



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ALTMİŞ YAŞ VE ÜZERİ ROMATOİD ARTRİT TANILI
HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİ İLE KIRILGANLIK
VE NÜTRİSYONEL DURUM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ebru KARAÇALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ALTMİŞ YAŞ VE ÜZERİ ROMATOİD ARTRİT TANILI
HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİ İLE KIRILGANLIK
VE NÜTRİSYONEL DURUM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ebru KARAÇALI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa Kemal KILIÇ

Yardımcı Tez Danışmanları: Uzm.Dr. Müçteba Enes YAYLA

Uzm. Dr. Serdar SEZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca desteğini ve güvenini her zaman ve her koşulda hissettiğim hocam sayın Prof. Dr. Gül Gürsoy'a

Eğitim sürecimizde hekimlik sanatını en iyi şekilde öğrenebilmemiz için emeklerini esirgemeyen, tez çalışmalarımnda her zaman içtenlikle yol gösteren tez danışmanım hocam sayın Doç. Dr. Mustafa Kemal Kılıç'a

Tez sürecimin fikir aşamasından her aşamasına desteklerini esirgemeyen, Romatoloji hekimliği ve akademik çalışma konusunda örnek olan yardımcı tez danışmanlarım sayın Uzm. Dr. Müçteba Enes Yayla ve Uzm. Dr. Serdar Sezer'e

Hekimlik sanatını kendime örnek aldığım, tez çalışma sürecimde desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen sayın Romatoloji Uzm. Dr. Handan Yarkan Tuğsal'a

Her zaman yanımda olan, hekimlik tecrübemize değer katan adlarını buraya sığdıramayacağım bütün yan dal asistanlarımıza, yan dal uzman doktorlarımıza ve yan dal hocalarımıza,

Asistanlık sürecim boyunca her türlü zorluğu birlikte aştığımız, tecrübelerimizi paylaştığımız uzmanlığını almış olan ve halen eğitim sürecinde olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Tıp eğitimi boyunca her zaman desteklerini hissettiğim sevgili Annem'e ve Babam'a, her zaman tecrübelerinden yararlanmaya çalıştığım sevgili Ablam'a, eğitim hayatım boyunca yanımda olan sevgili İpek'ime,

Her mutluluğumda, her sıkıntıda yanımda olan, mesleki desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Kadir Karaçalı'ya teşekkür ederim.

Dr.Ebru Karaçalı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
EK LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ROMATOİD ARTRİT.....	3
2.1.1 TANIM	3
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.3 PATOGENEZ.....	4
2.1.4 KLİNİK BULGULAR.....	6
2.1.4.1 Eklem Tutulumu.....	6
2.1.4.2 Eklem Dışı Tutulumlar.....	7

2.1.5 LABORATUVAR BULGULARI.....	9
2.1.6 RADYOLOJİK BULGULAR.....	9
2.1.7 TANI.....	10
2.1.8 HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	12
2.1.8.1 Hastalık Aktivite Skoru-28 (DAS-28).....	12
2.1.8.2 Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI).....	13
2.1.8.3 Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi.....	13
2.1.9 TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	14
2.1.9.1 Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımları.....	14
2.1.9.2 Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları.....	15
2.1.10 ROMATOİD ARTRİT VE KIRILGANLIK.....	20
2.1.10.1 Edmonton Kırılgnlık Ölçeği.....	21
2.1.11 ROMATOİD ARTRİT VE BESLENME.....	21
2.1.11.1 Mini Nutritional Assessment (MNA).....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Araştırmanın Türü.....	23
3.2. Katılımcı Seçimi.....	23
3.2.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....	23

3.2.2. Dışlama Kriterleri.....	24
3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri	25
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	25
3.5. Etik Kurul Onayı.....	26
3.6. Etik Öngörü	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	41
6. KAYNAKÇA	46
7. EKLER.....	51
8. ÖZGEÇMİŞ.....	59

KISALTMALAR

ACP	: Anti Citrulinated Protein Antibodies
ACR	: American College of Rheumatology
AFR	: Akut Faz Reaktanı
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANTI-CCP	: Anti Cyclic Citrullinated Peptide
ASH	: Antijen Sunan Hücre
AST	: Aspartat Aminotransferaz
HB	: Hemoglobin
CRP	: C-Reaktif Protein
DAS	: Disease Activity Score
DMARD	: Disease Modifying AntiRheumatic Drugs
EKÖ	: Edmonton Kırılgnlık Ölçeği
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
GA	: Güven Aralığı
GK	: Glukokortikoid
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HLA	: Human Leukocyte Antigen
JAK	: Janus Kinaz

KV	: Kardiyovasküler
MNA	: Mini Nutritional Assessment
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Non Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
OR	: Odds Ratio
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SDAI	: Simple Disease Activity Index
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VAS	: Vizüel Ağrı Skalası
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri.....	11
Tablo 2. RA tanılı grubun ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri.....	28
Tablo 3. RA hastalarının ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 4. RA hastalarının hastalık aktivite belirteçleri.....	31
Tablo 5. RA tanılı grubun ve kontrol grubunun kırılgnlık, fonksiyonel kapasite ve nütrisyonel durum değerlendirilmesi.....	31
Tablo 6. Kırılgn ve kırılgn olmayan RA hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 7. Kırılgn ve kırılgn olmayan RA hastalarının ek hastalıklar açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 8. Kırılgn ve kırılgn olmayan RA hastalarının seropozitiflik açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 9. Kırılgn ve kırılgn olmayan RA hastalarının ilaç kullanımlarının değerlendirilmesi.....	34
Tablo 10. Kırılgn ve kırılgn olmayan RA hastalarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 11. Kırılgn ve kırılgn olmaya RA hastalarının hastalık aktivite durumlarının değerlendirilmesi.....	36
Tablo 12. Kırılgn olan ve olmayan RA tanılı hastalarda fonksiyonel durum ve nütrisyon durumunun değerlendirilmesi.....	37

Tablo 13. EKÖ, MNA, hastalık aktivite ve akut faz reaktanları arasında korelasyon incelenmesi.....	38
--	----

Tablo 14. RA hastalarında, EKÖ ile ilişkili olabilecek faktörlerinin univariate lojistik regresyon analizi.....	39
---	----

Tablo 15. RA hastalarında, EKÖ ile ilişkili olabilecek faktörlerin multivariable regresyon analizi.....	40
---	----



EK LİSTESİ

EK-1	: Simple Disease Activity Index (SDAI).....	51
EK-2	: Health Assessment Questionnaire (HAQ).....	52
EK-3	: Edmonton Kırılganlık Ölçeği (EKÖ).....	53
EK-4	: Mini Nutritional Assessment (MNA).....	54
EK-5	: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onayı.....	55
EK-6	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurul Onayı.....	56

ÖZET

Karaçalı E. Altmış Yaş ve Üzeri Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Hastalık Aktivitesi ile Kırılgenlık ve Nütrisyonel Durumun Değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği. Uzmanlık Tezi, 2022.

Giriş ve Amaç: Romatoid artrit, öncelikle eklemler olmak üzere birçok sistem tutulumu yapabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya çapında prevalansı %0,1-2 oranında rapor edilmiştir. Eroziv eklem tutulumu nedeniyle fiziksel inaktiviteden, günlük yaşam aktivitelerinde bir başkasına bağımlılığa kadar hayat kalitesini etkilemektedir. Özellikle yaşlı popülasyonda kırılgenlığı neden olabilmekte, bir başkasına bağımlılığı arttırabilmekte, besin öğelerine ulaşımı ve besin emilimini azaltarak malnütrisyonu sebep olabilmektedir. Çalışmamızda RA tanısı olan yaşlı popülasyonu, tanısı olmayan aynı yaş grubuna göre kırılgenlık durumlarını, günlük aktivitelerdeki performanslarını ve nütrisyonel durumlarını değerlendirmeyi ve RA tanısı olan popülasyonda hastalık aktivitesi ile ilişkilerini değerlendirmeyi amaçlıyoruz.

Gereç ve Yöntem: Aralık 2021 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında Romatoloji ve İç Hastalıkları Klinikleri'ne başvuran çalışma kriterlerine uyan 60 yaş ve üzeri 70 RA tanılı hasta ve 70 RA tanısı olmayan kontrol grubu olmak üzere çalışmaya dahil edildi. Edmonton Kırılgenlık Ölçeği ile kırılgenlık, HAQ il fonksiyonel kapasite ve MNA ile nütrisyonel durum değerlendirildi. RA tanısı olan hastalarda hastalık aktivitesi SDAI ve DAS28- ESH ile değerlendirildi. Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. İki grup karşılaştırılırken kantitatif veriler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare veya Fisher's exact testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman testi kullanıldı. Kırılgenlık için risk faktörleri olabilecek değişkenlerle önce univariate lojistik regresyon analizi yapıldı. Univariate lojistik regresyon analizinde $p<0,05$ olan ve

birbiri ile korelasyon göstermeyen değişkenler multivariable lojistik regresyon analizine konarak modelleme yapıldı.

Bulgular: RA tanısı olan hastalarda yaş ortancası 66,3, kontrol grubunda 67,3 idi. RA tanısı olan hastalarda ortalama hastalık süresi 9,75 yıl olarak saptandı. RA tanısı olan grup ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. RA tanısı olan grupta Edmonton Kırılganlık Ölçeği skoru ortalama 6,5, kontrol grubunda 1,5 ($p<0,001$); HAQ skoru RA grubunda ortalama 0,72, kontrol grubunda 0 olarak ($p<0,001$) ve MNA değeri RA grubunda 24, kontrol grubunda 28,5 ($p<0,001$) olarak saptandı. RA tanılı gruptaki hastaların %30'u kırılgan olarak saptandı. Kırılgan olan grupta SDAI ortancası 23,3 ve DAS28-ESH ortancası 4 iken, kırılgan olmayan grupta SDAI ortancası 14,2, DAS28-ESH ortancası 3,1 idi ($p<0,001$). Kırılgan olmayan grupta HAQ skoru ortancası 0,45, kırılgan grupta ise 1,5 olarak saptandı ($p<0,001$). Kırılgan olmayan grupta MNA değeri ortancası 26 iken kırılgan olan grupta 22,5 olarak saptandı ($p<0,001$). Edmonton Kırılganlık Ölçeği ile MNA, hastalık aktivite indeksleri ile yapılan korelasyon incelemesinde; MNA ile negatif ($\rho = -0,772$, $p<0,001$), SDAI ile pozitif ($\rho = 0,534$, $p<0,001$) ve DAS28-ESH indeksleri ile pozitif ($\rho = 0,366$, $p=0,002$) bir korelasyon saptandı. Edmonton Kırılganlık Ölçeği ile ilişkili olabilecek faktörlerin univariate lojistik regresyon analizleri yapıldı. Bunun sonucunda SDAI ($p= 0,002$), DAS28-ESH ($p= 0,011$), HAQ ($p<0,001$) ve MNA ($p<0,001$) anlamlı bulundu. Univariate lojistik regresyon analizinde $p<0,05$ olan ve birbiri ile korelasyon göstermeyen değişkenler multivariable lojistik regresyon analizine konarak modelleme yapıldı. Bu analizler sonucunda hesaplanan odds oranları (OR) %95 güven aralıkları kullanılarak tanımlandı. Modellemenin uyum iyiliğini (goodness of fit) değerlendirmek için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. $p< 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Multivariable regresyon analizinde HAQ ($p= 0,025$) anlamlı saptandı.

Sonuç: Altmış yaş ve üzeri RA hastalarında RA tanısı olmayan aynı yaş grubuna göre ve RA tanısı olan ve hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda daha

fazla kırılgnlık, fonksiyonel kapasitede azalma ve malnütrisyon riskinde artış olduğunu saptamış bulunmaktayız. Bunu göz önünde bulundurarak RA tanısı olan 60 yaş ve üzeri hastaların kırılgnlık, fonksiyonel kapasite ve nütrisyonel durumunun belirlenerek kişiye özel non- farmakolojik ve farmakolojik tedavilerin planlanmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, hastalık aktivitesi, kırılgnlık, malnütrisyon, fonksiyonel kapasite



ABSTRACT

Karacali E. Relationship between Disease Activity, Frailty and Nutritional Status in Elderly Patients with diagnosed Rheumatoid Arthritis. University of Health Sciences, Ankara Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine. 2022.

Introduction and Aim: Rheumatoid arthritis is a long-lasting inflammatory condition that can cause both intra- and extra-articular symptoms. There are reports of a 0.1–2% prevalence worldwide. Erosive joint involvement can have an impact on daily physical activity, ranging from physical inactivity to dependency on others for daily tasks. Particularly in the elderly population, it can exacerbate frailty, increase dependence on others, and lead to malnutrition by limiting access to and absorption of nutrients. In this study, we aimed to assess the frailty of the elderly population with RA, what well they performed in daily activities and how well they were eating, as well as their relationship to disease activity in the RA population as a whole.

Materials and Methods: This study, between December 2021 and May 2022, included 140 people aged 60 and up, 70 RA patients and 70 healthy controls. The Edmonton Frailty Scale, HAQ, and MNA were used to evaluate functional capacity, nutritional state, and frailty. SDAI and DAS28-ESR were used to assess disease activity in patients with a RA diagnosis. The IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 package program was used to analyze the data. Quantitative data were compared between the two groups using the Mann Whitney U test, while categorical data were compared using the Chi-square or Fisher's exact test. Correlation analysis was performed using the Spearman test. First, univariate logistic regression analysis was performed with variables that may be risk factors for frailty. Variables with $p < 0.05$ in the Univariate logistic regression analysis and that did not correlate with each other were included in the multivariable logistic regression analysis and modeling was performed.

Results: The median age of RA patients was 66.3, while the control group was 67.3. In patients with RA, the median disease duration was 9.75 years. In terms of age and gender, there was no significant difference between the RA and control groups. The median Edmonton Frailty Scale score in the RA group was 6.5, and 1.5 in the control group ($p < 0.001$); the median HAQ score in the RA group was 0.72, and 0 in the control group ($p < 0.001$); and the MNA value in the RA group was 24 and 28.5 ($p < 0.001$) in the control group. Thirty percent of the RA patients were found to be frail. While the median SDAI was 23.3 and the DAS28-ESR median was 4 in the frail group, the SDAI median was 14.2 and the DAS28-ESR median was 3.1 in the non-frail group ($p < 0.001$). The median HAQ score was 0.45 in the non-frail group and 1.5 in the frail group ($p < 0.001$). While the median MNA value was 26 in the non-frail group, it was 22.5 in the frail group ($p < 0.001$). In the correlation analysis performed with Edmonton Frailty Scale, MNA, SDAI and DAS28; There was a negative correlation with MNA ($\rho = -0.772$, $p < 0.001$), a positive correlation with SDAI ($\rho = 0.534$, $p < 0.001$) and a positive correlation with DAS28-ESH indices ($\rho = 0.366$, $p = 0.002$). Univariate logistic regression analyzes of factors that may be associated with the Edmonton Frailty scale were performed. As a result, SDAI ($p = 0.002$), DAS28-ESH ($p = 0.011$), HAQ ($p < 0.001$) and MNA ($p < 0.001$) were found significant. Variables with $p < 0.05$ in the Univariate logistic regression analysis and that did not correlate with each other were included in the multivariable logistic regression analysis and modeling was performed. Odds ratios (ORs) calculated as a result of these analyzes were defined using 95% confidence intervals. The Hosmer-Lemeshow test was used to evaluate the model's goodness of fit. For $P < 0.05$, the results were considered statistically significant. HAQ ($p = 0.025$) was found to be significant in the multivariable regression analysis.

Conclusion: We found that RA patients aged 60 years and older have more frailty, decrease in functional capacity and an increased risk of malnutrition in patients with RA and higher disease activity compared to the same age group without RA diagnosis. Considering this, we recommend that patients aged 60 years

and older with RA diagnose frailty, functional capacity and nutritional status and plan personalized non-pharmacological and pharmacological treatments.

Key Words: Rheumatoid arthritis, disease activity, frailty, malnutrition, functional capacity



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), eklem ve eklem dışı organları tutabilen kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Romatoid artrit öncelikle bir eklem hastalığı olmasına rağmen kardiyak, pulmoner, hematolojik tutulum gibi birçok organ ve sistem tutulumu yapabilmektedir. Ayrıca kişinin fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyonlarını da kısıtlayabilmektedir (1).

Kırılgnlık, bireyin homeostatik rezervlerinde bir azalma ile karakterize, endojen ve/veya eksojen stres faktörlerine karşı artan hassasiyetten sorumlu olan klinik bir durumdur (2). Bu sendrom, kırılgn olmayan popölasyona göre daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Romatoid artritli hastaların, kronik inflamasyon, azalmış hareketlilik ve osteoporoz, sarkopeni ve benzeri durumlar gibi komorbiditeler nedeniyle toplumda yaşayan yaşlı insanlara kıyasla kırılgnlık açısından yüksek risk altında olduğu kabul edilir (3).

Nütrisyonel durum, fizyolojik faaliyetlere devam etmek, fizyolojik kayıpları telafi etmek ve rezervleri korumak için gerekli diyet arzı ve beslenme gereksinimleri arasındaki dengenin sonucudur. Nütrisyonel durum, yapılan çalışmalarda hem genel popölasyon hem de hastalık durumu için sağlığın iyi bir göstergesi olarak gösterilmiştir (4). Malnütrisyon kişide yaşam aktivitelerinin azalmasına, yaşam fonksiyonlarında bir başkasına bağımlılığın artmasına, hastane yatış sürelerinin uzamasına ve hatta mortalitenin artmasına neden olabilmektedir.

