

T.C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON  
ANABİLİM DALI  
PROF. DR. AYŞEÖL JALE SARAÇ

**ROMATOİD ARTRİT'TE DEPRESYON DÜZEYİ VE  
YAŞAM KALİTESİ**

132181

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

( UZMANLIK TEZİ )

DR. MURAT BALOĞLU

132181

TEZ YÖNETİCİSİ

DOÇ. DR. ALİ GÜR

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
ROMATOİD ARTRİTTE GENEL BİLGİLER.....	5
Epidemiyoloji.....	5
Etyoloji.....	5
Patojenez.....	6
Klinik .....	7
Eklem bulguları.....	7
Eklem dışı bulgular.....	11
Laboratuvar bulguları.....	12
Radyolojik bulgular.....	14
Fonksiyonel kapasite.....	15
Tanı kriterleri.....	16
Klinik remisyon kriterleri.....	16
Prognozu kötü etkileyen faktörler.....	17
Ayırıcı tanı.....	17
Mortalite.....	18
Tedavi.....	19
Romatoid artrit ve sosyal yaşam.....	28
Romatoid artrit ve yaşam kalitesi.....	28
MATERYAL VE METOD.....	32
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	38
ÖZET.....	41
İNGİLİZCE ÖZET .....	42
KAYNAKLAR .....	43

## ÖNSÖZ

Romatoid artrit, tüm romatizmal hastalıklar içerisinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Gerek görülme sıklığı ve gerekse oluşturduğu deformiteler ile tüm dünyada önemli sosyal ve ekonomik problemlere neden olmaktadır.

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde, romatoid artrit oluşturduğu fonksiyonel ve psikososyal kayıpların değerlendirilmesi önemlidir. Bu çalışmada aktif romatoid artritli hastalarda depresyon düzeyi ile klinik parametreler ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki araştırıldı.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarımındaki sınırsız katkılarından dolayı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşegül Jale SARAÇ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük katkıları olan, tecrübelerinden istifade etme fırsatı veren ve tez çalışmamda desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç.Dr.Ali GÜR'e ve yetişmemde emeği geçen ve tez çalışmamda her zaman yardımlarını gördüğüm sayın Yrd.Doç. Dr. Kemal NAS ve Yrd.Doç.Dr. Remzi ÇEVİK'e ve ayrıca Yrd. Doç.Ayşe Dicle TURHANOĞLU'na teşekkür ederim.

Rotasyonlarım süresince bilgilenmemde katkıları olan Dahiliye, Nöroloji ve Ortopedi Ana Bilim Dalı'nın değerli hocalarına teşekkür ederim.

Tezimin yazımı ve hazırlanmasında değerli katkılarından ötürü güzel insan sevgili arkadaşım Senem SÜTÇÜ'ye teşekkür ederim.

Kendileriyle çalışmaktan mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarıma ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı'nın tüm elemanlarına da teşekkür ederim.

Dr.Murat BALOĞLU  
DİYARBAKIR-2003

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

Romatoid artrit, kas-iskelet sistemi hastalıkları arasında fonksiyon kaybına neden olan önemli hastalıklardan biridir. Hastalık süreci boyunca yeterli tedavi görmeyen hastalarda eklem hasarı, deformite ve komplikasyonlar kaçınılmazdır. İleri dönemlerde deformiteler yol açarak fonksiyonel yetersizliğe neden olmakta ve bu da hastanın günlük yaşam aktivitelerini engellemektedir.

Gerek hastalığın direkt etkisiyle gerekse oluşan komplikasyonlar nedeniyle hastaların hayat süresi ve kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Remisyon ve alavlenmelerle seyreden bu hastalıkta ağrı da önemli bir problemdir. Bunlar göz önüne alınmca tüm kronik ağrılı durumlarda olduğu gibi kişinin ruhsal durumunun da etkilenmesi kaçınılmazdır.

Çalışmamızın amacı aktif romatoid artritli hastalarda depresyon düzeyi ile klinik parametreler ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## ROMATOİD ARTRİT

Romatooid artrit (RA), diatrodial eklemleri tutan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, ileri dönemlerde deformitelere neden olan, kronik, progresif, inflamatuvar bir hastalık olup extraartiküler tutulumlar da görülebilir (1).

Literatürde RA ilk kez 1859 yılında Garrod tarafından tanımlanmıştır (2).

### EPİDEMİYOLOJİ:

RA en önemli inflamatuvar artrittir ve dünya popülasyonunun % 0.5-1'ini etkilemektedir (3,4). Prevalansı yaklaşık % 1,5 olup, Kadınlar erkeklerden 2,5-3 kat daha fazla etkilenir (5). Yıllık insidansı % 0.3 civarındadır. Vakaların % 5-10'u juvenil başlangıçlı iken % 10'u ise 65 yaşından sonra başlamaktadır

### ETYOLOJİ

RA'nın kesin nedeni bilinmemektedir. Etiyolojide rol oynadığı düşünülen faktörler enfeksiyonlar, genetik, immün sistem bozukluğu, travma, stres, cinsiyet, endokrin faktörler ve çevredir (6). Ancak immünolojik etmenlerin etiyolojide rol oynadığı kesindir (5).

