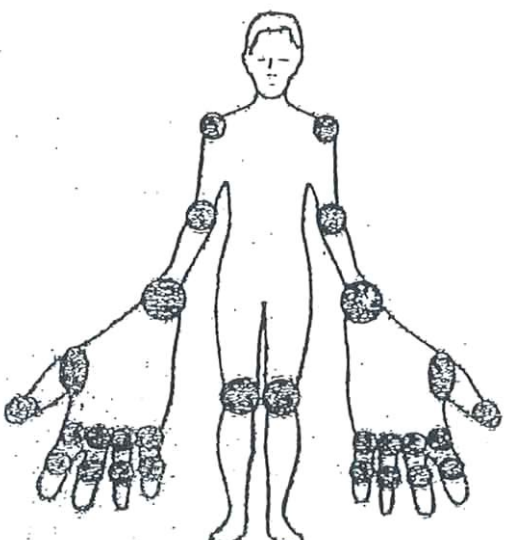
TOTAL/20=

EK-5: Romatoid Artritli Hasta Aktivite Değerlendirme Formu

AĞRI

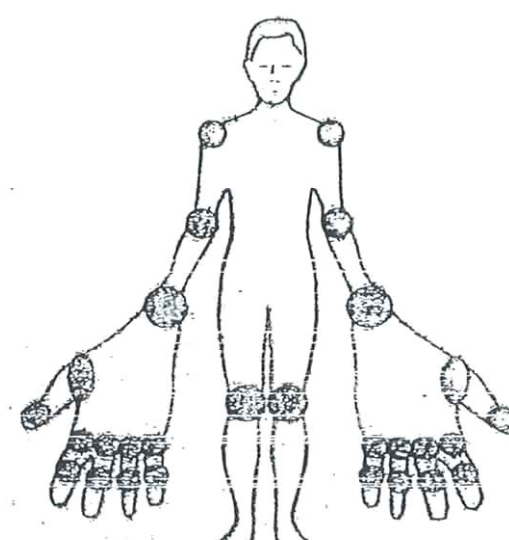
Ağrısı Yok Şiddetli Ağrı

Şiş Eklemler



Toplam

Hassas Eklemler



Toplam

SEDİM:

CRP:

Hastalık Aktivitesinin Global Değerlendirmesi (HASTA)=

Aktif Değil Çok Aktif

Hastalık Aktivitesinin Global Değerlenmesi (DOKTOR)(1-5)=

- 1= Asemptomatik
- 2=Hafif
- 3=Orta
- 4=İleri derece aktif
- 5=Çok ileri derece aktif