Bu çalışmada 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerine göre romatoid artrit tanısı alan hastalarda, romatoid artrit tanısı olmayan aynı yaş grubuna göre, Edmonton Kırılgnlık Ölçeği (EKÖ) kullanılarak kırılgnlık, Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire (HAQ)) kullanılarak fonksiyonel durum ve Mini-Nutritional Assessment (MNA®) kullanılarak belirlenen nütrisyonel durumu değerlendirmeyi amaçladık. Romatoid artrit tanısı almış hastalarda ise Basit Hastalık Aktivitesi İndeksi (Simple Disease Activity

Index (SDAI) ve Disease Activity Score-28 (Hastalık Aktivite Skoru- DAS28) ile değerlendirilen hastalık aktivitesi ile kırılgnlık, fonksiyonel kapasite ve nştrisyonel durum ilişkisini değerlendirdik. Çalışma sonucunda elde edilen verilere gşe, romatoid artrit tanısı olmayan yaşlı popşlasyon ile RA tanısı olan hasta popşlasyon arasında anlamlı fark olması halinde romatoid artrit tanısı mevcut olan hastaların kırılgnlık, malnştrisyon gibi olumsuz etkilerle karşılaşmasının en aza indirilmesi için önlemler arttırılabilir. Ayrıca hastalık aktivitesi ile kırılgnlık ve nştrisyonel durum arasında anlamlı ilişki bulunması halinde romatoid artrit hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması amaçlanarak kırılgnlık ve malnştrisyonun neden olabileceği morbidite ve mortalite azaltılabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 ROMATOİD ARTRİT

2.1.1 TANIM

Romatoid artrit genellikle simetrik, eroziv poliartrit ile karakterize, yorgunluk ve kaşeksi gibi sistemik belirtilerin eşlik edebildiği kronik, ilerleyici, inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (5). Sadece eklem tutulumu yapabileceği gibi hematolojik, kardiyak, pulmoner sistem gibi birçok ekstraartiküler sistem tutulumu ile birlikte görülebilir. Romatoid artrit tutulan eklem sayısı, hastalık aktivitesi, tedavi edilebilme durumuna göre engellilik, çalışamama ve artmış mortaliteye neden olabilmektedir.

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Romatoid artrit, dünya çapında yetişkinlerdeki prevalansı yaklaşık %5 olan kronik, inflamatuvar bir eklem hastalığıdır (6). Dünya çapında popülasyonun %0,1-2'sinin etkilendiği rapor edilmiştir (7). Almutairi ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış olduğu 67 çalışmanın incelendiği geniş çaplı bir meta analiz romatoid artrit global prevalansının %0,46 olduğunu göstermiştir (7). 2018 yılında Tuncer ve arkadaşları tarafından Türkiye'deki RA ve spondiloartrit prevalansı araştırılmıştır. Bu çalışmada 16 yaş ve üzeri genel popülasyon için standardize edilmiş RA prevalansının %0,56 olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde RA prevalansında bölgesel farklılıklar olduğu gösterilmiştir. RA prevalansı en yüksek Kuzey bölgesinde (%2,04) ve en düşük Güneydoğu bölgesinde (%0) bulunmuştur (8).

Romatoid Artrit, her yaşta ortaya çıkabilmektedir. 6. dekada pik yapar. Kadınları erkeklerden 2 ila 3 kat daha sık etkiler (6).

2.1.3. PATOGENEZ

Romatoid artrit patogenezi tam anlaşılmamış olup, genetik, epigenetik ve sigara, dust maruziyeti, mikrobiyom gibi çevresel etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (9). Patogenezin temeli genler ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır ve bunun sonucunda immün toleransın bozulmasına ve karakteristik simetrik bir modelde sinovyal inflamasyon meydana gelir. Belirgin mekanizmalar, kemik ve kıkırdak hasarı da dahil olmak üzere inflamasyonu ve matris yıkımını teşvik eder ve düzenler (10). Tedaviye verilen heterojen yanıt göz önüne alındığında, RA'nın sadece tek bir hastalık olmadığı açıktır; bunun yerine, birçok yol otoreaktiviteye ve sinovyal inflamasyona yol açabilir ve benzer klinik tablolarla sonuçlanabilir.

Patofizyolojide edinsel bağışıklık sisteminin bileşenleri ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi arasında önemli bir etkileşim olduğu görülmektedir. Hücresel ve humoral bağışıklık tepkisindeki anormallikler, otoantikorların, özellikle de romatoid faktör (RF) ve translasyon sonrası (sitrülinasyon, karbamilasyon ve asetilasyon gibi) modifiye edilmiş proteinlere karşı oluşan antikorların oluşumuna, ayrıca T ve B lenfositlerin sinovyuma göçüne öncülük eder. Ek olarak ilgili doku bölgelerinde monosit/makrofaj sisteminin yüksek oranda aktive edilmiş hücreleri ile doğuştan gelen bağışıklık sisteminin yoğun bir aktivasyonu vardır (9).

HLA-DR1 ve HLA-DR4 doku antijeni duyarlılığı, immün sistemin modifikasyona uğramış proteinleri yabancı protein olarak algılamasına sebep olarak antijenlerin Antijen Sunan Hücreler (ASH) tarafından yakalanmasına neden olur (11). Bir ASH olan dendritik hücreler tarafından immün sistem cevabı başlatılır. Sonrasında oluşan bütün kompleksler CD4+ helper T hücre aktivasyonunun yer aldığı lenf noduna göç eder. Buna ek olarak, lenf düğümünün germinal merkezi, kostimülasyon adı verilen immünolojik bir süreç olan T hücreleri ile karşılıklı ve sıralı sinyallerle aktive edilen B hücrelerini içerir (12). Bu seviyede, B hücreleri somatik hipermutasyona veya sınıf geçişli rekombinasyona uğrar ve öncü hücrelerin reseptörlerine bağlı olarak otoantikorlar

üreten intro plazma hücrelerini çoğaltmaya ve farklılaştırmaya başlar. RF ve ACPA (Anti-citrullinated protein antibodies) (klinik olarak çalışılan anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP)), RA'da en çok çalışılan otoantikorlardır. RF, sabit bölge olarak da adlandırılan IgG'nin Fc bölümünü hedefleyen, RA hastalarında %85 test özgüllüğüne sahip bir IgM antikorudur. Aynı zamanda, sinovyal sıvıda göç edebilen bir kompleks olan IgG ve kompleman proteini ile bir bağışıklık kompleksi oluşturur. Ancak ACPA, RA için daha spesifiktir ve sitriline proteinleri hedefler ve bağlanma etkileşimlerinden sonra sinovyal sıvıda bir birikim ile immün kompleksler oluşur (12).

RA için çevresel risk faktörleri sigara, periodontitis ve bağırsak, ağız ve akciğerlerin mikrobiyomunun özellikleri ve viral enfeksiyonlar sayılabilir. Mikrobiyomla ilgili olarak, erken RA'da gastrointestinal sistemde yaşayan *Prevotella türleri* ve periodontitis ile ilişkili olan *Porphyromonas gingivalis* patogeneizde rol oynayabilir. Yeni veriler, bakterilerin bağırsaktan dokulara geçerek iltihaplanma ve otoimmüniteye neden olabileceğini düşündürmektedir. Genetik ve çevre arasındaki ilişki, RA'lı hastaların HLA-DR moleküllerinin, RA'da bulunan kommensal bakteri türlerinin proteinlerinden elde edilen epitoplarla dizi homolojisine sahip otoantijen peptitlerini sunduğuna dair son araştırmalarda gösterilmiştir. Otoantijenlerin amino asit dizileri ile bakteriyel veya viral proteinler arasındaki benzerlikler tarif edilmiştir. *Epstein Barr* virüsünün transkripsiyon faktörü EB nükleer antijen 2'nin tercihen RA ve diğer otoimmün hastalıklarla bağlantılı genetik lokuslara bağlandığı son çalışmalarla gözlenmiştir (6).

2.1.4 KLİNİK BULGULAR

Romatoid artrit tanısı, öncelikle ayrıntılı anamnez ve fizik muayene bulguları neticesindeki klinik şüpheyeye dayanmaktadır. Romatoid artrit daha çok eklem tutulumu yapmakla birlikte ekstraartiküler tutulumları da olabilmektedir.

2.1.4.1 Eklem Tutulumu

RA çoğu hastada haftalar süren eklem ağrısı, eklem katılığı veya eklem şişliği ile görülebilir. Eklem ağrısı tipik olarak simetrik ve poliartikülerdir. Bazı vakalarda atipik olarak asimetrik veya oligoartiküler görülebilmektedir. RA için spesifik olmamakla birlikte, gün boyunca eklem kullanımıyla düzelen ve bir saatten uzun süren sabah tutukluğu ile yeni başlayan simetrik eklem şişliği karakteristiktir. Ayrıca sinovit, RA tanısı ve sonrasında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde önemli bir bulgudur. Sinovit, inflame olmuş eklem kapsülünde eritem, ısı artışı, palpasyonla gerginlik ve şişkinlik olması olarak tanımlanır. Genellikle sinovit tanısı için fizik muayene yeterli olmakla birlikte görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılabilir. Artralji eklemde inflamasyon, yani artrit olmaksızın eklem ağrısı ve katılığın olması durumudur. Hastalarda 6 haftadan uzun süren sinovit ve diğer semptomların olması ilerleyici RA açısından düşündürücüdür. Genellikle el ve ayak eklem tutulumları yaygın görülmektedir. Bazı durumlarda büyük eklem tutulumları görülebilir. El eklemlerinde özellikle proksimal interfalangeal eklem tutulumlarının olması tipikken, daktilit ve distal interfalangeal eklemlerin tutulması beklenmemektedir. Aksiyal iskelet tutulumu görülebilmektedir. Fizik muayenede artralji ve artrite bağlı olarak yumuşak doku şişliği ve eklem gerginlikleri görülebilir. Aynı zamanda orta ve büyük eklemlerde efüzyonlar palpe edilebilir ve bu efüzyon bölgelerine artrosentez yapılabilir. Uzun süreli tedavisiz kalan ya da uygun tedavi almayan vakalarda eklem harabiyeti ve deformiteleri görülebilmektedir. Özellikle ulnar deviasyon, kuğu boynu deformitesi ve boutonnière deformiteleri görülmektedir. Ayrıca diz ve dirseklerde fleksiyon kontraktürleri gelişebilir. Ancak günümüzde uygulanan agresif tedavi protokolleriyle RA için klasik olarak değerlendirilen bu bulgular daha az sıklıkta

görülmektedir. Romatoid Artrit sistemik inflamatuvar bir hastalık olması sebebiyle ekstraartiküler tutulumlara da neden olabilmektedir (13).

2.1.4.2 Eklem Dışı Tutulumlar

Geç tanı almış ya da yeterli tedavi almamış RA hastalarında birçok ekstraartiküler tutulum görülebilmektedir. Birçok çalışmada ekstraartiküler tutulum olmasının hastalık şiddeti, mortalite ve morbidite ile ilişkisi gösterilmiştir (14).

2.1.4.2.1 Kardiyovasküler Tutulum

Romatoid artritte en sık ölüm nedeni kardiyovasküler nedenlerdir. RA'lı hastaların genel popülasyona kıyasla miyokard enfarktüsü riskinin iki kat ve kardiyovasküler (KV) ölüm riskinin %50'ye kadar arttığı bildirilmiştir (15). KV olaylar için risk faktörü olan hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet ve sigara gibi aterosklerozun oluşumunda inflamatuvar süreçlerin RA ile bağlantısı muhtemelen artmış KV hastalık riskine katkıda bulunmaktadır (16). RA'lı hastalarda en sık iskemik kalp hastalıkları ve konjestif kalp yetmezlikleri görülmektedir. 2015'te yapılan bir çalışmada genel popülasyona göre daha şiddetli akut koroner sendromlarla ve daha kötü sonuçlarla karşılaşılmaktadır (17).

2.1.4.2.2 Pulmoner Tutulum

RA hastalarının %30-40'ında solunum sistemi tutulumu görülür ve en sık ikinci ölüm nedenidir (18). Pulmoner tutulum olan hastaların %20-30'u, eklem bulgularından önce ilk belirti olarak pulmoner komplikasyonla başvurmuşlardır (19). İlk başvuruda pulmoner tutulum olmayan hastalarda pulmoner belirtiler tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde ortaya çıkar (20). RA hastalarının immünosupresif ilaçlara bağlı solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılığı nedeniyle mortalite artmaktadır (14).

2.1.4.2.3 Gastrointestinal Tutulum

En sık görülen gastrointestinal morbidite, RA hastalarının %18-50'sinde yüksek karaciğer fonksiyon testleri ile saptanan karaciğer fonksiyon bozukluğudur (21). Diğer belirtiler intrahepatik kanama, hepatosplenomegali, siroz ve nekrotik pankreatittir (22). Hepatik komplikasyonlar sıklıkla ilaçlar tarafından indüklenir ve yağ infiltrasyonu veya lenfositik infiltrasyonlu spesifik olmayan reaktif hepatit ile ilişkilidir (23).

2.1.4.2.4 Nörolojik Tutulum

RA hem merkezi hem de periferik sinir sistemini etkileyebilir. Nörolojik klinik belirtiler fark edilmeden kalabilir veya artritik ağrı ve disfonksiyon etiyolojisi olarak değerlendirilip RA tanısının gecikmesine neden olabilmektedir (24). Santral sinir sisteminin tutulumu en sık atlantoaksiyel subluksasyon sonrası servikal miyelopatiye bağlıdır. Atlantoaksiyel tutulum RA olgularının %43-86'sında görülür (25).

RA, anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları gibi duygudurum bozuklukları ile ilişkilendirilebilir. RA'lı hastalarda depresyon prevalansı %13-20'dir. Anksiyete hastaların %21-70'inde mevcuttur (26). Duygudurum bozukluklarının gelişiminde fonksiyonel yetersizlik, ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesinin azalması önemli rol oynamaktadır (27).

2.1.4.2.5 Renal Tutulum

Günümüzde yapılan çalışmalarda renal hastalıkların en sık nedenleri ilaç yan etkisi ve sonrasında amiloidozdur. İlaça bağlı nefropati, esas olarak non-steroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) ve metotreksat gibi hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (Disease Modifying AntiRheumatic Drugs-DMARDs) kullanımı ile ilgilidir. Daha yakın zamanlarda biyolojik terapi ile ilişkilendirilmiştir (14).

2.1.4.2.6 Kanser Gelişimiyle İlişkisi

Çalışmalar, RA olgularının genel popülasyona kıyasla orta düzeyde daha yüksek bir genel malignite insidansına sahip olduğunu desteklemektedir. Yakın tarihli bir metaanaliz, RA ile bazı maligniteler arasındaki ilişkiyi yeniden doğrulayarak, RA'lı hastalarda Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfoma ve akciğer kanseri riskinin arttığı, ancak kolorektal ve meme kanseri insidansının azaldığı sonucuna varmıştır (14).

2.1.5 LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar değerlendirilmesinde inflamasyon sürecine bağlı olarak yükselmiş Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) veya yükselmiş C-Reaktif Protein (CRP) görülebilir. Amerika ve Finlandiya'da yeni RA tanısı almış 2500 hastayı içeren bir gözlemsel çalışmada, hastaların %44'ünde ESH 28 mm/saatten daha düşük ve %48'inde CRP seviyeleri normal olarak bulunmuştur (28).

Aynı zamanda bu hastalarda yüksek titrelerde RF ve Anti CCP görülebilir. Ancak bu laboratuvar bulguları RA için spesifik değildir. Sokka ve arkadaşları tarafından 2014'te yapılan çalışmaya katılan RA hastalarının %30'unda bu parametreler normal görülmüştür (28). RA'nın erken semptomlarına sahip hastaların araştırıldığı toplam 151 çalışmayı içeren bir derlemede 2. jenerasyon anti-CCP antikorları ve RF titreleri benzer sensitivitede bulunmuştur (%67 ve %70), fakat 2. jenerasyon anti-CCP antikorları daha yüksek spesifiteye (%96 ve %86) sahiptir (29). Hem anti-CCP antikorlarının hem de RF'nin nispeten düşük duyarlılığı nedeniyle RF ve anti-CCP'nin negatif sonuçları RA'yı dışlamamaktadır.

2.1.6 RADYOLOJİK BULGULAR

Görüntüleme bulguları ise RA tanısı için tek başına anlamlı değildir. Genellikle radyolojik görüntülemeler normal olabilmektedir. Deformite gelişmesi halinde radyolojik olarak değişiklikler görülebilir. Ultrasonografi ve manyetik

rezonans görüntüleme, eklem hasarı gelişmeden önce yumuşak doku iltihabı ve sinoviti saptamak için düz radyograflardan daha duyarlıdır, ancak bu testler daha az özgündür (30). Erken dönem hastalıkta etkilenen eklemlerde yumuşak doku şişliği ve ılımlı jukstaartiküler osteopeni ile karakterizedir. Küçük kemiklerde erozyonlar görülebilmektedir. EULAR tarafından RA hastalarında başlangıç ve takip ziyaretleri için önerilen standart değerlendirme, el ve ayakların geleneksel radyografisi dışında görüntüleme değerlendirmesini içermemektedir. Aslında, özgüllüğü artırmak, yanlış pozitifliği azaltmak ve ultrasonografin bulgularının uzun vadeli etkisi hakkında bilgi sağlamak için hala daha fazla kanıt gereklidir. Bu nedenle ultrasonografi, erken artrit tedavisi için EULAR tarafından önerilen standart prosedürlere hala dahil edilmemiştir. Özellikle ulnar styloid, 1-3. metakarpofalangeal eklemler ve 2.-3. proksimal interfalangeal eklemler değişikliklerin en sık görüldüğü alanlardır (31).