**1-Enfeksiyon:** RA'nın etiolojisinde öteden beri enfeksiyöz ajanlar suçlanmıştır. Ancak hastaların kanında ve eklem sıvısında mikroorganizma üretilmemiştir. Daha çok viral faktörler üzerinde durulmakta olup, virüslerden en çok suçlanan retro virüslerdir. HTLV Tip-1'in romatooid artrite benzer bir artrite neden olduğu bildirilmiştir (7).

RA'da Epstein-Barr virüs titresi yüksektir. RA'lı hastaların kanında bu virüs ile infekte B lenfositleri izole edilmiştir. Ancak bu virüsün hastalığı başlattığına dair direkt bir bulgu yoktur (8).

RA'lı hastaların sinovyumunda Parvovirus B-19'a rastlandığına dair çalışmalarda vardır (9).

**2-Genetik:** Monozigot ikizlerde RA çıkma şansının, dizigotlara göre % 15 daha sık olması da genetik faktörü düşündürür. RA ile MHC tarafından kodlanan HLA sınıf 1 allelleri arasında zayıf ilişkiye karşılık HLA sınıf 2 allellerinden HLA DR4 arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konmuştur. Bugün için DR4 ve DR2'nin tek başına hastalığı başlatan bir faktör değil de hastalığa yatkınlık ve şiddeti artıran faktörler olduğu bilinmektedir (10). HLA DR4, RF (+) olguların % 80'inde vardır.

**3-İmmünoloji:** RA'da otoantijenlere karşı gelişen duyarlılık olayın başlangıcını oluşturur. Burada üzerinde durulan antijen, değişime uğramış immünglobülinlerdir. Otoimmünite ile ilgili en önemli bulgu kan ve sinovial dokuda bulunan IgG molekülüne karşı oluşan otoantikordur. RF, IgG'nin Fc kısmına karşı gelişen bir otoantikor olup, bu IgM, IgG, IgA, IgE yapısında olabilir. Sinovyadaki RF'ün çoğu IgM ve IgG, az bir kısmı ise IgA şeklindedir. IgG kendisine karşı oluşan Ak'larla birleşerek immün kompleksi oluşturur. Bu da sinovyadaki kompleman sistemini aktifler ve sonuçta iltihap mediatörleri ortaya çıkar. Lökositler immün kompleksi fagosite eder ve böylece lökositler parçalanınca PG'ler ve lizozomal enzimler açığa çıkar ve bunlar eklemlerde yıkıma neden olur.

**4-Seks Hormonları:** Kadınlar erkeklere göre RA'ya 2-4 kat daha sık yakalanırlar. Kadının doğurganlık yaşında bu oran 5/1'e ulaşır. Gebeliğin son trimesterindeki remisyonun ve doğum sonrası alevlenmenin sebebi henüz anlaşılamamıştır. Oral kontraseptif ve postmenopozal östrojen alanlarda insidansın düştüğü yolunda çalışmalar çelişkilidir. Bekar kadınlar düşük, evliler yüksek, boşanmışlar ise ara risktedir. Tüm bu olaylar seks hormonlarının RA üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (12).

#### **PATOGENEZ:**

Hastalığın en sık rastlanan klinik bulgusu küçük eklemlerdeki simetrik artrittir. Bu nedenle hastalığın oluşumunda eklemlerde ortaya çıkan değişimler öncelikle incelenmelidir. Normalde sinovyum, eklemlerin kemik ve kıkırdak yüzeylerini kaplar. Böylece eklem yüzeyini korur ve hareketi sağlar. Ayrıca sinovyal sıvının oluşmasını da sağlar. Bu sıvının viskozitesini sağlayan, sinovyumda yapılan glikozaminoglikanlar olup, bunlardan en önemlisi ise hyalüronik asittir (19). RA'da kartilajın yapısında yer alan fibronektin ve glikozaminoglikanların yapım ve yıkımında anormalliklerin olduğu yönünde çalışmalar vardır (11).

RA'lı hastalarda sinovyum, sistemik immün yanıtı oluşturan efektör bir organdır. Sinovyal eklem aralığında T hücreleri, makrofajlar ve plazma hücreleri birikir. Sinovitin şiddetini belirleyen bu hücrelerden salınan sitokinlerdir. Sitokinlerden İL-1, enflamasyon ve doku hasarında; TNF-alfa ise kıkırdak ve kemik erozyonlarından sorumludur.

RA'da sinovyumda ilk dönemde ödem ve anjiogenezis ön planda olup, geç dönemde hücre hiperplazisi ve sinovit gelişir. TNF-alfa, başta İL-1 olmak üzere diğer sitokinlerin salınımına yol açar. İL-1 ve TNF-alfa'nın karşılıklı etkileşimleri vardır. İL-6 ise karaciğerde akut faz reaktanlarının üretimini uyarır. TGF ise trombosit kökenlidir ve sinovyal fibroblast hiperplazisine yol açarak anjiogenezise yol açar (10).