2.1.7 TANI

RA'nın erken ve doğru teşhisi, artrit ve diğer otoimmün hastalıklar ile ayırıcı tanısı, doğru tedaviyi zamanında başlamak ve uzun vadeli komplikasyonları önlemek için oldukça önemlidir. Öncelikli olarak anamnez ile belirti ve semptomların sorgulanması, prognostik laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları ve morbidite nedeni olabilecek uzun dönem komplikasyonların belirlenmesi ile tanı koyulmaktadır.

Erken hastalık ve eklem harabiyeti olmadan RA tanısı konulabilmesi amacıyla Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology (ACR)) ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir. ACR/EULAR Romatoid Artrit sınıflandırma kriterleri dahil olan eklemlerin sayısı ile tipi ve semptomların süresi gibi bir dizi değişkeni değerlendirir (Bkz. Tablo 1) (32).

2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterlerinden 6 puan ve üzeri alan hastalar RA olarak sınıflandırılabilir. Kriterlerin uygulanması için 2 koşul

gereklidir. Birincisi, en az bir eklemden uzman tarafından değerlendirilmiş aktif sinovit olmasıdır. İkincisi ise başka bir hastalığa/sebebe bağlanamayan bilinen sinovit tanısının olmasıdır. Bu kriterlerde eklem tutulumu, seroloji, akut faz reaktanları (AFR) ve semptom süresi değerlendirilir. Büyük eklem kategorisi ayak bilekleri, kalçalar, dirsekler, omuzlar ve dizleri içerirken; küçük eklemler kategorisi proksimal interfalangeal eklemler, el bilekleri, metakarpofalangeal ve ikinci ila beşinci metatarsofalangeal eklemlerden oluşur (33) .

Tablo 1 2010 ACR/EULAR RA SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ (32)

2010 ACR/EULAR RA SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ	
KATEGORİLER	PUAN
Araştırılması gereken durumlar; 1. En az bir eklemden aktif klinik sinovit 2. Başka bir hastalıkla açıklanamamış sinovit	
RA Sınıflandırma Kriterleri (A-D kategorileri değerlendirilir.) ≥ 6 puan Kesin RA (başka bir tanı yoksa)	
A) Eklem Tutulumu - 1 büyük eklem tutulumu - 2-10 büyük eklem tutulumu - 1-3 küçük eklem tutulumu (±büyük eklem tutulumu) - ≥ 2-4 küçük eklem tutulumu (±büyük eklem tutulumu) - > 10 eklem tutulumu (en az biri küçük eklem tutulumu)	0 1 2 3 5
B) Seroloji (Sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekli) - Negatif RF ve Negatif ACPA - Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA - Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	0 2 3
C) Akut faz reaktanları (Sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekli) - Normal CRP ve normal ESH - Yüksek CRP veya yüksek ESH	0 1
D) Semptom Süresi - < 6 hafta - ≥ 6 hafta	0 1
Kısaltmalar RA: Romatoid Artrit, RF: Romatoid Faktör, ACPA: Anti-Citrulinated protein antibody, CRP: C-reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı	

2.1.8 HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Son yıllarda RA tedavisinde yaşanan gelişmeler, uzmanlaşmış ve onaylanmış ölçütlere daha fazla ihtiyaç duyulmasına ve bunlara odaklanmaya yol açmıştır. RA'nın prezentasyon ve klinik seyri, bireyler arasında ve zaman içinde oldukça değişken olduğu için, optimal sonuçlar düşünülürken hastaya özgü şikâyet ve semptomlar ile klinik önlemler arasında bir dengenin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hastalığın seyrindeki çeşitliliğin bir sonucu olarak, son yıllarda hastalık aktivitesini, remisyonun varlığını, tedaviye yanıtı, eklemlerdeki yapısal hasarın ilerlemesini ve fonksiyonel durumu değerlendirmek için çok sayıda ölçüt kullanılmıştır. Bu değerlendirmeler, klinik deneyler bağlamında yeni tedavi müdahalelerinin terapötik yararının sağlam ve anlamlı bir şekilde yorumlanmasına izin vermek için geliştirilmiştir (34).

2.1.8.1 Hastalık Aktivite Skoru-28 (Disease Activity Score 28-DAS28)

44 eklem ile hesaplanan DAS'tan modifiye edilmiştir. DAS-28'de adından da anlaşılacağı üzere 28 eklem değerlendirilmektedir. Bu eklemler proksimal interfalangeal eklemler (10 tane), metakarpofalangeal eklemler (10 tane), el bilekleri, dirsekler, omuzlar ve diz eklemlerinden oluşmaktadır. Hassas ve şiş eklem sayıları skorlanmaktadır. Eklem değerlendirmesine ek olarak hasta tarafından skorlanan Genel Sağlık değerlendirmesi (Global Vizüel Ağrı Skalası (VAS)) ve ESH veya CRP değerlendirilirken formül üzerinden DAS28 skoru elde edilir (35). Hesaplama ise aşağıdaki formül ile yapılır:

$$\text{DAS28-ESH} = (0,56 * \sqrt{(\text{Hassas Eklem Sayısı})} + 0,28 * \sqrt{(\text{Şiş eklem sayısı})} + 0,7 * \ln(\text{ESH}) + 0,014 * (\text{global VAS}))$$

2.1.8.2 Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (The Simplified Disease Activity Index- SDAI)

Hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hasta genel sağlık değerlendirmesi, klinisyen genel sağlık değerlendirmesi ve CRP (mg/dL) olmak üzere beş farklı parametrenin değerlendirilmesiyle hesaplanır. DAS28’de olduğu gibi aynı 28 eklem değerlendirilir (Ek-1). Hasta değerlendirme ve Doktor değerlendirme 10’ar puan, hassas ve şiş eklemlerden 28’er puan ve CRP değeri mg/dl cinsinden eklenerek toplam 86 puan üzerinden değerlendirilir. SDAI değeri $\leq 3,3$ olanlar remisyon, 3,3-11 arası olanlar düşük aktiviteli, 11-26 arası olanlar orta aktiviteli ve 26’dan yüksek alanlar yüksek aktiviteli hastalık olarak değerlendirilir (36).

2.1.8.3 Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi

Fiziksel durumun korunması, RA hastalarında uzun dönem sonuçlarında en önemli konulardan biridir. Ayrıca, korunmuş fiziksel işlevin (ve gecikmiş yapısal hasarın) gösterilmesi, bir ilacın hastalık kontrol kapasitesine sahip olduğunun kanıtlanması için bir ön koşuldur. Bununla birlikte, RA’nın fiziksel fonksiyon üzerindeki etkisinin ne boyutlara ulaşabileceği tedavisiz kalmış veya uygun tedavi alamayan hastalarda görülmektedir. Önemli basamaklardan biri fiziksel fonksiyonun nasıl ölçüleceğidir. Daha eski literatürde fonksiyonellik derecesi kullanılmıştır, fakat hastalar arasındaki farklılıkları değerlendirmedeki duyarlılığı oldukça düşüktür. Sağlık Değerlendirme Anketinin (HAQ) geliştirilmesi ileriye doğru atılmış önemli bir adım olmuştur. HAQ, bireysel hastalarda küçük ama anlamlı işlev değişikliklerini saptayabilmekte ve klinik deneylerde tedavi grupları arasındaki farklılıkları yakalayabilmektedir (37).

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ilk olarak 1978 yılında James F. Fries, MD ve Stanford Üniversitesi’ndeki meslektaşları tarafından geliştirilmiştir (38). İlk olarak kişisel bildirimle dayalı fonksiyonel durum ölçümlerinden biri olmuş ve artrit dahil olmak üzere birçok hastalık alanında baskın araç haline gelmiştir. Tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır ve romatoid artrit ve diğer

bazı hastalıklarda klinik deneyler için zorunlu bir sonuç ölçütü haline gelmiştir (39).

HAQ ölçütünde, 20 soru sorularak giyinme, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işleri kapsayan toplam 8 kategori değerlendirilmektedir. Toplam alınan skorun ortalaması alınarak 0 ve 3 arasında bir puan elde edilir. Yüksek puan düşük sağlık durumunu göstermektedir (Ek-2) (40).

2.1.9 TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek, ekstraartiküler tutulum riskini azaltmak ve yeni aktif moleküllerin güvenlik ve etkinlik profilini belirlemek için günümüze kadar birçok farklı tedavi stratejileri kullanılmıştır. ACR tarafından belirlenen ilke, remisyona ulaşmak için iyi bir tedavi veya alternatif olarak azaltılmış hastalık aktivitesi seçimine atıfta bulunan “Hedefe göre tedavi” ilkesidir. Terapötik müdahale agresif ve hızlı olmalıdır, çünkü zaten var olan erozyonlar geri döndürülemez (32). Tedavi yaklaşımları, doğru bir tanı sonrasında hızlı bir sonuç elde etmek için farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavileri içerir. ACR tarafından 2021’de yayınlanan RA Tedavi Kriterleri Kılavuzu’nda RA’nın farmakolojik yönetimi güncellenerek yedi güçlü tavsiye ve 37 şartlı tavsiye sağlanmıştır (41).

2.1.9.1 Farmakolojik Olmayan Tedavi Yaklaşımları

Risk faktörlerinin belirlenmesi RA’yı önlemek için önemli bir basamak sağlar. Hastalığı önlemeye odaklanmak, RA’nın genel yönetiminin önemli bir parçası olabilir. Dört önleme düzeyi (birincil, ikincil, üçüncül, klinik) gösterilmiştir. Birincil önleme, patolojik süreçlerin başlamasını önlemeyi amaçlar, ikincil önleme, onları tespit etmek ve azaltmak için risk faktörlerini yönetir ve üçüncül önleme, hasar sınırlayıcı mekanizmalarla ilgilenir. Klinik olarak önleme, komplikasyonları azaltmayı ve nüksleri durdurmayı içerir. RA geliştirme riski altındaki kişilerin tarama stratejileri, daha düşük insidans ve prevalans oranları ile

sonuçlanabilir. RA hastalarının kan akrabaları, ikizleri ve seropozitif bireyler risk kategorisinde oldukları için yakından izlenmelidir (12).

Farmakolojik olmayan yaklaşımların amacı anksiyete ve depresyonu azaltmak, ağrıyı azaltmak ve mobilitiyi arttırmaktır. RA hastalarında anksiyete, depresyon ve ağrı, hastalık aktivitesi ve zayıf fonksiyonel durum ile ilişkilidir. Fonksiyonel durumun güçlendirilmesi için dinlenme, mesleki terapi, fiziksel egzersiz ve cerrahi faydalı olabilir. RA ile ilişkili yorgunluk hastaları için fiziksel aktivite ve psikolojik müdahalelerin rolünü değerlendiren çoğu çalışmada etkinlikleri dinlenme ile ilişkilendirilmiştir. Dinlenme ile iltihaplı dokular üzerindeki stres azaltılabilir ve hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir (12).

2.1.9.2 Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları

RA için bir tedavi bulmaya yönelik farmakolojik yaklaşımlarda önemli ilerlemeler yaşanmaktadır. Yeni terapötik seçenekler semptomları azaltmayı, ilerlemeyi yavaşlatmayı ve komplikasyonları önlemeyi amaçlamaktadır. ACR ve EULAR tavsiyelerine uygun mevcut tedavi seçenekleri RA'yı iki perspektiften yönetir: semptomatik tedavi (NSAİİ ve glukokortikoidler (GK)) ve hastalığı modifiye edici ajanlar (DMARD) (12).

2.1.9.2.1 Semptomatik Tedavi

2.1.9.2.1.1 Non Steroid Antiinflatuar İlaçlar

Naproksen, ibuprofen gibi NSAİ ilaçlar, akut dönemde inflamasyonu azaltarak ağrıyı kesmek için kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar etkilerini siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederek gösterirler. Aynı zamanda prostaglandinleri inhibe ettikleri için gastrointestinal ülserasyon, kanama, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, döküntü, sersemlik, konfüzyon, nöbet gibi ciddi yan etkilere yol açabilmektedirler (12). NSAİİ'lerin RA'daki etkinliği, GK tedavisi görmeyen hastaların dahil edildiği plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (42).

2.1.9.2.1.2 Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, fosfolipidlerin salınımını engelleyerek ve eozinofillerin aktivasyonunu azaltarak inflamasyonu azaltırlar. NSAİİ'lere göre daha potent etkilerinin olmasının yanı sıra daha fazla yan etkiye sahiptirler. Bu sebeple daha çok RA'nın aktif olduğu dönemlerde kısa süreli ve düşük doz olmak üzere tercih edilmektedirler. Ayrıca intraartiküler enjeksiyon ile lokal semptom giderici olarak kullanılabilirler. Yan etkileri arasında osteoporoz, kilo alma, diyabet ve immunsupresyon sayılabilir. Osteoporozun önlenmesi amacıyla hastalara D vitamini ve kalsiyum takviyesi verilmektedir (43, 44).

2.1.9.2.2 Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar

İkinci basamak tedavinin genel amacı, eklem yıkımı ve deformitesinin ilerlemesini yavaşlatarak veya durdurarak remisyona katkıda bulunmaktır. İlaçların yavaş etkili olduğu düşünülür, çünkü etkili olmaları haftalardan aylara kadar sürer. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD), RA ile ilişkili olabilecek lenfoma geliştirme riskini de azaltabilir (45).

2.1.9.2.2.1 Metotreksat

Metotreksat (MTX), RA tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardan birisidir. MTX, dihidrofolik asit'in (FH2) folinik aside (FH4) çevrilmesinde görevli enzime kompetitif olarak bağlanmasını inhibe eden bir folik asit analogudur. Folinik asit sentezinin inhibe olmasıyla pürin ve pirimidin metabolizması bozulur. Böylece amino asit ve poliaminlerin sentezi engellenir. MTX immunsupresif etkili olduğu için kullanımı esnasında düzenli olarak laboratuvar monitörizasyonu gerekmektedir. Yan etki olarak karaciğer enzimlerinde yükselme, siroz ve kemik iliği depresyonu görülebilmektedir. Yan etkilerin azaltılması amacıyla MTX kullanımı esnasında hastalara folik asit desteği sağlanmaktadır (45). Diğer DMARD'lara göre daha az yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir (46).

2.1.9.2.2.2 Hidroksiklorokin

Uzun dönem RA tedavisinde kullanılabilen antimalaryal bir ilaçtır. Monosit kökenli proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu azaltır. Yan etkileri arasında bulantı-kusma gibi gastrointestinal yakınmalar, hidroksiklorokin-induced miyopati, kardiyopati gibi kardiyotoksik etkiler sayılabilir.

Ayrıca görme siklusundaki en önemli basamak olan retinal pigment epitelyumundaki fotoreseptörlerin lizozomal sindirimini engelleyerek retinopati yapabilmektedir (47). Bu yüzden kullanılan hastalarda düzenli olarak göz hastalıkları uzmanına konsültasyon önerilmektedir.

2.1.9.2.2.3 Sülfasalazin

Sülfasalazin, tipik olarak irritabl bağırsak hastalığının tedavisinde kullanılan bir DMARD'dır. Antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte RA tedavisinde kullanılabilir. RA tedavisinde bu ilacın etki mekanizması belirlenmemiştir. Uygulamadan sonra ilacın indirgenmiş bir formu olan sülfapiridin, interlekin (IL)-8 ve monosit kemoatraktan protein salgılarını azaltabileceği düşünülmektedir. Bu ilacın gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi semptomlarının yanı sıra döküntü yan etkileri vardır. Genellikle hastalar arasında iyi tolere edilir, ancak sülfä ve salisilat bileşikleri içerdiğinden sülfä alerjisi olan hastalarda kaçınılmalıdır (45).

2.1.9.2.2.4 Leflunomid

Leflunomid, ribonükleotid üridin monofosfat pirimidin sentezini inhibe eden malononitrilamide dönüştürülen oral bir ilaçtır. Semptomları hafifletir ve RA'nın ilerlemesini geciktirir. MTX ile kombinasyon halinde kullanılması tavsiye edilir, ancak hastalar MTX'e yanıt vermezse monoterapi olarak kullanılabilir. Yan etkiler hipertansiyon, gastrointestinal problemler, karaciğer hasarı, lökopeni, interstisyel akciğer hastalığı, nöropati, döküntü ve kemik iliğı hasarını içerir (48).

2.1.9.2.2.5 Tümör Nekrozis Faktör (TNF) İnhibitörleri

TNF inhibitörleri arasında etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab ve golimumab bulunur. ACR, sentetik bir DMARD (metotreksat vb.) denenmeden TNF inhibitörlerinin kullanılmasını önermez (49). Ancak çalışmalar, metotreksat tedavisi başarısız olan hastalarda TNF inhibitörlerinin eklenmesinin, sentetik DMARD eklemekten daha iyi olduğunu göstermiştir (50). Bu ajanlara karşı, zaman içinde etkinliklerini azaltabilecek antikorların üretilmesi konusunda bazı endişeler vardır; ancak metotreksatın bu ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmasının bu komplikasyonu azalttığı gösterilmiştir (51). Akut enfeksiyon, ilerlemiş kalp yetmezliği ve yakın zamandaki maligniteler bu ajanları kullanmak için bir kontrendikasyondur (49).