Sonuçta RA'da sinovit başlangıç lezyonu olup, ilk başta oluşan konjesyon ve ödemi mononükleer hücre infiltrasyonu izler. Böylece sinovyal hücre hipertrofisine bağlı gelişen pannus dokusu oluşur ki bu da sinovyal dokunun yerine geçerek; eklem kıkırdağını, kapsülünü ve periartiküler dokuları istila eder. Olay ilerlerse pannus tamamen eklem kıkırdağının yerini alır ve asellüler fibröz bir doku oluşur. Bu fibröz doku fibröz ankilozu oluşturur ve bu da tutulan eklemlerde hareket kısıtlılığına yol açar.

## **KLİNİK:**

RA'da klinik genellikle sinsi başlar ve yavaş gidişlidir. Ancak bazen akut bir tablo şeklinde de başlayıp, gelişebilir. Yani hastalığın seyri değişkendir.

**I-Eklemler bulguları:**Hastalığın başlıca özelliği artrit olup; eklemlerde tutukluk, yumuşak dokuda şişlik, sıcaklık, hassasiyet ve fonksiyon kaybı ile karakterize inflamatuvar bir sinoviyal eklemler şeklinde. Hastalarda zamanla eklemler harabiyeti, kırık ve kemik erozyonu gelişir. Özellikle küçük eklemlerde (MKF, PİF, MTF ve el bileği) simetrik şişlik, ağrı ve sabah tutukluğu vardır. Sabah tutukluğu özellikle ellerde yumruk yapma ve kavramada güçlük şeklinde belirir (20). En sık gelişen başlangıç şekli budur. Sabah tutukluğunun uyku esnasında inflamasyon dokudaki ödeme bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu tutukluk genelde birkaç saat sürer ve hareketle azalarak kaybolur.

Extensör tendon kılıflarının tenosinoviti ile el bileği ve elin dorsal yüzünde ağrısız şişme yine en erken bulgulardandır. Fleksör tenosinovite daha sık görülür ve avuç içinde çizgisel şişlikler şeklinde olup buna bağlı tetik parmak tendon rüptürü de gelişebilir.

## **El bileği:**

RA'da sık tutulan eklemlerdir. El bileğindeki sinoviyal proliferasyonunun yaptığı basınç bağları, tendonları ve distal radioulnar eklemlerini bozar. El bileğinin volar yüzünde sinoviyal proliferasyon sonucu sinoviyal protrüzyon kistleri gelişir. Bu sinoviyal proliferasyon median siniri sıkıştırarak "Karpal Tunnel Sendromuna" yol açabilir. Distal ulnar resesinde bulunan ulnar bursa RA'da ilk tutulan yerlerden biridir. Bu eklemi bir arada tutan fibröz ligaman sinoviyal eklemlerle birlikte yıpranarak zayıflarsa, ulna dorsal yöne doğru hareket ederek belirgin hale gelir ki buna "Kaput ulna" denir.

## **Dirsek:**

RA'da dirsek % 30-40 olaya katılır. Ancak fonksiyonları korunmuştur. Median epikondil ile olekranon arası oluktan geçen ulnar sinirin sıkışması ile "Kubital Tunnel Sendromu" oluşur ki sinirin innervasyon alanında ağrı ve parestezi meydana gelir. Dirsekler arkaya doğru şişince dirsek ekstansiyonu da güçleşir. Dizde olduğu gibi dirsekte de sinoviya yırtılması ile sıvının ön kol kaslarına yayılarak şişlik ve ağrı yapma olasılığı vardır.(23).

## **Omuz:**

RA'da pek sık tutulmaz. Genelde RA'nın ağır formlarında ve geç dönemlerinde semptomlar görülür. Omuzun tutulması ile hareketlerde kısıtlanma, subluksasyon ve kronik ağrıya yol açan rotator kas yırtığı görülebilir (24).

## **Kalça:**

Koksofemoral eklemler sık tutulmaz. Ancak ağır eklemler lezyonları ile seyreden RA'da tutulma olasılığı fazladır. Bu eklemin ağır eroziv artritinde asetabulumun yumuşaması, femur başının asetabulum ile beraber pelvis boşluğuna doğru belirginleşmesine "Protrusio Acetabuli" denir (27). RA'lı hastalarda kalça

ekleminin esas lezyonu, özellikle steroid tedavisi ile gelişen femur başının avasküler nekrozudur. Çoğu kez kalçanın dış yanında duyulan ağrı, sinovitten çok "trokanterik bursit" ağrısıdır. Sakroiliak eklem tutulumu nadirdir.

#### **Diz:**

RA'da en sık tutulan eklemlerden biridir. Dizde sinoviyal hipertrofi ve efüzyon sıklığıdır. Diz tutulumundan kısa bir süre sonra quadriceps kas atrofisi gelişir ve dizin tam ekstansiyonunda kısıtlanma ortaya çıkar (26,32). Sinoviyal sıvı 5 ml'yi geçince dizdeki efüzyon fark edilir. Hastalık ilerledikçe diz eklemi içindeki sıvının artması ile diz arkasında sinoviyal bir kist oluşur ki buna **Baker Kisti** denir. Bazen bu kist yırtılır ve eklem sıvısı baldır kaslarına yayılarak ateş, lokositoz, şişlik ve hassasiyet ile karakterize akut tromboflebiti andırabilir. Zamanla eklem stabilitesinde bozulma genuvarum ve valgum deformitesi oluşur (27).

#### **Ayak:**

RA'da ayak eklemleri sık tutulur. Ayak bileği ödemi erken bir bulgu olabilir. Subtalar eklem sıklıkla tutulur. MTF'ler erken dönemlerde tutulur. Metatars başlarının plantar yöne subluksasyonu sonucu PIF eklemlerde "Tetik Parmak" oluşur. Şayet PIF eklemler dorsale protrüze olursa Çekiç Parmak gelişir. Zamanla ayakta Hallux-Valgus deformitesi oluşur. Bilek çevresi yumuşak dokularda ve aşil tendonunda romatoid nodüller gelişebilir (28).

#### **Temporo Mandibular Eklem:**

Sıklıkla tutulur (%25). Zaman zaman akut ağrı ve ağzı açıp kapamada güçlük olabilir. Palpasyonla eklem üstünde hassasiyet ve krepitasyon alınır.

#### **Servikal Vertebra:**

RA'nın ilerlemesi ile birlikte servikal vertebranın tutulum riskide artar. Diskovertebral eklemlerde osteokondral destrüksiyon oluşur. Ağrı, sinoviyal zarla kaplı Luscka eklemlerinin yada apofizel eklemlerin destrüksiyonu sonucu gelişen kronik servikal insitabilite sonucu ortaya çıkar. Servikal subluksasyonun en erken belirtisi oksiputa yayılan ağrıdır. Ellerde doku kaybı ile yavaş seyirli spastik quadraparezi ve geçici medüller disfonksiyon atakları görülebilir.

#### **Diğer eklemler:**

Sternoklavikuler ve manibriosternal eklemlerde de lezyon oluşabilir. Krikoaritenoid eklem tutulumu ses kısıklığı ve seste kabalaşmaya neden olur (23). İleri vakalarda bilateral larinx obstrüksiyonu ve ölüm olabilir (29).

#### **Deri bulguları:**

En sık görülen deri bulgusu romatoid nodüllerdir. En sık ön kolda, dirseğe yakın bölgelerde oluşur. RF faktör (+) olan RA'lıların % 25'inde görülür. Ağrısız, soliter veya çok sayıda 2-3 mm'den 2-3 cm'ye değişen büyüklükte olurlar. Bu nodüller daha çok dirsek ekstensör yüzünde, el-parmak eklemleri

çevresinde, aşil tendonu üzerinde, oksipital veya sakral bölgede görülür. Ayrıca AC, kalp, göz gibi visseral organlarda da olabilir. Hastalık remisyona girince kaybolabilir (30). Modifiye ilaçlarla nodül küçülürken, MTX bu nodüllerin büyümesine yol açar.

#### **Kaslar:**

RA'da kas atrofisi siktir. Hasta eklemlere yakın kaslarda atrofi gelişimi siktir. Kas güçsüzlüğünün en önemli nedeni, eklemlerde oluşan sinovite bağılı olarak oluşan fonksiyonel yetersizliktir. Ancak ilaçlara bağılı miyopatiler de siktir (D-Penisilamin, hidrosiklorokin). Kronik steroid kullanımı da ağır kas atrofilerine yol açar. Kas atrofisi en sık el interossöz kasları ve quadriseps kaslarında görülür (31).

#### **Vaskülit:**

Vaskülitli vakalar progresyonu hızlı vakalardır. Klinik olarak Reynaud fenomeni değışik tipte deri ve tırnak lezyonları, deri ülserleri ve gangrenler görülebilir.

#### **Kalp tutulumu:**

Perikardit, miyokardit, endokardit, kapak lezyonları, ileti bozuklukları ve koroner arterit şeklinde ortaya çıkabilir. En sık perikardit görülür (32). Nadiren tamponat veya konsriktif perikardite yol açar. RA'da kalp tutulumu ile ilişkili olarak lipoprotein düzeylerinin önemli olabileceğini ve lipoprotein düzeyleri ile akut faz reaktanları arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (11,13).

#### **Solunum sistemi:**

RA akciğerlerde

- 1-Plörezi: Eksuda tarzındadır. Plevral sıvıda protein ve LDH seviyesi artmış, glikoz seviyesi ise azalmıştır.
- 2-İntertisyel fibrozis: Her iki AC'de ilerleyerek bronşektazi geliştirebilir.
- 3-Pulmoner HT: Nadirdir. Corpulmonale ve ölüm gelişebilir.
- 4-Nodüler AC hastalığı: Romatik nodüller AC'de olabilir. Tbc'yi taklit edebilir.
- 5-Caplan sendromu: Nadirdir. Kömür, kireç, altın madeni ocaklarında çalışan ve pnömokonyoz yapıcı maddelere maruz kalan RA'lı işçilerde görülür.