2.1.9.2.2.6 Rituksimab

Rituksimab, kontrol altına alınamayan RA'sı olan ve TNF tedavisi ile düzelmeyen hastalarda RA tedavisine eklenebilen TNF olmayan biyolojik bir DMARD'dır. Rituksimab, CD20+ B hücrelerini baskılar ve rituksimab alan hastalarda aşılarla karşı bağışıklık yanıtını azaltır. Altta yatan lenfoproliferatif bozuklukları olan hastalarda tercih edilen bir ajandır (52).

2.1.9.2.2.7 Abatasept

Abatasept, CD80 ve CD86'ya bağlanarak T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Aylık intravenöz infüzyon veya haftalık subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. Metotreksat ve TNF inhibitörü tedavisine yetersiz yanıt gösteren kontrolsüz RA'lı hastalar, 6 aydan 5 yıla kadar kanıtlanmış etkinliği olan abatasept tedavisinden fayda görürler (53).

2.1.9.2.2.8 İnterlökin 6 İnhibitörleri

Bir IL-6 reseptör inhibitörü olan Tocilizumab, TNF inhibitörü tedavisine yetersiz yanıt veren orta-şiddetli aktif RA için endikedir. Bu hastalarda tocilizumab kullanımı ile klinik olarak anlamlı iyileşme gelişir (54). Sarilumab,

TNF inhibitörü tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan RA'lı hastalarda klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilen bu kategorideki başka bir ajandır (55).

2.1.9.2.2.9 Janus kinaz (JAK) İnhibitörleri

JAK, hematopoez ve immün hücre fonksiyonu için hücre içi sinyal iletimine katılan bir grup tirozin kinazdır. JAK inhibitörleri, tofacitinib gibi, sitokinlerin üretimini azaltır ve RA tedavisi için ikinci basamak ajanlar olarak onaylanmıştır (56).

2.1.9.2.2.10 İnterlökin-1 İnhibitörleri

Anakinra, interlökin-1ra'nın non-glikozile edilmemiş rekombinant bir formudur. Anakinra, interlökin-1 tip I reseptörüne (IL-1RI) kompetitif bir şekilde bağlanarak IL-1'in aktivitesini inhibe eder. RA'lı hastaların tedavisinde anakinra kullanımının araştırıldığı çalışmalar yapılmış olup, daha çok anakinra'nın monoterapi olarak ve en sık kullanılan DMARD olan metotreksat ile kombinasyon halinde kullanımını değerlendirilmiştir. Genel olarak, bu araştırmaların sonuçları, RA'lı hastalarda anakinra kullanımının, çok uygun bir tolere edilebilirlik profili ile hastalık aktivitesinin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir. En yaygın advers olaylar, genellikle lokalize eritem olarak ortaya çıkan enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır ve bunlar genellikle hafif ve geçicidir. Anakinra'nın RA tedavisindeki rolünü tanımlamak için daha fazla klinik deneyim gerekmesine rağmen, bu ajanla ilişkili sistemik advers olayların göreceli olarak daha az görülmesi umut vericidir. Anakinra'nın kanıtlanmış etkinliği ile birlikte bu güvenlik profili, ilacın RA'lı hastaların tedavisinde önemli bir rol oynama potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (57).

2.1.10 ROMATOİD ARTRİT VE KIRILGANLIK

Yaşlı nüfusun artması ve yaşam süresinin uzaması, daha sonrasında günlük yaşam aktivitelerinde zayıflık ve fonksiyonel yetersizlik ile sonuçlanabilecek immobilité ve bir başkasının bakımına muhtaç olma gibi birçok sosyal sorunlara neden olmaktadır. Kırılğanlık, yaşlı erişkinlerde fiziksel ve bilişsel işlevlerin eksojen ve endojen stres faktörlerine direnci düşürecek seviyede bozulması olarak tanımlanır. Kırılğanlığın kapsamı, yalnızca komorbidite ve sakatlık gibi fiziksel sorunları değil, aynı zamanda zihinsel ve sosyal sorunları da içerir. Sağlıklı bir yaşamda, engelli olma durumu beklenmez. Sağlıklı bir yaşam için, yaşlanmakta olan yetişkinlerin kırılğanlıktan korunması, kırılğanlık ve sakatlık durumu bulunması halinde sağlıklı duruma dönmesi önemlidir (58). Kırılğanlık ve sarkopeni kişilerde düşme, kırık ve immobilité ile ilgili faktörler olarak bildirilmektedir. Bir çalışmaya göre sırasıyla yaşlı insanlardaki kırılğanlık (frailty) ve kırılğanlığa yatkınlık (pre-frailty) prevalansı %7,4 ve %48,1 olarak bildirilmektedir (59). Bununla birlikte, romatoid artritli hastalarda kırılğanlık prevalansı hakkında az sayıda veri bulunmaktadır. Salaffi ve arkadaşlarının RA tanılı ile yaptığı bir çalışmada kırılğanlık prevalansı %16,6 olarak, 65 yaş ve üzeri popülasyonda ise %36,4 olarak gösterilmiştir (60).

Kırılğanlık, kırılğan olmayan sağlıklı durum ile engellilik arasında bir evre olarak tanımlanabilmektedir. Bu nedenle, RA hastalık aktivitesinin iyileştirilmesi, kırılğanlığın önlenmesine ve sağlıklı evreye dönüşü sağlayabilir. Tedavide geç kalınan veya tedavinin ertelendiği yüksek aktiviteli hastalarda eklem hasarının ve kırılğanlık gelişiminin önlenmesi zorlaşabilir. Hastalık aktivitesinin kontrolü, RA'lı hastalarda sadece hastalığın ilerlemesini değil, aynı zamanda kırılğanlığı da önleyebilir (58).

Günümüzde, çok sayıda kırılğanlık ölçümü mevcuttur. Klinik ve/veya araştırma uygulaması için hangi kırılğanlık ölçümünün en uygun olduğunun belirlenmesi şu anda hararetili bir tartışma konusudur. Ayrıca, çok sayıda inceleme,

araştırma ve/veya klinik uygulamada standart bir kırılganlık ölçümüne olan ihtiyaç vurgulanmıştır (61).

2.1.10.1 Edmonton Kırılganlık Ölçeği

Edmonton Kırılganlık Ölçeği (Ek-3), 2006 yılında Rolfson ve ark. tarafından Kanada'nın Edmonton kentindeki Alberta Üniversitesi'nde geliştirilmiştir (62). Bilişsel durum, genel sağlık durumu, hastanın kendisinin bildirdiği sağlık durumu, fonksiyonel bağımsızlık, sosyal destek, polifarmasi açısından ilaç kullanımı, duygu durum, kontinans ve fonksiyonel performans olmak üzere dokuz bileşen değerlendirilir ve 17 üzerinden puanlanır (61). 0-5 puan alanlar kırılğan değil, 6-7 görünüşte incinebilir, 8-9 hafif kırılğan, 10-11 puan orta kırılğan ve 12-17 puan arası alanlar şiddetli kırılğan olarak sınıflandırılır. 2018 yılında Aygör ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışmada toplanan istatistiksel verilere göre, EKÖ'nün Türk nüfusu için geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğu sonucuna varılmıştır (63).

2.1.11 ROMATOİD ARTRİT VE BESLENME

Beslenme durumu, fizyolojik aktivitelere devam etmek, kayıpları telafi etmek ve rezervleri korumak için gerekli diyet arzı ve beslenme gereksinimleri arasındaki dengenin sonucudur. Beslenme durumu, genel popülasyonu veya hastalık durumlarını içeren çalışmalarda gösterildiği gibi sağlığın iyi bir göstergesidir. Beslenme durumunun değerlendirilmesi sağlık profesyonelleri için ucuz, etkili ve ulaşılabilir (64). Hastalıkla ilişkili malnütrisyon, sağlık hizmetlerinde önemli ölçüde ve artan bir ilgi gören, yaşamı tehdit eden ciddi bir durumdur. Yetersiz beslenmenin hastaların enfeksiyonlara karşı direncini ve yaşam kalitesini azalttığı ve morbidite, hastaneye yatış ve hatta mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle iştahı, besin emilimini ve sindirimi etkilediğinden hastalar yetersiz beslenmeye yatkındır. Eklem ağrısı ve yorgunluk nedeniyle hastalar yiyecek alışverişi ve

hazırlamada zorluklar yaşayabilir. Ek olarak, artan inflamasyon seviyesi beslenme ihtiyaçlarını artırabilir (65).

Beslenme durumu genellikle klinik ortamda vücut kitle indeksi (VKİ; kg/m^2) ile değerlendirilir. Bununla birlikte, romatizmal hastalarda sitokin kaynaklı hipermetabolizma ve azalmış aktivite seviyeleri nedeniyle azalmış yağsız kütle (FFM) ve artan yağ kütlesi (FM) bildirilmiştir (66). Romatoid kaşeksi, bu fenomeni tanımlamak için kullanılan bir terimdir.

2.1.11.1 Mini Nutritional Assessment (MNA®)

Mini Nutritional Assessment (Ek-4), yaşlı hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi için basit ve noninvaziv bir klinik ölçektir. MNA, öğün miktarlarında değişiklik ve kilo kaybının da dahil olduğu diyet ile ilgili 18 soruluk bir değerlendirmedir. Yaşam tarzı, yiyecek ve sıvı alımı, beslenme durumunun kendi kendine değerlendirilmesi ve antropometrik ölçümleri içermektedir. Maksimum MNA tarama puanı 14'tür. Maksimum MNA değerlendirme puanı 16'dır. Bu nedenle maksimum MNA puanı 30'dur. MNA skoru < 17 olanlarda malnütrisyon var olarak, 17-23,5 olanlar malnütrisyon riski altında ve $\geq 23,5$ olanlar malnütrisyon yok olarak değerlendirilir (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Türü

Tek merkezli prospektif kesitsel çalışma olarak planlanmıştır.

3.2. Katılımcı Seçimi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji, İç Hastalıkları ve Geriatri kliniklerine 01.12.2021- 30.05.2022 tarihleri arasında başvuran 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma kriterlerine göre tanı almış 60 yaş ve üzeri 70 RA tanılı gönüllü ve çalışma kriterlerine uyan 70 RA tanısı olmayan aynı yaş grubu kontrol gönüllü olmak üzere toplam 140 hasta dahil edildi.

3.2.1 Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma kriterlerine göre RA tanılı gönüllü grup için;

- Çalışmaya katılmayı kabul etmek
- 60 yaş ve üzeri olmak
- 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerini sağlıyor olmak ve başka romatolojik hastalık tanısı olmamak
- Görme problemi olmamak ve Türkçe okur-yazar olmak
- 1 yıl içerisinde eklem cerrahisi geçirmemiş olmak
- Kalp yetmezliği, kontrolsüz DM, son dönem böbrek yetmezliği tanıları olmamak

RA tanısı olmayan kontrol grubu için;

- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

- 60 yaş üzeri olmak
- Görme problemi olmamak ve Türkçe okur-yazar olmak
- 1 yıl içerisinde eklem cerrahisi geçirmemiş olmak
- Kalp yetmezliği, kontrolsüz DM, son dönem böbrek yetmezliği ve başka bir romatizmal hastalık tanısı olmamak

3.2.2 Araştırmadan Dışlama Kriterleri

RA tanılı hasta grubu için;

- Çalışmayı katılmayı reddetmek
- 60 yaştan küçük olmak
- 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerini sağlayamamak
- Görme problemi olmak ya da Türkçe okur-yazarlığı olmamak
- 1 yıl içerisinde eklem cerrahisi geçirmiş olmak
- Başka romatizmal hastalık tanısı olmak
- Kalp yetmezliği, kontrolsüz DM, son dönem böbrek yetmezliği tanıları olmak

RA tanısı olmayan kontrol grubu için;

- Çalışmayı katılmayı reddetmek
- 60 yaştan küçük olmak
- Görme problemi olmak ya da Türkçe okur-yazarlığı olmamak
- 1 yıl içerisinde eklem cerrahisi geçirmiş olmak
- Başka romatizmal hastalık tanısı olmak
- Kalp yetmezliği, kontrolsüz DM, son dönem böbrek yetmezliği tanıları olmak

3.3 Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

01.12.2021 ve 31.05.2022 tarihleri arasında hastanemiz Romatoloji Kliniği'ne başvuran 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri'ne göre Romatoloji uzmanları tarafından önceden tanı almış veya ziyaret esnasında yeni tanı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yapılacak çalışma anlatıldıktan sonra gönüllü olmak isteyen hastalardan onam alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar Romatoloji uzmanı değerlendirmesi sonrası çalışma için tek bir hekim tarafından değerlendirildi. Sosyodemografik özellikleri ve tıbbi öyküleri kaydedildi. Hastaların boy ölçümleri yapılarak TANITA® TBF- 300 ile vücut kitle indeksleri ve vücut kompozisyonları belirlendi. Ziyaret esnasında rutin olarak yapılan geniş romatolojik muayene ve hastanın kendi değerlendirilmeleri kaydedildi. Kırılganlık Edmonton Kırılganlık Ölçeği'yle, fonksiyonel durum HAQ ile ve nutrisyonel durum MNA ile değerlendirildi. Ziyaret esnasında rutin olarak görülen ESH, CRP, biyokimya paneli, hemogram, kolesterol değerleri kaydedildi. Hastalık aktivitesi ise SDAI ve DAS28- ESH ile hesaplandı.

RA tanısı olmayan gönüllü hastalar, İç Hastalıkları ve Geriatri polikliniklerine herhangi bir sebeple başvurmuş, dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan hastalar arasından seçilerek, gönüllü olan hastalardan onam alınması sonrası çalışmaya dahil edildi. Sosyodemografik özellikler, tıbbi öyküleri kaydedildi. Boy ve kilo, TANITA ölçümleri kaydedildi. RA tanısı olmayan katılımcılar da aynı koşullarda EKÖ, HAQ ve MNA ölçütleri ile aynı hekim tarafından değerlendirildi. RA tanılarının olmaması sebebiyle hastalık aktiviteleri hesaplanmadı.

3.4 İstatiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-

Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kantitatif verilerin normal dağılım göstermediği saptandı. Kantitatif veriler normal dağılım göstermediği için ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. İki grup karşılaştırılırken kantitatif veriler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare veya Fisher's exact testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman testi kullanıldı. Kırılgnalık için risk faktörleri olabilecek değişkenlerle önce univariate lojistik regresyon analizi yapıldı. Univariate lojistik regresyon analizinde $p < 0,05$ olan ve birbiri ile korelasyon göstermeyen değişkenler multivariate lojistik regresyon analizine konarak modelleme yapıldı. Bu analizler sonucunda hesaplanan odds oranları (OR) %95 güven aralıkları kullanılarak tanımlandı. Modellemenin uyum iyiliğini (goodness of fit) değerlendirmek için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 24.11.2021 tarihli ve E-93471371-514.01.99 sayılı etik kurul onayı (Ek-5) ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 16.06.2022 tarihli ve E-86241737-100-138677 sayılı etik kurul onayı (Ek-6) alınmıştır.

3.6 Etik Öngörü

Çalışmamız Helsinki deklarasyonu ve iyi klinik uygulamaları ile uygun olarak yürütüldü.

4. BULGULAR

Aralık 2021 ve Mayıs 2022 tarihleri arasında SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran 70 RA tanılı hasta (%68,6'sı kadın) ve 70 RA tanısı olmayan bireyler (%63'ü kadın) olmak üzere çalışmaya toplam 140 katılımcı alındı. Hastaların sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2.'de özetlendi. RA tanılı hastaların 48'i (%68,6) kadın, 22'si (%31,4) erkek, kontrol grubunun 44'ü kadın (%63), 26'sı (%37) erkek olarak saptandı. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı ($p=0,476$). RA tanılı hastaların yaş ortancası 66,3, kontrol grubunun yaş ortancası 67,3 olarak tespit edildi ve aynı şekilde yaş açısından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,726$). İki grup arasında VKİ açısından da fark saptanmamış olup, RA tanılı grupta ortalama 29,2 kg/m², kontrol grubunda ise 30 kg/m² olarak tespit edildi. RA tanılı grup ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından fark bulunmadı ($p=0,245$). RA tanılı grupta 70 hastadan 16'sı sigara kullanırken (%22,9), kontrol grubunda 6 birey (%8,6) sigara kullanmaktaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,020$). Ek hastalıklar açısından bakıldığında iki grup arasında hipertansiyon ve diyabetes mellitus açısından anlamlı fark saptandı. RA tanılı hastaların 27'sinde (%38,6) hipertansiyon, 16'sında (%22,9) diyabetes mellitus, 14'ünde (%20) koroner arter hastalığı eşlik ettiği saptandı. (Bkz. Tablo 2.)

RA tanılı hastaların geriye dönük laboratuvar değerleri tarandı. 70 hastanın 65'inde RF bakıldığı, bu 65 hastanın 50'sinde (%76,9) RF pozitifliği saptanırken, 70 hastanın 66'sında Anti-CCP bakıldığı ve bu hastaların 44'ünde (%72,1) Anti-CCP pozitifliği saptandı. Bu karşılaştırmaya kontrol grubundaki bireyler alınmadı. RA tanılı hasta grubunda 36 hasta (%51,4) steroid, 29 hasta hidroksiklorokin (%41,4), 29 hasta leflunomid (%41,4), 25 hasta metotreksat

(%35,7), 13 hasta sulfasalazin (%18,6) ve 1 hasta tofasitinib (%1,4) kullanmaktaydı.