#### **Göz tutulumu:**

Çeşitli şekillerde olabilir. RA'da keratokonjiktivitis sicca (KKS) en sık rastlanan göz bulgusudur (26,15). Vakaların %10-30'unda görülür. Gözyaşı bezinde lenfosit infiltrasyonu sonucu atrofi ve fibrozis gelişerek gözyaşı salgısı azalır. KKS genellikle tükürük azlığı ile beraber olup, bu olaya **Sicca sendromu** denir. RA'da ayrıca siklerit, episiklerit ve skleromalazi görülür. Episklerit görme kaybına yol açmazken sklerit; sekonder üveit, keratit veya katarakta yol açarak görme kaybına neden olabilir ve oldukça ağrılıdır (26). Ayrıca RA'da tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da gözü etkileyebilir.

**Glukokortikoidler:**Katarakt ve glokoma

**Altın:** Konjunktival ve korneal lezyona

**Antimalariyaller:** Keratopati ve retinopatiye yol açabilirler.

RA'lı hastaların % 10-30'unda Sjögren Sendromu (SjS) görülür.SjS'li hastaların ise % 50'sinde RA vardır.

**Nörolojik bulgular:**

En sık görülen nörolojik bulgu sıkışma nöropatileri ve bunların başlıca nedeni şişerek sıkışan tenosinovitlerdir (35). Karpal Tunnel Sendromu (KTS) en sık görülen sıkışma sendromudur. KTS'de medianus sıkışır. Tarsal Tunnel Sendromunda (TTS) ise n.tibialis posterior sıkışır ve sonuçta duyu ve motor kayıplar oluşur. Daha az oranda radial ve ulnar sinirler sıkışır.Yine atlantoaksiyel sublüksasyon sonucu servikal myelopati ve otonom sinir sistemi tutulumu, nadir olsa görülebilir (26). Periferik sinirlerin vasa nervorumlarının vaskülitine bağlı olarak hafif, difüz, periferal, sensoryal nöropati (Mononöritis multipleks) görülebilir (8).

**Kemikler:**

RA'da kemik tutulumu ilk kez 1865 yılında Barwel'ce tanımlanmıştır (62). RA'da jeneralize ve periartiküler osteoporoz görüldüğü bilinmektedir. Periartiküler değişiklikler, RA'da görülen en erken değişikliklerden biridir (63). Ayrıca eklem aralığında daralma ve erozyonlar da tipik radyolojik bulgulardandır. RA'daki osteoporoz tedavisi klasik osteoporoz tedavisinden farklılık göstermez. RA'lı hastalarda kalça ve omurgada kırık riski artmıştır. RA'lı kadın hastalarda osteoporoz normal popülasyona göre 2 kat daha sık görülür ve RA'lı kadınlarda ileri yaş, düşük vücut ağırlığı, steroid kullanımı, fiziksel yetmezlik, RF (+)'liği osteoporoz ile ilişkilidir (96).

**Hematolojik bulgular:**

RA'lı hastaların % 30-70 inde anemi görülür (65). RA'daki normokrom normoster anemi klasik bir bulgudur ve hastalığın aktivitesi ile koreledir. 4 tip anemi vardır.

**1-Kronik hastalık anemisi:** normokrom normosterdir. Kronik hastalık anemisine yol açtığı düşünülen 2 mekanizma sözkonusudur.

a) Demirin makrofajlarda hapsolarak hemoglobin sentezinde kullanılamaması.

b) Kemik iliğinin hemoglobin sentezine uygun bir şekilde eritropoezisi arttıramaması (65).

Tüm bu olaylarda İL-1, İL-6 ve TNF-alfa gibi inflamatuvar medyatörlerin rolü vardır (66).

**2-Fe eksikliği anemisi:** İlaça bağlı veya GIS kanaması sonucu.

**3-Makrositer anemi:**Sitotoksik ilaçlara bağlı sekonder kemik iliği supresyonu sonucu.

**4-Felty sendromu:**Hipersplenizme bağlı eritrositlerin dalakta sekestre olması ile oluşur. Lökopeni, felty sendromunda rastlanan en önemli bulgudur. Deri altı nodülleri, ateş, zayıflama, deride pigmentasyon artışı, splenomegali ve vaskülitik bacak ülserleri belli başlı bulgulardır. Felty sendromunda ANA, RF,