Tablo 2. RA tanılı grubun ve kontrol grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri

	RA (N=70)	Kontrol (N =70)	p değeri
Cinsiyet, kadın[*]	48 (68,6)	44 (62,9)	0,476*
Yaş, yıl^{''}	66,3 [8]	67,3[9,5]	0,726***
Hastalık süresi, yıl^{''}	9,75 [13]	-	-
Vücut kitle indeksi, kg/m²^{'''}	29,2 [6,5]	30 [5]	0,128***
Eğitim düzeyi[*]			0,429*
<i>Okur-yazar</i>	11 (1,7)	20 (28,6)	
<i>İlkokul</i>	43 (61,4)	34 (48,6)	
<i>Ortaokul</i>	4 (5,7)	4 (5,7)	
<i>Lise</i>	6 (8,6)	7 (10)	
<i>Üniversite</i>	6 (8,6)	5 (7,1)	
Medeni Hal[*]			0,421 *
<i>Evli</i>	52 (74,3)	56 (80)	
<i>Bekar</i>	18 (25,7)	14 (20)	
Alkol[*]	0	3 (4,3)	0,245**
Sigara[*]	16 (22,9)	6 (8,6)	0,020*
Aylık gelir[*]			0,023*
<i>0-3000 TL</i>	47 (67,1)	33 (47,1)	
<i>3000-10000 TL</i>	23 (32,9)	34 (48,6)	
<i>10000 TL üstü</i>	0	3 (4,3)	
Ek hastalıklar[*]			
<i>Hipertansiyon</i>	27 (38,6)	40 (57,1)	0,028*
<i>Diyabetes mellitus</i>	16 (22,9)	45 (64,3)	<0,001*
<i>Koroner arter hastalığı</i>	14 (20)	12 (17,1)	0,664*
<i>Kronik obstrüktif akciğer hastalığı</i>	2 (2,9)	0	0,496**
<i>Kronik böbrek hastalığı</i>	5 (7,1)	7 (10)	0,546*
<i>Hipotiroidi</i>	8 (11,4)	9 (12,9)	0,796
Serolojik Bulgular			
<i>RF pozitifliği[*]</i>	50/65 (76,9)	-	-
<i>RF, IU/ml^{''}</i>	60 [140]	-	-
<i>Anti-CCP pozitifliği[*]</i>	44/66 (72,1)	-	-
<i>Anti-CCP, IU/ml^{''}</i>	72,9 [199]	-	-
Kullanılan İlaçlar[*]			
<i>Steroid</i>	36 (51,4)	-	-
<i>Prednizolon doz, mg/gün^{''}</i>	5 [0]	-	-
<i>Hidroksiklorokin</i>	29 (41,4)	-	-
<i>Leflunamid</i>	29 (41,4)	-	-
<i>Metotreksat</i>	25 (35,7)	-	-
<i>Sulfasalazin</i>	13 (18,6)	-	-
<i>Tofasitinib</i>	1 (1,4)	-	-

^{*} Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.

^{''} Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.

*Ki- kare testi uygulanmıştır.

** Fisher's exact test uygulanmıştır.

*** Mann- Whitney Y testi uygulanmıştır.

RA tanılı ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerine bakıldığında böbrek fonksiyon testleri, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri, lipid paneli arasında anlamlı fark saptanmadı. Albümin ve total protein değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). RA tanılı hastalarda ortanca hemoglobin (Hb) değeri 13,4 mg/dl iken kontrol grubunda 14,1 mg/dl idi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. ($p=0,005$). RA hastalarında ortanca CRP değeri 0,35 mg/dl iken kontrol grubunda 0,22 mg/dl olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Laboratuvar değerleri Tablo 3.'te özetlenmiştir.

Tablo 3. RA hastalarının ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırması

Laboratuvar Parametreleri *	RA N=70	Kontrol N=70	p değeri *
Üre	34 [15]	32 [15]	0,235
Kre	0,76 [0,18]	0,79 [0,27]	0,246
eGFR	86 [15]	84,5 [24]	0,352
ALT	15 [8]	17 [10]	0,070
AST	18 [9]	18 [6]	0,632
Albümin	4,5 [0,45]	4,7 [0,4]	<0,001
Total protein	7,1 [0,65]	7,4 [0,6]	<0,001
HDL	5 [20,5]	54 [18]	0,804
LDL	115 [49]	112 [66]	0,864
Total Kolesterol	201 [55,5]	196 [64,8]	0,886
Trigliserid	131 [76]	152,5 [76]	0,058
TSH	1,75 [1,87]	1,78 [1,34]	0,975
Hb	13,4 [2,3]	14,1 [2,3]	0,005
Wbc	7655 [3208]	7255 [2413]	0,182
Plt	269 [113]	278 [95,5]	0,408
CRP	0,35 [1,04]	0,22 [0,37]	<0,001
ESH	14 [19]	12 [12]	0,217
*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.		*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.	

RA tanılı hastaların hastalık aktiviteleri SDAI ve DAS28-ESH ile hesaplandı. Kontrol grubunun RA tanısı olmadığı için bu ölçütler kullanılmadı. SDAI ortancası 17,7 olarak saptandı. 70 hastanın 8'i (%11,4) SDAI'ye göre yüksek aktiviteli, 45'i (%64,3) orta aktiviteli, 14'ü (%20) düşük hastalık aktiviteli ve 3'ü (%4,3) remisyonda olarak tespit edildi. DAS28- ESH'ya göre ise ortanca 3,6 olarak hesaplandı. 6 hasta (%8,6) çok aktif, 38'i (%54,3) aktif, 8'i (%11,4) düşük hastalık aktiviteli ve 18'i (%25,7) remisyonda olarak tespit edildi. SDAI ve

DAS28-ESH'nın hesaplanmasında gereken diğer parametrelerle birlikte veriler Tablo 4.'te özetlenmiştir.

RA tanılı ve kontrol grubunun kırılgnlık değerdendirilmesi EKÖ ile yapıldı. RA tanılı ve kontrol grubun EKÖ skorları arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). RA tanılı bireylerin EKÖ skor ortancası 6,5 iken, kontrol grubunun 1,5 idi. RA hastalarının 27'si (%38,6) kırılgn değil, 22'si (%31,4) görünüşte incinebilir, 14'ü (%20) hafif kırılgn, 5'i (%7,1) orta kırılgn, 2'si (%2,9) şiddetli kırılgn olarak saptanırken, kontrol grubunun 70'i de (%100) kırılgn değil olarak saptandı. Bu değerdler arasında istatıksel olarak yüksek derecede anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Fonksiyonel durum HAQ ile değerdendirildi. RA tanılı ve kontrol grubu arasında fonksiyonel durum açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Nütrisyonel durum ise MNA ile değerdendirildi. RA tanılı hastalarda MNA ortancası 24 iken, kontrol grubunda 28,5 olarak hesaplandı ve anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). RA hastalarının 1 tanesi (%1,4) MNA skoru 17'nin altında olduğu için malnütrisyon var olarak tespit edildi. Kontrol grubunda malnütrisyon var olarak tespit edilen olmadı. RA hastalarının 31'i (%44,3), kontrol grubunun 2'si (%2,9) malnütrisyon riski var olarak, RA hastalarının 38'i (%54,3), kontrol grubunun 68'i (%97,1) malnütrisyon yok olarak tespit edildi ve bu istatıksel olarak yüksek derece anlamlı fark olarak saptandı ($p<0,001$). EKÖ, HAQ ve MNA verileri Tablo 5.'te özetlenmiştir.

Tablo 4. RA hastalarının hastalık aktivite belirteçleri

	RA N=70
Hasta global değerlendirme*	6 [3]
Doktor global değerlendirme*	6 [3,6]
Hassas eklem sayısı*	3 [6]
Şiş eklem sayısı*	0 [1]
SDAI*	17,7 [12,6]
<i>Yüksek hastalık aktivitesi (SDAI >26) "</i>	8 (11,4)
<i>Orta hastalık aktivitesi (11> SDAI ≤ 26) "</i>	45 (64,3)
<i>Düşük hastalık aktivitesi (3,3>SDAI ≤11) "</i>	14 (20)
<i>Remisyon (SDAI≤ 3,3) "</i>	3 (4,3)
DAS-28 ESH*	3,6 [2,1]
<i>Çok aktif (DAS28> 5,1) "</i>	6 (8,6)
<i>Aktif (3,2 <DAS28≤ 5,1) "</i>	38 (54,3)
<i>Düşük hastalık aktivitesi (2,6≤DAS28<3,2) "</i>	8 (11,4)
<i>Remisyon (DAS28 <2,6) "</i>	18 (25,7)
CRP, mg/dL*	0,35 [1,04]
ESH, mm/saat*	14 [19]
*Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.	*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.

Tablo 5. RA tanılı grubun ve kontrol grubunun kırılglılık,fonksiyonel kapasite ve nütisyonel durum değerdndirmesi

	RA N=70	Kontrol N=70	p değeri
EKÖ skor "	6,5 [3]	1,5 [1]	<0,001*
EKÖ "			<0,001**
<i>Kırılglan Değil</i>	27 (38,6)	70 (100)	
<i>Görünüşte incinebilir</i>	22 (31,4)	0	
<i>Hafif kırılglan</i>	14 (20)	0	
<i>Orta kırılglan</i>	5 (7,1)	0	
<i>Şiddetli kırılglan</i>	2 (2,9)	0	
HAQ skoru "	0,72 [1,1]	0 [0.11]	<0,001*
Mini nütisyonel değerdndirme skoru "	24 [3,7]	28,5 [1]	<0,001*
Malnütisyon "			<0,001*
<i>Malnütisyon var (MNA skoru <17)</i>	1 (1,4)	0	
<i>Malnütisyon riski var (MNA 17-23,5)</i>	31 (44,3)	2 (2,9)	
<i>Malnütisyon yok (MNA≥ 23,5)</i>	38 (54,3)	68 (97,1)	
* Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.		*Mann-Whitney U testi uygulanmıştır	
" Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.		**Ki-kare testi uygulanmıştır.	

RA tanılı gönüllü grubunda Edmonton Kırılğanlık Ölçeği skoru ≤ 7 olanlar yani EKÖ'ye göre kırılğan değil ve görünüşte incinebilir olarak tespit edilen bireyler çalışmamızda istatistiksel olarak kırılğan değil olarak değerlendirilmiştir. EKÖ skoru ≥ 8 olan grup EKÖ'ye göre hafif, orta ve şiddetli kırılğan olarak sınıflandırılırken, çalışmamızda kırılğan olarak değerlendirilmiştir. Buna göre RA tanılı hastaların 49'u (%70) kırılğan olmayan olarak, 21'i (%30) ise kırılğan olarak bulunmuştur. Kırılğan hastaların 19'u (%90,5) kadın, 2'si erkek (%0,5) olarak tespit edildi. Kırılğan olmayan grubun 29'u kadın (%59,2) iken 20'si (%40,8) erkek olarak tespit edildi ve iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olarak saptandı ($p=0,01$). İki grup arasında hastalık süreleri, vücut kitle indeksleri ve eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Bkz. Tablo 6).

Tablo 6. Kırılğan ve kırılğan olmayan RA hastalarının sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kırılğan olmayan hastalar N=49	Kırılğan olan hastalar N=21	p değeri
Cinsiyet, kadın["]	29 (59,2)	19 (90,5)	0010*
Yaş,yıl["]	65,6 [7,7]	68,6 [8,4]	0,228***
Hastalık Süresi, yıl["]	9,75 [12]	8,75 [16]	0,753***
Vücut kitle indeksi, kg/m²["]	29,7 [8,3]	27,6 [5]	0,151***
Eğitim düzeyi["]			0,217*
<i>Okur-yazar</i>	7 (14,3)	4 (19)	
<i>İlkokul</i>	29 (59,2)	14 (66,7)	
<i>Ortaokul</i>	4 (8,2)	0	
<i>Lise</i>	3 (6,1)	3 (14,3)	
<i>Üniversite</i>	6 (12,2)	0	
Medeni Hal["]			0,720*
<i>Evli</i>	37 (75,5)	15 (71,4)	
<i>Bekar</i>	12 (24,5)	6 (28,6)	
Alkol["]	0	0	-
Sigara["]	12 (24,5)	4 (19)	0,761**
["] Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. ["] Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.			
* <i>Ki-kare testi uygulanmıştır.</i> ** <i>Fisher's exact test uygulanmıştır.</i> *** <i>Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.</i>			

Çalışma başlangıcında herhangi bir dozda levotiroksin sodyum kullandığını ifade eden bireyler hipotiroidi olarak değerlendirildi. Ek hastalıklar açısından iki grup incelendiğinde 21 kırılğan hastanın 5'inde (%23,8) hipotiroidi saptandı ve bu iki grup arasındaki fark düşük dereceli olarak anlamlı tespit edildi ($p=0,047$). Hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı açısından anlamlı fark bulunmadı. (Bkz. Tablo 7)

Tablo 7. Kırılğan ve kırılğan olmayan RA hastalarının ek hastalıklar açısından karşılaştırılması

Ek Hastalıklar ^a	Kırılğan olmayan hastalar N=49	Kırılğan olan hastalar N=21	p değeri
Hipertansiyon	19 (38,8)	8 (38,1)	0,957*
Diyabetes mellitus	10 (20,4)	6 (28,6)	0,538**
Koroner arter hastalığı	11 (22,4)	3 (14,3)	0,529**
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1 (2)	1 (4,8)	0,513**
Kronik böbrek hastalığı	2 (4,1)	3 (14,3)	0,155**
Hipotiroidi	3 (6,1)	5 (23,8)	0,047**
^a Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.			
*Ki-kare testi uygulanmıştır.			
**Fisher's exact test uygulanmıştır.			
***Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.			

Kırılğan olan ve olmayan iki grup arasında serolojik bulgular değerlendirildiğinde kırılğan olmayan 49 hastanın 41'i (%89,1) seropozitif (RF ve/veya Anti-CCP pozitifliği), kırılğan 21 hastanın ise 13'ü (%65) seropozitif olarak tespit edildi. Kırılğan olan ve olmayan hastalar arasındaki seropozitiflik açısından bu fark anlamlı saptandı ($p=0,034$). (Bkz. Tablo 8)

Tablo 8. Kırılğan ve kırılğan olmayan RA hastalarının seropozitiflik açısından karşılaştırılması

Serolojik Bulgular	Kırılğan olmayan hastalar N=49	Kırılğan olan hastalar N=21	p değeri
Seropozitiflik^a	41 (89,1)	13 (65)	0,034**
RF pozitifliği^a	38 (84,4)	12 (60)	0,053**
RF, IU/ml^b	61 [105,6]	27,4 [180,1]	0,745***
Anti-CCP pozitifliği^a	33 (76,7)	11 (61,1)	0,214*
Anti-CCP, IU/ml^b	86,1 [194,5]	32,5 [190,3]	0,404***
^a Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir.			
^b Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.			
*Ki-kare testi uygulanmıştır.			
**Fisher's exact test uygulanmıştır.			
***Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.			

Kullanılan ilaçlar değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Kırılğan olan hastaların %49'u, kırılğan olmayan hastaların %57,1'i steroid kullanmaktaydı. İki grup arasındaki steroid ve diğer grup ilaçların kullanımına dair istatistiksel sonuçlar Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Kırılğan ve kırılğan olmayan RA hastalarının ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

Kullanılan İlaçlar"	Kırılğan olmayan hastalar N=49	Kırılğan olan hastalar N=21	p değeri
Steroid	24 (49)	12 (57,1)	0,531*
Prednizolon doz, mg/gün"	5 [0]	5 [5,6]	0,709***
Hidroksiklorokin	21 (42,9)	8 (38,1)	0,711*
Leflunamid	21 (42,9)	8 (38,1)	0,711*
Metotreksat	21 (42,9)	4 (19)	0,057*
Sulfasalazin	11 (22,4)	2 (9,5)	0,317**
Tofasitinib	0	1 (4,8)	0,300**
"Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. "Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir. *Ki-kare testi uygulanmıştır. **Fisher's exact test uygulanmıştır. ***Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.			

Kırılğan ve kırılğan olmayan hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kreatinin değerinde ($p=0,019$) ve total protein değerinde ($p=0,034$) düşük dereceli bir fark saptandı. Ayrıca kırılğan olmayan grup içerisinde Hb ortancası 13,7 mg/dl, kırılğan olan hastalarda ise 12,7 mg/dl olarak saptanmış olup, aradaki fark düşük dereceli olarak tespit edildi ($p=0,044$) (Bkz. Tablo 10).

Tablo 10. Kırılğan ve kırılğan olmayan RA hastalarının laboratuvar değerlerinin karşılaştırması*

Laboratuvar parametreleri "	Kırılğan olmayan hastalar N=49	Kırılğan olan hastalar N=21	p değeri
Üre	33 [12]	38 [14]	0,021
Kreatinin	0,78 [0,17]	0,68 [0,21]	0,019
eGFR	84 [15]	89 [20]	0,373
ALT	17 [9]	14 [8]	0,162
AST	18 [11]	18 [6]	0,607
Albümin	4,5 [0,5]	4,4 [0,5]	0,103
Total protein	7,2 [0,6]	6,9 [0,7]	0,034
HDL	53,5 [20]	58 [20]	0,879
LDL	123,5 [49]	95 [46]	0,053
Total Kolesterol	203,5 [55,8]	193 [46]	0,149
Trigliserid	131 [78]	123 [78]	0,459
TSH	1,8[1,8]	1 [2,4]	0,142
Hemoglobin	13,7 [2,2]	12,7 [1,9]	0,044
WBC	7830 [3105]	7520 [2655]	0,359
Platelet	267 [108]	272 [132]	0,848
CRP	0,35 [0,83]	1 [2,1]	0,654
ESH	12 [17]	16 [22]	0,236

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir. *Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Kırılğan olan ve olmayan hastaların hastalık aktivitelerine baktığımızda öncelikle hasta global ve doktor global değerlendirme puanlarında anlamlı fark bulundu. Hasta global değerlendirme puanları kırılğan olan popülasyonun ortancası 10 üzerinden 9 iken, kırılğan olmayan popülasyonda 5'ti ($p<0,001$). Aynı şekilde doktor global değerlendirme puanlarının kırılğan grupta ortancası 8,5 iken, kırılğan olmayan grupta 5 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hesaplanan SDAI sonuçlarında ise ortanca kırılğan olmayanlarda 14,2, kırılğan grupta ise 23,3 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Aktivite sınıflandırmalarına baktığımızda ise kırılğan olan 21 hastanın 3'ü (%14,3) yüksek aktiviteli ve 18'i (%85,7) orta aktiviteli hastalardan oluşmaktaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı fark olarak saptandı ($p=0,022$). Hastalık aktivitesi DAS28-ESH'ya göre hesaplandığında ise DAS28 ortancaları kırılğan grupta 4, kırılğan olmayan grupta 3,1 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. ($p=0,004$). Aktivite sınıflandırılmalarına baktığımızda ise 21 kırılğan hastanın 2'si (%9,5) çok aktif, 18'i (%85,7) aktif olarak ve 1'i (%4,8) remisyonda tespit edildi. Kırılğan olmayan grupta ise 49 hastanın 4'ü

(%8,2) çok aktif, 20'si (%40,8) aktif, 8'i (%16,3) düşük hastalık aktivitesi ve 17'si (%34,7) remisyonda olarak saptandı. İki grup arasındaki farklar değerlendirildiğinde anlamlı olarak fark tespit edildi ($p=0,003$). (Bkz. Tablo 11)

Tablo 11. Kırılğan ve kırılğan olmayan RA hastalarının hastalık aktivite durumlarının değerlendirilmesi

	Kırılğan olmayan hastalar N=49	Kırılğan olan hastalar N=21	p değeri
<i>Hasta global değerlendirme</i> ^{''}	5 [2,8]	9 [3]	<0,001*
<i>Doktor global değerlendirme</i> ^{''}	5 [3,3]	8,5 [2,3]	<0,001*
<i>Hassas eklem sayısı</i> ^{''}	2 [5]	4 [4]	0,051*
<i>Şiş eklem sayısı</i> ^{''}	0 [1]	0 [1]	0,245*
SDAI ^{''}	14,2 [12,2]	23,3 [3,8]	<0,001*
SDAI'ye göre aktivite ^{''}			0,022**
<i>Yüksek hastalık aktivitesi (SDAI >26)</i>	5 (10,2)	3 (14,3)	
<i>Orta hastalık aktivitesi (11>SDAI≤26)</i>	27 (55,1)	18 (85,7)	
<i>Düşük hastalık aktivitesi (3,3>SDAI≤11)</i>	14 (28,6)	0	
<i>Remisyon (SDAI≤3,3)</i>	3 (6,1)	0	
DAS28 ESH ^{''}	3,1 [2,3]	4 [0,9]	0,004*
DAS28 ESH' ye göre aktivite ^{''}			0,003**
<i>Çok aktif (DAS28> 5,1)</i>	4 (8,2)	2 (9,5)	
<i>Aktif (3,2 <DAS28≤ 5,1)</i>	20 (40,8)	18 (85,7)	
<i>Düşük hastalık aktivitesi (2,6≤DAS28<3,2)</i>	8 (16,3)	0	
<i>Remisyon (DAS28 <2,6)</i>	17 (34,7)	1 (4,8)	
['] Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. ^{''} Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi.	*Mann Whitney U testi kullanılmıştır. **Ki-kare testi kullanılmıştır.		

Kırılğan olan ve olmayan grup arasında fonksiyonel durum değerlendirmesine baktığımızda HAQ skorunun ortancası kırılğan grupta 3 üzerinden 1,5 iken, kırılğan olmayan grupta 0,45 olarak bulunmuştur ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olarak saptanmıştır ($p<0,001$). Nutrisyonel durum için değerlendirilen MNA skorlarına baktığımızda ise kırılğan olmayan grubun ortancası 26, kırılğan grubun ortancası ise 22,5 olarak tespit edilmiştir ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur ($p<0,001$). Malnutrisyonun derecelendirmelerine baktığımızda ise kırılğan olan grupta 1 kişide (%4,8) malnutrisyon saptanmışken, kırılğan olmayan grupta malnutrisyon saptanan

olmadı. Kırılğan grupta 15 kişi (%71,4), kırılğan olmayan grupta 16 kişi (%32,7) malnütrisyon riski altında; kırılğan grupta 5 kişide (%23,8), kırılğan olmayan grupta ise 33 kişide (%67,3) malnütrisyon yok olarak tespit edildi. İki grup arasındaki bu parametrelere bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$) (Bkz. Tablo 12).

Tablo 12. Kırılğan olan ve olmayan RA tanılı hastalarda fonksiyonel durum ve nütrisyon durumunun değerlendirilmesi

	Kırılğan olmayan hastalar N=49	Kırılğan olan hastalar N=21	p değeri
HAQ skoru^a	0,45 [0,83]	1,5 [0,98]	<0,001*
Mini nutrisyonel değerlendirme skoru^a	26 [3]	22,5 [3,2]	<0,001*
Malnütrisyon^b			0,002**
<i>Malnütrisyon var (MNA skoru <17)</i>	0	1 (4,8)	
<i>Malnütrisyon riski var (MNA 17-23,5)</i>	16 (32,7)	15 (71,4)	
<i>Malnütrisyon yok (MNA ≥ 23,5)</i>	33 (67,3)	5 (23,8)	
^a Veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. ^b Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi.	*Mann Whitney U testi kullanılmıştır. **Ki-kare testi kullanılmıştır.		

Çalışmada ayrıca EKÖ, MNA, hastalık aktivite ve akut faz reaktanları arasındaki korelasyon ilişkisi incelendi. Değişkenler normal aralıkta olmadığı için Spearman korelasyon testi kullanıldı. EKÖ ile DAS28-ESH arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($p=0,002$, $\rho=0,366$). SDAI ile yine pozitif yönde korelasyon açısından orta şiddette bir ilişki saptandı ($p<0,001$, $\rho=0,534$). EKÖ'nün ESH ile anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmazken ($p=0,085$, $\rho=0,147$) CRP ile pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı ($p=0,004$, $\rho=0,244$). EKÖ ile MNA arasında ise negatif yönlü yüksek korelasyon saptandı ($p<0,001$, $\rho=-0,772$). DAS28- ESH ile korelasyona bakıldığında, SDAI ile pozitif yönde yüksek korelasyon saptandı ($p<0,001$, $\rho=0,741$). DAS28-ESH, CRP ile pozitif yönde orta şiddette korele ($p<0,001$, $\rho=0,473$) ve ESH ile yine pozitif yönde yüksek korele ($p<0,001$, $\rho=0,621$) olarak saptandı. DAS28-ESH ve MNA arasında ise negatif korelasyon saptandı ($p=0,021$, $\rho=-0,276$). SDAI ile yapılan korelasyon analizinde CRP ve ESH'nin her ikisiyle de pozitif yönde zayıf

korelasyon saptandı ($p=0,004$, $\rho=0,338$ / $p=0,005$, $\rho=0,337$). MNA ile negatif yönde zayıf korelasyon saptandı ($p=0,002$, $\rho=-0,366$). CRP ile ESH arasında pozitif yönde orta şiddette korelasyon tespit edildi ($p<0,001$, $\rho=0,492$). CRP ve MNA arasında ise negatif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı ($p=0,006$, $\rho=-0,232$). Son olarak ESH ile MNA arasında ise korelasyon saptanmadı ($p=0,101$, $\rho=-0,140$). Spearman korelasyon testi uygulanarak elde edilen bu veriler Tablo 13.'te özetlenmiştir.

Tablo 13. EKÖ, MNA, hastalık aktivite ve akut faz reaktanları arasında korelasyon incelemesi*

	DAS28-ESH	SDAI	CRP	ESH	MNA
EKÖ	Rho=0,366 p=0,002	Rho=0,534 p<0,001	Rho=0,244 p=0,004	Rho=0,147 p=0,085	Rho=-0,772 P<0,001
DAS28-ESH		Rho=0,741 P<0,001	Rho=0,473 P<0,001	Rho=0,621 P<0,001	Rho=-0,276 p=0,021
SDAI			Rho=0,338 p=0,004	Rho=0,337 p=0,005	Rho=-0,366 p=0,002
CRP				Rho=0,492 P<0,001	Rho=-0,232 p=0,006
ESH					Rho=-0,140 p=0,101
MNA					

*Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

RA hastalarında kırılgnalık ile ilişkili olabilecek değişkenlerle öncelikle univariate lojistik regresyon analizi yapıldığında, erkek cinsiyet odds ratio (OR) 0,15, %95 güven aralığı (GA) 0,03-0,73, $p=0,019$ olarak tespit edildi. Aynı zamanda SDAI ile ilişkisi incelendiğinde OR 1,17, GA 1,06-1,29, $p=0,002$; DAS28-ESH ile OA 1,81, GA 1,15-2,85, $p=0,011$, HAQ ile OR 28,34, GA 5,54-

144,95, $p < 0,001$ ve MNA ile OR 0,61, GA 0,46-0,81, $p < 0,001$ olarak saptandı. Diğer parametrelerle birlikte Tablo 14.'te özetlenmiştir.

Tablo 14. RA hastalarında, EKÖ ile ilişkili olabilecek faktörlerin univariate lojistik regresyon analizi*

	Odds Ratio (%95 Güven aralığı)	p değeri
Cinsiyet, erkek	0,15 (0,03-0,73)	0,019
Yaş, yıl	1,05 (0,96-1,14)	0,308
Hastalık Süresi, yıl	1,02 (0,96-1,07)	0,550
Vücut kitle indeksi	0,90 (0,81-1,01)	0,088
Sigara	0,72 (0,20-2,58)	0,620
Hipertansiyon	0,97 (0,34-2,78)	0,957
Diyabetes mellitus	1,56 (0,48-5,05)	0,458
Koroner arter hastalığı	0,58 (0,14-2,32)	0,438
Kronik obstruktif akciğer hastalığı	2,4 (0,14-40,28)	0,543
Kronik böbrek hastalığı	3,92 (0,60-25,41)	0,152
Hipotiroidi	4,79 (1,03-22,38)	0,046
Seropozitiflik	0,23 (0,06-0,84)	0,026
Steroid	1,39 (0,50-3,89)	0,532
Prednizolon doz, mg/gün	0,97 (0,74-1,28)	0,856
Hidroksiklorokin	0,82 (0,29-2,34)	0,711
Leflunamid	0,82 (0,29-2,34)	0,711
Metotreksat	0,31 (0,09-1,07)	0,064
Sulfasalazin	0,36 (0,07-1,81)	0,216
Kreatinin	0,07 (0,01-2,58)	0,147
Total protein	0,25 (0,08-0,82)	0,022
Hb	0,72 (0,51-1,02)	0,065
SDAI	1,17 (1,06-1,29)	0,002
DAS28-ESH	1,81 (1,15-2,85)	0,011
HAQ	28,34 (5,54-144,95)	<0,001
MNA	0,61 (0,46-0,81)	<0,001

*Binary lojistik regresyon analizi yapılmıştır.

Univariate lojistik regresyon analizinde $p < 0,05$ olan ve birbiri ile korelasyon göstermeyen değişkenler multivariate lojistik regresyon analizine konarak modelleme yapıldı. Bu analizler sonucunda hesaplanan odds oranları (OR) %95 güven aralıkları kullanılarak tanımlandı. Modellemenin uyum iyiliğini (goodness of fit) değerlendirmek için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Bu analizler sonucunda HAQ odds ratio 17,56, GA 1,43-214,97, $p = 0,025$ olarak saptandı. Analiz parametreleri Tablo 15.'te özetlenmiştir.

Tablo 15. RA hastalarında, EKÖ ile ilişkili olabilecek faktörlerin multivariable lojistik regresyon analizi*

	Odds Ratio (%95 Güven aralığı)	p değeri
Cinsiyet, erkek	0,15 (0,01-7,16)	0,335
Hipotiroidi	5,69 (0,25-128,74)	0,274
Seropozitiflik	0,08 (0,01-1,92)	0,120
Total protein	0,19 (0,02-1,99)	0,167
SDAI	1,1 (0,92-1,31)	0,291
HAQ	17,56 (1,43-214,97)	0,025
MNA	0,70 (0,43-1,13)	0,141

*Binary lojistik regresyon analizi kullanılmıştır, modelleme için Hosmer ve Lemeshow testi, ki-kare=1,595, p=0,991 değerleri elde edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma 60 yaş ve üzeri RA tanılı hastalarda kırılğanlığın, fonksiyonel kapasitenin ve nütisyonel durumun RA tanısı olmayan aynı yaş popülasyona göre değerdendirilmesi, RA tanısı olan popülasyonda ise hastalık aktivitesi ile kırılğanlık, fonksiyonel kapasite ve nütisyonel durum ilişkisinin değerdendirilmesi amacıyla gerçekteştirildi. Bu amaçla, çalışma başlangıcında belirlenen kriterlere uyan RA tanısı olan hasta bireyler ve RA tanısı olmayan yaşlı bireyler çalışmaya dahil edildi. Çalışma sonucunda RA tanısı olan hasta grubunda kırılğanlık, fonksiyonel kapasitede azalma ve malnütisyon riski kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. RA tanısı olanlarda hastalık aktivitesinin artmasıyla kırılğanlığa yatkınlığın ve kırılğanlığın arttığı, fonksiyonel kapasitenin azaldığı ve malnütisyon riskinin arttığı saptandı. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde RA tanısı olan geriatric popülasyonda kırılğanlık ve malnütisyon çalışmalarının kısıtlı olduğu düşünölmektedir. Ülkemizde ise yeterli çalışmaya rastlanmamıştır.

Kırılğanlık, yaşlı erişkinlerde fiziksel ve bilişsel işlevlerin stres etkenlerine direnç göstermeye zafiyet oluşturacak düzeyde bozulması olarak tanımlanır. Birçok çalışma yaşlı bireylerde kırılğanlık durumuna bakmıştır. RA tanılı geriatric popülasyonda ise kırılğanlık çalışmaları kısıtlıdır. Huzurevinde yaşayan ortalama 83,2 yaşındaki çok yaşlı bireylerde kırılğanlık prevalansı %24,7 olarak gösterilmiş ve %61,4 ü kırılğanlığa yatkın (pre-frail) olarak kabul edilmiştir (68). 65 yaş ve üzeri toplam 164 hastanın katıldığı Edmonton Kırılğanlık Ölçeği'nin kullanıldığı Türkiye'de yapılan bir çalışmada kırılğanlık prevalansı %22,5 olup katılımcıların %29,9'u görünüşte incinebilir bulunmuştur. Aynı çalışmada kadın popülasyonda kırılğanlık %27, erkeklerde ise %10 bulunmuştur (69). Salaffi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 65 yaş ve üzeri RA'lı hastalarda kırılğanlık prevalansı %36,4 olarak bulunmuş ve bu değeri RA tanısı olmayan popülasyona göre yüksek saptanmıştır (60). Ozeki ve arkadaşlarının yaptığı 65-79 arası yaş grubunun değerdendirildiği 210 kişilik bir çalışmada RA'lı hastalarda kırılğanlık

%37,6 bulunurken toplumda yaşayan popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (70). Geniş yaş aralıklarında hastalık aktivitesinin kırılabilirlik üzerine etkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Salaffi ve arkadaşlarının RA tanılı genel popülasyon ile yaptığı bir çalışmada kırılabilir hastalarda daha yüksek SDAI skoru (kırılabilir hastalarda ortalama skor 41,4) saptanmıştır (60). Kojima ve arkadaşlarının 40 yaş ve üzeri RA tanılı hastalarda yaptığı çalışmada kırılabilirlik oranı %26,1 olup, kırılabilir olarak saptanan 98 hastanın 83'ü (%84,7) kadın olarak raporlanmıştır (3). Haider ve arkadaşlarının Seropozitif RA'lı hastalarda yaptığı SHARE-FI çalışmasına göre pre-frail ve kırılabilir olarak sınıflandırılan hastaların Clinical Disease Activity Index'e göre aktivite derecelendirmelerine bakılmış, %28,9 düşük aktiviteli, %40 orta aktiviteli ve %13,3 yüksek dereceli aktiviteli olarak bulunmuş ve pre-frail ile frail popülasyonun %75,6'sı kadın olarak saptanmıştır (71). Kesitsel bir çalışmada IL-6 ve TNF'nin ılımlı olarak kronik yüksekliğinin kırılabilirlik gelişimine kolaylık sağladığı bunun sonucunda RA tanılı hastalarda kronik inflamatuvar sürecin ve kas-iskelet sisteminde gelişen patolojilerin kırılabilirliğin önemli bir bileşeni olan sarkopeniye katkı sağladığı düşünülmektedir (60). Kadın cinsiyet, aynı yaşta erkeklerle göre daha düşük yağsız kütle ve güç açısından daha yetersizlik nedeniyle kırılabilirlik için değiştirilemez bir risk faktörü olarak sayılabilir. Bunun dışında, yaşlanmayla birlikte yağsız vücut kütlelerini kaybeden kadınların, kırılabilirlik için gerekli olan eşiği geçme olasılıkları daha yüksek olabilmektedir. Kadınlar aynı yaş grubundaki erkeklerle göre daha sık yalnız yaşamaları, yetersiz besin ulaşmaları gibi dış etkiler yoluyla kırılabilirliğe karşı daha savunmasız olabilmektedirler (72).