## 2-EKLEM DIŞI BULGULAR (25).

Bulgu	Özellikler
1-Genel hastalık hali	Yorgunluk, kilo kaybı, anemi, ateş
2-Subkutan nodüller	El bilekleri, dirsekler, aşil tendonu, plevra, AC'ler, perikard
3-Hematolojik sorunlar	Kronik hastalık anemisi, Fe eksiklik anemisi, Kemik iliği süpresyonu, hemolitik (Felty sendromu).
4-Lenf adenomegali (%30-70)	Hasta eklemlere yakın bölgesel, küçük, ağrısız, mobil ve orta sertlikte.
5-Göz tutulumu	Sjögren sendromu, KKS, Sklerit, Skleromalazi.
6-Nörolojik problemler	Tuzak nöropati, servikal miyelopati, periferik nöropati, mononöritis multipleks
7-Vaskülit (%1)	Deri ülserleri, bağırsak infarktüsü, parmak (tırnak) yatağı lezyonları, periferik gangren
8-Plevropulmoner tutulum <%4*	Plevral effüzyon (Düşük şeker içerikli), intertisyel fibrozis, pulmoner nodül, kavitasyon, hemoptizi.
9-Kardiyak tutulum <%10	Perikard konstüksiyonu veya tamponadı.
10-Kemik tutulumu	Periartiküler ve jeneralize osteoporoz
11-Yumuşak doku tutulumu	Tendinit, bursit.
12-Miyojenik tutulum	Atrofi, miyelopati.
13-Renal tutulum	Nonspesifik intertisyel fibrozis, kronik pyelonefrit.
14-Amiloidoz (%3-5)	Ödem, genel durum bozukluğu. HSM, böbrek yetmezliği

\*=Postmortem bulgu

kryoglobulinler ve düşük kompleman değerleri mevcuttur (26,8). Trombositoz RA'nın akut döneminde; eozinofili ise sistemik tutulumda belirginleşir. Lenf adenopati ise erkeklerde ve seropozitif olanlarda sıktır. RA'da lenfoma normalden daha fazladır.

#### **Böbrek tutulumu:**

RA'da böbrek tutulumu nadirdir. Kronik RA'lılarda ve still hastalığında komplikasyon olarak amiloidoz gelişir ki bu, kısmen primer hastalığa, kısmen de tedavide kullanılan ilaçlara bağlıdır. RA'da amiloidoz % 5 oranında görülür. Siklosporin A böbrek kan akımında azalma ve hipertansiyona (HT); uzun süre ve yüksek doz alanlarda ise kronik tubuler interstisyel nefrite yol açar. Fenasetin, renal papiller nekroza, Altın (Au) ve penisilamin ise nefrotik sendroma yol açar (33)

#### **LABORATUAR:**

RA'da laboratuvar testleri tek başına tanı koydurmamakla beraber hastalığın takibinde önemlidir (35).

##### **1- Tam kan:**

RA'da normokrom normositer bir anemi mevcut olup, serum Fe'si düşük, serum Fe bağlama kapasitesi ise normaldir. RA'nin tedavi ile düzelmesi ile bu anemi düzelir. Özellikle bu anemilerde eritropoietin tedavisine iyi yanıt alınır (8). RA'lı anemik hastaların % 30-50'sinde Fe eksikliği bildirilmiştir (67). Bunun başlıca nedeni kronik NSAID ilaç kullanımına bağlı GIS'ten olan kayıptır. RA'lı hastalarda Fe eksikliği ve kronik hastalık anemisi sıklıkla birlikte görülebilir (67). RA'da makrositer anemi de görülebilir. Bir çalışmada RA'lı hastaların %29'unda B12, % 21'inde folik asit eksikliği saptanmıştır (67). Bu tablo MTX veya AZT kullanımına bağlı olarak ta gelişebilir. RA'da akut dönemde lokositoz ve nötrofili sık karşılaşılan bir bulgudur. Lökositoz ve nötrofili, steroid kullanımına bağlı olarak ta gelişebilir. Bazı hastalarda belirgin eozinofili de görülebilir. Bu hastalarda vaskülit, plöroperikardit, pulmoner fibroz ve subkutan nodüllerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. RA'da lökopeni nadirdir (%1,7). Çoğunlukla kullanılan ilaçlara bağlı gelişir. Akut dönemde trombositoz sık rastlanır. Trombositoz görülen hastalarda AC tutulumu, vaskülit, nöropati gibi eklem dışı tutulum daha sıktır (68).

##### **2-Akut faz reaktanları:**

RA'lı hastaların aktivitesinin ve enflamasyonunun ölçümünde en yaygın kullanılan testler eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleridir (28,8). İnflamasyonda salgılanan sikokinlere hepatositlerin bir yanıtı olarak, bazı proteinlerin sentezi artarken, bazılarınınki azalır. Albumin ve transferrin seviyeleri azalırken; ESH, CRP, serum amiloid, alfa 1 antitripsin, haptoglobin, fibrinojen, seruloplazmin, kompleman C3 ve C4 seviyeleri artar. ESH akut bir stimulustan 3-5 gün sonra, CRP ise saatler içerisinde maksimum seviyeye yükselir (21). Klinik olarak aktif hastaların az bir kısmında ESH normaldir (69). CRP ise hastalık aktivitesinin ölçülmesinde iyi bir belirleyicidir. Akut olayda saatler

içerisinde yükselir ve 1-3 gün içerisinde normal düzeyinin 1000 katına kadar yükselebilir ve yine akut olayın bitimiyle kısa zamanda normale döner. CRP ve ESH yüksekliği 6-12 ay gibi kısa süre sonraki radyolojik progresyonun bir göstergesi olabilir (70).