Yukarıda bahsedilen çalışmalarla benzer olarak çalışmamızda RA tanısı olmayan popülasyona göre RA tanılı grupta kırılabilirlik yüksek olarak bulunmuştur. RA tanısı olmayan kontrol grubunda hipertansiyon ve diyabetes mellitus tanıları olan kişi sayısında anlamlı fark saptanmıştır. Bu farka rağmen RA tanısı olan hasta grubunda kırılabilirliğin yüksek bulunması RA'nın kırılabilirliğe etkisinin derecesi açısından dikkat çekicidir. Çoğu çalışmada kırılabilirliğe yatkınlık olarak değerlendirilen görünüşte incinebilir olan grup bu çalışmada kırılabilir

olmayan gruba dahil edilmiştir. Buna bağlı olarak kırılğan olmayan birey sayısının literatürdeki benzer çalışmalara göre daha yüksek olarak bulunduğu düşünülmektedir. Çalışmamız kesitsel olup elde edilen verilerle neden-sonuç ilişkisi kurulması mümkün değildir. RA varlığı ya da şiddeti kırılğanlığa yol açıyor olabileceği gibi halihazırda genel sağlık durumu itibariyle kırılğanlığa yatkın bireylerde hastalık daha ağır seyrediyor da olabilir. Tanı anında kırılğan olarak saptanan hastaların ayrıca ek hastalıkları, kullanılan ilaç sayısı, günlük yaşam aktiviteleri ve enstrümental günlük yaşam aktiviteleri gibi kırılğanlığa neden olabilecek diğer etyolojiler göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca izole RA tanısı olan ve şiddetli seyreden hastalarda kırılğanlık non-spesifik olarak yüksek hesaplanmış olabilir. Tablo 11’de görülen verilere göre kırılğan hastalarda hastalık aktivitesi yüksek seyretmektedir. Kırılğanlık ve yaşlanmanın doğal bir getirisi olarak doğal immün sistemde zayıflama ve otoimmünitede artış beklenmektedir (73). Bu durumun izahı bu mekanizma olabilir. Kırılğanlık azalmış organ rezervleriyle ilintili bir durum olduğu için tanı anında yapılan değerlendirmede kırılğan/pre-frail saptanan bireylerde medikal ve fiziksel tedavilerin uygulanmasında zorlayıcı olunmaması yerinde olabilir.

Literatürle benzer olarak kadın cinsiyet bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Kırılğan ve kırılğan olmayan hastalar arasında hipotiroidi tanısıyla levotiroksin sodyum kullananlar açısından anlamlı bir fark saptanmıştır. Hipotiroidinin kırılğanlık üzerine etkileri açısından daha fazla araştırma yapılması yeni verilerin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda RA tanısı olup kırılğan olmayan hastaların %89,1’inde seropozitiflik (RF ve/veya Anti-CCP pozitifliği) saptanmış olup, kırılğanlık açısından bir koruyuculuk sağlamakta gibi görünmektedir. Literatüre bakıldığında RF ve Anti-CCP titrelerinin değerlendirildiği çalışmaların yapıldığı fakat kırılğanlıkla ilişkisinin değerlendirilmediği görülmüştür. Katchamart ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada RF ve Anti-CCP değerlerinden biri veya ikisinin pozitifliğinin, hastalık aktivitesini seronegatif hastalara göre arttırdığı gösterilmiştir (74). Buna bağlı olarak kırılğanlık için bir risk faktörü olarak düşünülebilmeyle beraber,

çalışmamızda saptanan koruyuculuk açısından yapılacak daha yeni çalışmalar altta yatan diğer patogenezin ortaya çıkartılması açısından bizlere yeni veriler sunabilir.

Fonksiyonel kapasite RA tanılı hastalarda hastalık aktivitesinin ve verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için kullanılan yaygın bir ölçüttür. Yüksek puan düşük sağlık durumunu göstermektedir (75). Salaffi ve arkadaşlarının yaptığı RA tanılı hastalarda kırılman olarak saptanan hastalarda daha yüksek HAQ değeri bulunmuştur (60). 2008 yılında yapılan bir çalışmada yüksek DAS28 değerlerine sahip bireylerde daha yüksek HAQ değeri saptanmıştır (76). Kojima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kırılman bireylerin daha yüksek HAQ değerine ve daha yüksek hastalık aktivitesine sahip olduğu saptanmıştır (3).

Çalışmamızda da yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer olarak RA tanılı hastalar kontrol grubuna göre daha düşük fonksiyonel kapasiteye sahip gözükmeakteler. Ayrıca, yukarıda bahsedilen literatür örneklerine benzer şekilde RA tanılı kırılman hastalar daha yüksek HAQ değerlerine ve SDAI ile DAS28-ESH ölçütlerinin her ikisine göre de daha yüksek hastalık aktivitesine sahip olarak saptanmıştır.

Nütrisyonel durum, yapılan çalışmalarda hem genel popölasyon hem de hastalık durumu için sağlığın iyi bir göstergesi olarak gösterilmiştir (4). Literatürü taradığımızda RA'lı hastalarda artan inflamasyon, besin emilimin azalması, fiziksel aktivitenin zorluğu nedeniyle yeterli besine ulaşım zorluğu gibi nedenlerle yetersiz beslenme ve buna bağlı malnütrisyon gelişme riski beklenmektedir (64, 77, 78). Fukuda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bir nütrisyon belirteci olarak kullanılan albümin RA tanılı hastalarda, kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış olup daha aktif hastalığa sahip olan RA hastalarında daha fazla malnütrisyon tespit edilmiştir (77). Tanski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA'lı hastalarda MNA ile malnütrisyon ve Edmonton Kırılmanlık Ölçeği ile kırılmanlık arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ciddi malnütrisyon ile kırılmanlık arasında yüksek derecede bir ilişki saptanmıştır (1). Hastalık aktivite indekslerine

göre daha aktif RA hastalığı olan kırılğan bireylerin kronik inflamasyona bağı besin emiliminin azalması ve fonksiyonel kapasitenin azalması sonucu besine ulaşımında sıkıntı olması nedeniyle malnütrisyon riski altında oldukları düşünülmektedir (65).

Çalışmamızda RA tanılı hasta grubunda malnütrisyon riski altında olan kişi sayısı kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermektedir. Aynı zamanda RA tanılı grupta hastalık aktivitesi arttıkça nütrisyonel durumun kötüleştiği görülmektedir. RA tanılı hastalarımızda nütrisyonel durumun kontrol grubuna göre daha kötü olmasının aynı zamanda kırılğanlık durumunun da daha yüksek oluşunu izah edebileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, romatoid artrit tanılı hastaların, aynı yaş grubundaki RA tanısı olmayan yaşlı popölasyona göre ve RA tanılı hastalarda hastalık aktivitesi yüksek olan hastaların daha düşük aktiviteli olanlara veya remisyonda olanlara göre, kırılğanlık ve malnütrisyon açısından daha fazla risk altında oldukları, günlük yaşam aktivitelerinde daha fazla zorlandıkları ve yaşamlarını sürdürmede bir başkasına bağımlılık riskinin daha fazla olduğu saptandı. Romatoid artrit erken evrelerinde tanı konulmasının ve/veya etkin bir şekilde tedavi edilmesinin daha sağlıklı bir yaşlanma sürecine etki edeceği, hastaların yaşlılık sürecini bir başkasına bağımlı olmadan günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmesini, fiziksel olarak yeterli besine ulaşabilmesini ve fizyolojik olarak besin emiliminin etkin hale gelmesini sağlayacağını düşünmekteyiz. Hastalık aktivitesi yüksek ve/veya kırılğanlığa yatkınlığı olan veya kırılğan olan yaşlı hastaların RA tedavi planı yapılırken non-farmakolojik tedavilerle hastaya özel fiziksel aktivite planları, diyet programları düzenlenebilir. Ayrıca farmakolojik tedavi açısından kırılğan ve hastalık aktivitesi yüksek hastalara daha agresif yaklaşımların planlanması gereken durumlarda daha dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKÇA

1. Tanski W, Wojciga J, Jankowska-Polanska B. Association between Malnutrition and Quality of Life in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2021;13(4).
2. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(3):293-303.
3. Kojima M, Kojima T, Waguri-Nagaya Y, Takahashi N, Asai S, Sobue Y, et al. Depression, physical function, and disease activity associated with frailty in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2021;31(5):979-86.
4. Gómez-Vaquero C, Nolla JM, Fiter J, Ramon JM, Concustell R, Valverde J, et al. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2001;68(5):403-9.
5. Targońska-Stępnia B, Majdan M. Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2011;121(4):122-8.
6. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72.
7. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):863-77.
8. Tuncer T, Gilgil E, Kaçar C, Kurtaiş Y, Kutlay Ş, Bütün B, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Turkey: A nationwide study. *Archives of rheumatology*. 2018;33(2):128.
9. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*. 2020;110:102400.
10. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*. 2001;358(9285):903-11.
11. Van Drongelen V, Holoshitz J. A reciprocal HLA-Disease Association in Rheumatoid Arthritis and Pemphigus Vulgaris. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2017;22(5):909-19.
12. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021;10(11).
13. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Annals of internal medicine*. 2019;170(1):Itc1-16.
14. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity reviews*. 2021;20(4):102776.
15. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(3):722-32.
16. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(12):2143-54.
17. Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, Wållberg-Jonsson S, Askling J. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *European heart journal*. 2015;36(48):3413-22.

18. Pinheiro FA, Souza DC, Sato EI. A Study of Multiple Causes of Death in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2221-8.
19. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *BioMed research international*. 2017;2017:7915340.
20. Marigliano B, Soriano A, Margiotta D, Vadacca M, Afeltra A. Lung involvement in connective tissue diseases: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(11):1076-84.
21. Malnick S, Melzer E, Sokolowski N, Basevitz A. The involvement of the liver in systemic diseases. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(1):69-80.
22. Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, Abril A, Lacy BE. Gastrointestinal Manifestations of Rheumatological Diseases. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(9):1441-54.
23. Ohira H, Abe K, Takahashi A. Involvement of the liver in rheumatic diseases. *Clinical journal of gastroenterology*. 2012;5(1):9-14.
24. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):1-12.
25. Ulutatar F, Unal-Ulutatar C, Duruoz MT. Cervical proprioceptive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2019;39(12):2043-51.
26. Pu D, Luo J, Wang Y, Ju B, Lv X, Fan P, et al. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):179-84.
27. Uguz F, Akman C, Kucuksarac S, Tufekci O. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy is associated with less frequent mood and anxiety disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009;63(1):50-5.
28. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(7):1387-90.
29. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Annals of internal medicine*. 2010;152(7):456-64; w155-66.
30. Kelly S, Davidson B, Keidel S, Gadola S, Gorman C, Meenagh G, et al. The impact of rheumatologist-performed ultrasound on diagnosis and management of inflammatory arthritis in routine clinical practice. *BMC musculoskeletal disorders*. 2017;18(1):487.
31. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, et al. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *La Radiologia medica*. 2019;124(11):1087-100.
32. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
33. Jeffery RC. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2014;42(5):231-6.
34. Taylor PC. The importance of the patients' experience of RA compared with clinical measures of disease activity. *Clinical and experimental rheumatology*. 2010;28(3 Suppl 59):S28-31.

35. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2009;35(4):745-57, vii-viii.
36. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003;42(2):244-57.
37. van Der Heijde D. Impact of rheumatoid arthritis on physical function during the first five years. No longer a question mark? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39(6):579-80.
38. Fries J. *Quality of life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, The Health Assessment Questionnaire-Status and Review*. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub; 1978.
39. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1980;23(2):137-45.
40. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1980;23(2):137-45.
41. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research*. 2021;73(7):924-39.
42. Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2002;32(3 Suppl 1):4-14.
43. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;9(1):30.
44. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-59.
45. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*. 2018;27(6):501-7.
46. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2007;65(3):168-73.
47. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature reviews Rheumatology*. 2020;16(3):155-66.
48. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Kirschbaum BJ. How does leflunomide modulate the immune response in rheumatoid arthritis? *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 1999;12(4):301-15.
49. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
50. Karlsson JA, Neovius M, Nilsson J, Petersson IF, Bratt J, van Vollenhoven RF, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomised, controlled, SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1927-33.

51. Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1947-55.
52. Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet* (London, England). 2016;388(10041):239-47.
53. Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, et al. Longterm Safety and Efficacy of Subcutaneous Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis: 5-year Results from a Phase IIIB Trial. *The Journal of rheumatology*. 2018;45(8):1085-92.
54. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):482-92.
55. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinho GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277-90.
56. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, Cohen S, Cutolo M, Fleischmann RM, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(3):430-42.
57. Calabrese LH. Anakinra treatment of patients with rheumatoid arthritis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2002;36(7-8):1204-9.
58. Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N. Correlation between frailty and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: Data from the CHIKARA study. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(12):1220-5.
59. Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, Shimada H, Rakugi H, Walters K. Prevalence of frailty in Japan: A systematic review and meta-analysis. *Journal of epidemiology*. 2017;27(8):347-53.
60. Salaffi F, Di Carlo M, Farah S, Di Donato E, Carotti M. Prevalence of frailty and its associated factors in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7):1823-30.
61. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *European journal of internal medicine*. 2016;31:3-10.
62. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and ageing*. 2006;35(5):526-9.
63. Aygör HE, Fadiloğlu Ç, Şahin S, Aykar F, Akçiçek F. VALIDATION OF EDMONTON FRAIL SCALE INTO ELDERLY TURKISH POPULATION. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2018;76:133-7.
64. Gómez-Vaquero C, Nolla JM, Fiter J, Ramon JM, Concustell R, Valverde J, et al. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2001;68(5):403-9.
65. Olsen MN, Tangvik RJ, Halse AK. Evaluation of Nutritional Status and Methods to Identify Nutritional Risk in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Nutrients*. 2020;12(11).
66. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying

reduced body cell mass in chronic inflammation. The Journal of clinical investigation. 1994;93(6):2379-86.

67. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Factors Associated with Nutrition of Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Who Underwent the Mini Nutritional Assessment (MNA), Health Assessment Questionnaire Disability Index, and Body Composition Assessment by Bioelectrical Impedance Analysis. Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 2020;66(3):219-23.

68. Buckinx F, Reginster JY, Bruenois T, Lenaerts C, Beaudart C, Croisier JL, et al. Prevalence of sarcopenia in a population of nursing home residents according to their frailty status: results of the SENIOR cohort. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions. 2017;17(3):209-17.

69. BİRLİK KB, BALCI UG. Bir Eğitim Aile Sağlığı Merkezine Başvuran 65 Yaş ve Üstü Kişilerin Kırılabilirlik Sendromu Açısından Analizi. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi.1(1):29-35.

70. Ozeki S, Takeuchi K, Yasuoka M, Kamiji K, Kojima T, Waguri-Nagaya Y, et al. Comparison of frailty associated factors between older adult patients with rheumatoid arthritis and community dwellers. Archives of gerontology and geriatrics. 2021;96:104455.

71. Haider S, Grabovac I, Berner C, Lamprecht T, Fenzl KH, Erlacher L, et al. Frailty in seropositive rheumatoid arthritis patients of working age: a cross-sectional study. Clinical and experimental rheumatology. 2019;37(4):585-92.

72. Evans WJ. Exercise, nutrition, and aging. Clin Geriatr Med. 1995;11(4):725-34.

73. Kılıç MK, Işık AT, SP. Enfeksiyöz aciller. Türkiye Klinikleri; 2019 p43-50. 2019;Işık AT, Soysal P, editörler. Geriatrik Aciller. 1. Baskı

(Geriatrik Aciller. 1. Baskı):43-50.

74. Katchamart W, Koolvisoot A, Aromdee E, Chiowchanwesawakit P, Muengchan C. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2015;35(10):1693-9.

75. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. The Journal of rheumatology. 2003;30(1):167-78.

76. LINDE L, SØRENSEN J, ØSTERGAARD M, HØRSLEV-PETERSEN K, HETLAND ML. Health-Related Quality of Life: Validity, Reliability, and Responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in Patients with Rheumatoid Arthritis. The Journal of rheumatology. 2008;35(8):1528-37.

77. Fukuda W, Yamazaki T, Akaogi T, Hayashi H, Kusakabe T, Tsubouchi Y, et al. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2005;15(2):104-7.

78. Helliwell M, Coombes E, Moody B, Batstone G, Robertson J. Nutritional status in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1984;43(3):386-90.

7. EKLER

EK-1

BASİT HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ
(SIMPLE DISEASE ACTIVITY INDEX- SDAI)

EKLEM	SOL		SAĞ	
	HASSAS	ŞİŞ	HASSAS	ŞİŞ
OMUZ				
DİRSEK				
EL BİLEĞİ				
MKF 1				
MKF 2				
MKF 3				
MKF 4				
MKF 5				
PİF 1				
PİF 2				
PİF 3				
PİF 4				
PİF 5				
DİZ				
TOPLAM	HASSAS:		ŞİŞ:	

HASTA GLOBAL DEĞERLENDİRME SKORU

Hastalığınızı göz önünde bulundurduğunuzda genel durumunuza vereceğiniz puan;

Çok İyi 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 Çok kötü

DOKTOR GLOBAL DEĞERLENDİRME SKORU

Çok İyi 0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0 9.5 10 Çok kötü

	ARALIK	DEĞER
HASSAS EKLEM SAYISI	0-28	
ŞİŞ EKLEM SAYISI	0-28	
HASTA GLOBAL SKORU	0-10	
DOKTOR GLOBAL SKORU	0-10	
CRP (MG/DL)	0-10	
ESH (SEDİMENTASYON)		
TOPLAM	0-86	

SDAI DEĞERLENDİRME	
0.0-3.3	REMİSYON
3.4-11.0	DÜŞÜK AKTİVİTELİ HASTALIK
11.1-26.0	ORTA AKTİVİTELİ HASTALIK
26.1-86.0	YÜKSEK AKTİVİTELİ HASTALIK

EK-2

SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz.

	Rahatça yapıyorum	Biraz zorlanarak yapıyorum	Çok zor yapıyorum	Hiç Yapamıyorum
Giyinip Kuşanma				
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil , kendiniz giyinebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Doğrulma				
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yatağa yatıp kalkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yemek Yeme				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Dolu bir fincanı veya bardağı ağzınıza götürebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yürüme				
Dışarıda, düz bir semin üzerinde yürütebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Hijyen				
Kendi kendinize yıkanıp, kurulanabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Tuvalette banyo yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Uzanma				
Başınızın biraz üzerinde duran 2.5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Eğilip yerden bir giysiye alabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Kavrama				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Daha önceden açılmış olab kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Günlük İşler				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Not: yardımcı bir cihaz kullanıyorsa puan en az 1, bir kişinin yardımı gerekiyorsa puan en az 2 , hem cihaz hem de bir kişi yardımı gerekiyorsa da puan 3 olarak işaretlenmelidir. Test skoru, toplam skorun işaretlenen soru adedine bölünmesi ile hesaplanır. En fazla 3 olabilir. Yüksek puan düşük sağlık durumunu gösterir.

Test Skoru (0-3): _ _ _ _ _

EK-3

EDMONTON KIRILGANLIK ÖLÇEĞİ

KIRILGANLIK ALANI	MADDE	0 PUAN	1 PUAN	2 PUAN
Bilişsel Durum	Lütfen bu çizili dairenin bir saat olduğunu düşünün. Sizden sayıları doğru yerlerine yerleştirmenizi ve sonra elinizle 11'i 10 geçeyi göstermenizi istiyorum.	Hata yok	Küçük yerleştirme hataları	Diğer hatalar
Genel Sağlık Durumu	Geçen yıl kaç defa hastaneye yattınız?	0	1-2	≥2
	Genel olarak sağlığını nasıl tanımlarsınız?	'Mükemmel' 'Çok iyi' 'İyi'	İdare eder	Kötü
Fonksiyonel Bağımsızlık	Aşağıdaki aktivite­lerden kaç tanesinde yardıma ihtiyaç duyuyorsunuz? • Yemek hazırlama • Alışveriş • Ulaşım • Telefon • Ev temizliği • Çamaşır yıkama • Para yönetimi • İlaç alma	0-1	2-4	5-8
Sosyal Destek	Yardıma ihtiyacınız olduğunda size yardım etmek isteyen ve yardım edebilecek birine güvenebilir misiniz?	Her zaman	Bazen	Hiç
İlaç kullanımı	Düzenli olarak 5 veya daha fazla farklı ilaç kullanıyor musunuz?	Hayır	Evet	
	Zaman zaman reçeteli ilaçlarınızı almayı unutuyor musunuz?	Hayır	Evet	
Beslenme	Son zamanlarda kıyafetlerinizde bollaşma olacak kadar kilo kaybınız oldu mu?	Hayır	Evet	
Ruh hali	Kendinizi sıklıkla üzgün ya da depresif hisseder misiniz?	Hayır	Evet	
Kontinans	İdrar kaçırma probleminiz var mı?	Hayır	Evet	
Fonksiyonel Performans	Sizden bu sandalyeye sırtınızı yaslayarak oturmanızı rica ediyorum. Size 'gidin' dediğim zaman sandalyeden kalkın ve zeminde işaretli olan yere kadar (yaklaşık 3 metre) Rahat ve güvenli bir şekilde yürüyün ve geri dönüp sandalyeye oturun. Süresini değerlendirin.	0-10 sn	10-20 sn	20 saniye veya hastanın isteksizliği veya yardıma ihtiyaç duyması
Toplam	Toplam skor, kolonların skorları toplamıdır.			

Skorlama:

0-5 = Kırıl­gan de­ğil

8-9 = Hafif Kırıl­gan

12-17 = Şiddetli kırıl­gan

6-7 = Görünüşte İncinebilir

10-11 = Orta Kırıl­gan

Toplam : ____/17

EK-4

Mini Nutritional Assessment

MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

Soyad:	Ad:			
Cinsiyet:	Yaş:	Ağırlık, kg:	Boy, cm:	Tarih:

Aşağıdaki soruları kutulara uygun rakamları yazarak yanıtlayın. Yazdığınız rakamları toplayın. Eğer Tarama puanı 11 veya altında ise Malnutrisyon Gösterge Puanı'nı elde etmek için değerlendirmeye devam edin.

Tamara A Son üç ayda iştahsızlığa, sindirim sorunlarına, çiğneme veya yutma zorluklarına bağlı olarak besin alımında bir azalma oldu mu? 0 = besin alımında şiddetli düşüş 1 = besin alımında orta derece düşüş 2 = besin alımında düşüş yok		J Hasta günde kaç öğün tam yemek yiyor? 0 = 1 öğün 1 = 2 öğün 2 = 3 öğün
B Son üç ay içindeki kilo kaybı durumu 0 = 3 kg'dan fazla kilo kaybı 1 = Bilinmiyor 2 = 1-3 kg arasında kilo kaybı 3 = Kilo kaybı yok		K Protein alımı için seçilen besinler • Günde en az bir porsiyon süt ürünü (süt, peynir, yoğurt) tüketiyor Evet ☐ Hayır ☐ • Haftada iki veya daha fazla porsiyon kuru baklagil veya yumurta tüketiyor Evet ☐ Hayır ☐ • Her gün et, balık veya beyaz et tüketiyor Evet ☐ Hayır ☐ 0.0 = Eğer evet sayısı 0 veya 1 ise 0.5 = Eğer evet sayısı 2 ise 1.0 = Eğer evet sayısı 3 ise
C Hareketlilik 0 = Yatak veya sandalyeye bağımlı 1 = Yataktan, sandalyeden kalkabiliyor ama evden dışarıya çıkamıyor 2 = Evden dışarı çıkabiliyor		L Her gün iki veya daha fazla porsiyon meyve veya sebze tüketiyor 0 = Hayır 1 = Evet
D Son üç ayda psikolojik stres veya akut hastalık şikayeti oldu mu? 0 = Evet 2 = Hayır		M Her gün kaç bardak sıvı (su, meyve suyu, kahve, çay, süt, vb.) tüketiyor? 0.0 = 3 bardaktan az 0.5 = 3-5 bardak 1.0 = 5 bardaktan fazla
E Nöropsikolojik problemler 0 = Ciddi bunama veya depresyon 1 = Hafif düzeyde bunama 2 = Hiçbir psikolojik problem yok		N Yemek yeme şekli nasıl? 0 = Yardımsız yemek yiyemiyor 1 = Güçle kendi kendine yemek yiyebiliyor ama zorlanıyor 2 = Sorunsuz bir biçimde kendi kendine yiyor
F Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = (Vücut ağırlığı-kg) / (Boy'un metre)² 0 = VKİ 19'dan az (19 dahil değil) 1 = VKİ 19'la 21 arası (21 dahil değil) 2 = VKİ 21'le 23 arası (23 dahil değil) 3 = VKİ 23 ve üzeri		O Beslenme durumu ile ilgili düşüncesi 0 = Kötü beslendiğini düşünüyor 1 = Kararsız 2 = Kendisini hiçbir beslenme sorunu olmayan bir kişi olarak görüyor
Tarama puanı (tamamı en çok 14 puan) 12-14 puan: Normal nütrisyonel durum 8-11 puan: Malnutrisyon riski altında 0-7 puan: Malnutrisyonlu Daha kapsamlı bir değerlendirme için G-R sorularını cevaplayınız		P Aynı yaştaki kişilerle karşılaştırıldığında, sağlık durumunu nasıl değerlendiriyor? 0.0 = İyi değil 0.5 = Bilmiyor 1.0 = İyi 2.0 = Çok iyi
Değerlendirme G Bağımsız yaşıyor (bakımevinde veya hastanede değil) 1 = Evet 0 = Hayır		Q Kol çevresi (cm) 0.0 = 21'den az 0.5 = 21-22 1.0 = 22 veya daha fazla
H Günde 3 adetten fazla reçeteli ilaç alma 0 = Evet 1 = Hayır		R Baldır çevresi (cm) 0 = 31'den az 1 = 31 veya daha fazla
I Bası yarası veya deri ülseri var 0 = Evet 1 = Hayır		Değerlendirme (en fazla 16 puan) Tarama puanı Toplam değerlendirme (en fazla 30 puan)

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of MNA®. Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 456-465.
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001; 56A: M366-377.
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature – What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.
 © Société des Produits Nestlé SA, Trademark Owners.
 © Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009
 Daha fazla bilgi için: www.mna-elderly.com

Malnutrisyon Gösterge Puanı

24 to 30 puan	☐	Normal nütrisyonel durum
17 to 23.5 puan	☐	Malnutrisyon riski altında
17 puandan aşağı	☐	Malnutrisyonlu

EK-5



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
25/11/2021 13:01 - E-91471371 - 514.01.99 - 21332
00133084993

Sayı : E-93471371-514.01.99
Konu : E.Kurul – E-21-817- Etik Kurul
Kararı

817 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nden "Altmış Yaş ve Üzeri Romatoid Artrit Tanılı Hastalarda Hastalık Aktivitesi İle Kırılabilirlik ve Nitrisyonel Durum Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

24/11/2021
Prof. Dr. Uğur KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Birimi Hacınefe Mah.
Ulucanlar Cad. No:89 Altındağ / ANKARA
Telefon: Faks No: 0312 363-33 96
e-Posta: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr İnternet Adresi: ayse.ozkul1@saglik.gov.tr

Bilgi için: Ayşe ÖZKUL
TIBBİ SEKRETER
Telefon No: (0 312) 595 31 89



EK-6

Evrak Tarih ve Sayısı: 16.06.2022-138677



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--138677
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

16.06.2022

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 16.06.2022 tarihinde saat 14:00'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 106 (yüz altı) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Kulak,Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı
Başkanlığına
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSPBVMPV0* Pin Kodu : 97592

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Etilik/Keçiören/ANKARA

Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90

Web: <http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Unvanı: Uzman



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

1/2

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSPBVMYPV0* Pin Kodu : 97592
Adres : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon : 0 312 304 61 73 Faks : 0 312 304 61 90
Web : http://sbu.edu.tr
Kep Adresi : sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



52	Dr. Tuğçe YILDIRIM	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	İzotomik kristaloit sıvı tedavisinin erken dönemde tam kan sayımı parametreleri üzerine etkisi	Kabul Edildi.
53	Dr.Çağrı Önal SIS	GTF Tıbbi Farmakoloji AD.Bşk.lığı	Taraxasterolün farelerde Analjezik aktivitesi ve olası mekanizmaları	Kabul Edildi.
54	Dr. Dilan KARAKUŞ	GTF Çocuk Sağ ve Hst AD.Bşk.lığı	Çocuk Endokrin Polikliniğine puberte prekoks ve prematür telarş tanısı alan hastaların verilerinin retrospektif olarak karşılaştırılması	Kabul Edildi.
55	Dr.Neslihan DURMAZ	Ankara Sağlık SUAM	Meningiomlarda CD133ve nestin ekspresyonlarının immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi histolojik grade ve prognostik faktörler ile ilişkisi	Kabul Edildi.
56	Dr.Ebru KARAÇALI	Ankara Sağlık SUAM	Altmış yaş ve üzeri Romatoid Artrit tanılı hastalarda hastalık aktivitesi ile kırılabilirlik ve nutrisyonel durum arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
57	Muhammet Enes BACAK	GTF Deri ve Zührevi AD.Bşk.lığı	Dermatolojik hastalıklarda kullanılan biyolojik ajan tedavisi sonrası tüberküloz gelişiminin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
58	Dr.Mehmet KAĞAN PAKDİL	Ankara Şehir SUAM	Doğum eyleminin ikinci evresinde sezaryen doğum yapan hastalarda maternal ve fetal komplikasyonların araştırılması	Kabul Edildi.
59	Dr.Ece Sena ÇAMLI KILIÇ	Ankara Şehir SUAM	İntrensek Sfinkter yetmezliği nedeniyle Tension Free Vajinal Tape (TVT) operasyonu uygulanan kadınların 5 yıllık sonuçları	Kabul Edildi.
60	Dr.Hüsamettin DURMUŞ	Ankara Şehir SUAM	Üst gastrointestinal sistem kanama bulguları ile başvuran ve endoskopi yapılan hastalarda; gastrin düzeyi ile endoskopik bulgular ve üst gastrointestinal kanama risk skorlamaları arasındaki ilişki	Kabul Edildi.
61	Dr.Aylin MUTLU	Ankara Şehir SUAM	Postmenopozal endometrial polip tanılı hastalarda karyovasküler risk faktörlerinin araştırılması	Kabul Edildi.
62	Dr.Yağnur UZUN	Ankara Şehir SUAM	Behçet hastalarında beslenme ve diyet inflamatuvar indeks ile tutulum tipleri ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
63	Dr.Yasin HAYDAROĞLU	Ankara Şehir SUAM	Polikistik Over Sendromu'lu hastalarda betatrophin düzeyinin önemi	Kabul Edildi.
64	Dr. Tansu ÇEVİK	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Tıbbi Deontolojinin uygulanabilirliği konusunda SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM Asistan hekimlerinin bilgi tutum ve davranışları	Kabul Edildi.
65	Dr. Abdullah Musa ALTAŞ	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Obstruktif uyku apnesi sendromu (OSAS) nedeniyle ekspansiyon sfinkter faringoplasti cerrahisi uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif dönemdeki ekokardiyografik bulgularının değerlendirilmesi	Kabul Edildi.
66	Dr. Şeyma GÖZALAN	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Tip 2 diyabet hastalarında metabolik parametrelerle uyku kalitesi ve gündüz uyukuluk hali	Kabul Edildi.
67	Dr.Mert SEYHAN	Ankara Sağlık SUAM	Evre 2-4 kronik böbrek hastalığı ile uyumlu diyabetik nefropatili hastalar ile primer glomerulonefrit tanılı hastaların yaşam ve uyku kalitesi açısından pittsburg uyku kalite indeksi (PSQI) ve kısa form indeksi (SF-36) göre karşılaştırılması	Kabul Edildi.
68	Dr.Nezaket Merve YAMAN AKKUŞ	Ankara Şehir SUAM	Akut pulmoner emboli hastalarında CRP/Albümin oranı ve AST/ALT oranı ile SPESİ skoru arasındaki ilişki	Kabul Edildi.
69	Dr.Nuh CAN KOÇAK	Ankara Şehir SUAM	Tam manyetik yükseltmeli sol ventrikül destek cihazının in vitro dolaşımında düşük ve yüksek devirlerdeki çalışmasının hemoliz ve tromboz üzerine etkisi	Kabul Edildi.
70	Dr.Serhat ÖZDOĞAN	Ankara Şehir SUAM	Kronik iskemik inme hastalarda düşük frekanslı tekrarlayan kranyal manyetik stimülasyonun(rTMS) üst ekstremitelerde spastisiteye etkisinin klinik ve elektrofizyolojik değerlendirilmesi	Kabul Edildi.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ebru KARAÇALI
Doğum yeri ve tarihi:
Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu: Evli
İletişim adresi ve telefonu:
Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ İç Hastalıkları 2018- Halen
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi 2013-2017
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi 2010-2013
Yavuz Sultan Selim Anadolu Lisesi 2005-2009
Yücetepe İlköğretim Okulu 2002-2005
Saray İlköğretim Okulu 1997- 2002

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tabip 2017-2018
Asistan Tabip 2018- Halen

IV- Mesleki Deneyimi

Yerköy İlçe Toplum Sağlığı Merkezi, Tabip, Yozgat, Aralık 2017- Nisan 2018

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği , Araştırma Görevlisi Doktor, Ankara 03.12.2018 - Halen

V- Katıldığı Eğitim Seminerleri

2. Kıbrıs Psikodrama Sempozyumu, Yakın Doğu Üniversitesi, Kıbrıs 2012 (Katılımcı)

İç Hastalıkları XXV. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Hacettepe Üniversitesi, Ankara 2020 (Katılımcı)

4. Hipertansiyon Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi, Hipertansiyon Diyaliz ve Transplantasyon Vakfı, E-Kongre 2020 (Katılımcı)

58. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları Kongresi, Türk Diyabet Cemiyeti- Türkiye Diyabet Vakfı, Antalya 2022 (Katılımcı)