#### **CRP'nin ESH'ya olan üstünlükleri:**

- a) ESH'ya göre daha çabuk yükselip normale döner.
- b) Akut faz yanıtı sırasında daha geniş bir ölçek aralığında değişim gösterir.
- c) Saklanmış serum örneklerinden çalışılabilir.
- d) Yaş, Hgb düzeyi, Ig düzeyi gibi faktörlerden etkilenmez.

#### **3-İmmünolojik Testler:**

RA'lı hastalarda görülen otoantikörlerin başında Romatoid faktör (RF) gelir. RF, İgG'nin Fc fragmanına karşı oluşan antikörleri tanımlar. RF en çok İgM yapısında olmakla birlikte İgG, İgA, İgE yapısında da olabilir (34). RF (+) olması tek başına tanı koydurmadığı gibi, (-) olması da tanıyı ekarte ettirmez (21). RF erişkin RA'da % 70-80 (+)'tir. RF (+)'liği sağlıklı gençlerde % 5, yaşlılarda ise %3-25 oranında görülebilir. Sağlıklı kişilerde görülen RF titreleri 1/40 ve 1/160 arasında değişir. RF titresi ne kadar yüksekse ve ne kadar erken (+)'leşirse hastalık o kadar progresif, şiddetli ve destrüktif olur (36). Tipik RA'lı hastaların en az % 50'si başlangıçta RF (-) iken bunların bir kısmı 2 yıl içinde (+) leşir. % 20'si ise sürekli seronegatif olarak kalır (6).

Serum kompleman düzeyi, genelde normal veya hafif artmıştır. Ancak ciddi seyirli, vaskülitli ve ağır enfeksiyonun eşlik ettiği durumlarda düşük olabilir (37).

ANA ise RA'lı hastaların % 60'ında (+) olup, hastalık için spesifik değildir (69,27). Ancak bu hastalarda eklem bulgularının daha şiddetli olduğu ve vaskülitin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

APR (Anti Perinükleer Faktör) % 80 oranında görülür.

AKA (Anti Keratinize Epitel ) ları % 50-60 görülür.

GS-ANA (Granülosit Spesifik Antinükleer Ak) özellikle felty sendromunda görülür (35).

Anti-RA33 ve AKA %35 oranında görülür. SLE ve mix bağ doku hastalıklarında önemli oranda (+)'tir. Erken RA'nın tanınmasında ve radyolojik erozyonların tahmin edilmesinde önemli olduğu öne sürülmüştür.

SjS gelişen RA'li hastalarda Anti-Ro ve Anti-La antikörleri görülür. Hastaların 1/3'ünde ANCA (+)'liği çoğunlukla p-ANCA tipindedir ve laktoferrine karşıdır.

Tüm bu antikörler RA belirtileri görülmeden (+) leşebilirler ve eroziv bir hastalığa delalet edebilirler.

#### **4-Sinoviyal Sıvı:**

RA'daki sinoviyal sıvı inflamatuvar karakterde olup, görünümü hafif bulanık, vizkositesi azalmış, müsün pıhtı testi ise bozuktur. Sinoviyal sıvıda glikoz ve kompleman değerleri düşüktür (25). Lökosit sayısı 5000-50000 arasındadır ve % 50-70'ini PNL'ler oluşturur.

## **RADYOLOJİ:**

RA'daki radyolojik değişiklikler en çok eklem çevresinde olur. Hastalığın şiddetini değerlendirmede direk radyografinin rolü bilinmektedir. Ancak son yıllarda erken tanı ve tedavi takibinde duyarlılığı yüksek yeni görüntüleme yöntemlerinin arayışı söz konusudur. RA'da ilk radyolojik bulgu periartiküler dokulardaki yumuşak doku şişliğidir. RA öncelikle el, el-bilek, ayak, ayak-bilek gibi küçük eklemleri tutmakla birlikte diz, dirsek, omuz ve kalça gibi büyük eklemleri de tutabilir. Tutulum her eklem bölgesinde farklılıklar gösterir. Başta lokal olan periartiküler osteoporoz zamanla yaygınlaşır. Çok erken oluşan erozyonlar hastalığın ağırlığını belirler. Kıkırdak ve yumuşak dokuda kalsifikasyon oluşmaz. Skleroz, osteofit, periostal reaksiyon ve ankiloz RA'nın radyolojisinde olağan değildir (26).

Günümüzde RA için kullanılan radyolojik yöntemler

1-Konvansiyonel radyografi

2-Spesiyalize edilmiş film radyografi

3-Kemik sintigrafisi

4-Artrografi

5-BT ve MRI'dır.

RA'daki radyolojik evreleme aşağıdaki sıralamaya göre yapılır (26).

Evre 0:Normal

Evre 1:(erken evre):

- a)Periartiküler yumuşak doku şişliği.
- b)Periartiküler osteoporoz
- c)Minimal eklem daralması.

Evre 2:(Orta derecede ilerleme):

- a)Osteoporoz artışı
- b)Eklem aralığında belirgin daralma
- c)Erozyonlar

Evre 3:(Ağır destrüktif dönem):

- a)Destrüksiyon artışı
- b)Eklem aralığında belirgin daralma
- c)Deformasyonlar

Evre 4:(Terminal evre)

- a)Eklem yüzünde bozulma
- b)Geniş deformiteler
- c)Luksasyonlar
- d)Yeni kemik oluşumları

Radyografi tendon ve ligamanların yapışma yerlerindeki erozyonları görüntüler. Plevro-pulmoner tutulumda akciğer grafisi ile plevral effüzyon veya pulmoner nodüller gibi non spesifik bulgular ortaya konabilir.

Ultrasonografi, eklem bölgeleri dışındaki tendon ve kas gibi yumuşak dokuları ilgilendiren bursit ve tendon rüptürü gibi komplikasyonlarda tanıya yardımcıdır (73).

BT, RA'ya bağlı plevro-pulmoner tutulumda endikedir. RA'da görülebilen plevral effüzyon, fibrozan alveolid gibi bir dizi değişiklikler BT ile gösterilebilir.

MRI, RA'da ekstra artiküler lokalizasyonda görülebilen tenosinovit gibi yumuşak dokuyu ilgilendiren tutulumlarda ve tendon rüptürü gibi yumuşak doku komplikasyonlarında tanıya yardımcı olur. Sonuç olarak henüz rutin kullanıma girmemiş olmakla birlikte RA'da erken dönem değişikliklerini en yüksek duyarlılıkta görüntüleyen yöntem MRI'dir (74,85,86,87).

#### **ROMATOİD ARTRİTTE FONKSİYONEL KAPASİTE (20).**

**1.Derece:** Tüm aktivitelerini yerine getirebilir.

**2.Derece:** Minimal kısıtlamaya rağmen kendi işlerini, normal günlük aktivitelerini yerine getirebilir.

**3.Derece:** Kendi bakımını yapabilir, fakat işini ve normal günlük aktivitelerini tam olarak yerine getiremez.

**4.Derece:** Kendi bakımı dahil tüm aktiviteleri sınırlıdır. (Tekerlekli sandalyeye bağımlı veya yatalak hasta).

### TANI KRİTERLERİ (37).

1987 American Rheumatism Association (ARA) kriterlerine göre 4 veya 4'den fazla kriter varlığında RA tanısı konur. İlk 4 kriter en az 6 hafta süre ile var olmalıdır.(28,34).

1-Sabah tutukluğu	Eklemlerde ve eklem çevresinde 1 saatten fazla süren sabah tutukluğu
2-Üç veya daha fazla eklemden artrit	Doktor tarafından sağ ve sol 14 eklem bölgesinde (PIF, MKF, el-bilek, dirsek, ayak bileği, MTF) görülen yumuşak doku şişliği veya effüzyon.
3-El eklemlerinde artrit	En az bir el-bilek,MTF,PIF eklemlerinde şişlik.
4-Simetrik Artrit	Sağ ve sol taraf eklem bölgelerinde aynı anda tutulma.
5-Romatoid Nodüller	Doktor tarafından gözlenen kemik çıkıntıları veya bası bölgeleri üzerinde subkutan nodüller.
6-Romatoid faktör pozitifliği	Herhangi bir metod ile anormal miktarda romatoid faktör pozitifliği.
7- Tipik radyolojik değişiklikler	Ön-arka ve el-bilek grafilerinde erozyonlar, eklem çevresinde dekalsifikasyon (periartiküler osteopeni).

### KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

RA, klinik seyir ve prognoz açısından değişkenlik gösterir. Bir kısmı benign seyrederken, bazılarında şiddetli bir gidiş söz konusudur. En az 2 ay süre ile aşağıdaki kriterlerden 5'i varsa hasta remisyonudur (28,8). Genellikle daha genç yaşta başlayan RA'nın ileri yaşlarda başlayan RA'dan prognozunun daha kötü olduğuna dair klasik bir düşünce olmakla birlikte bazı çalışmalarda ileri yaşlarda başlayan RA'nın daha genç yaşlarda başlayan RA kadar kötü prognoza sahip olabileceği yönünde çalışmalar da vardır (15).

#### Remisyon kriterleri (38).

- 1-Onbeş dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu
- 2-Yorgunluk olmaması
- 3-Eklem ağrısının olmaması
- 4-Hareketle eklemden hassasiyet ve ağrı olmaması
- 5-Tendon kılıfları ve eklemlerde yumuşak doku şişliği olmaması
- 6-ESH'nın erkeklerde 20 mm/saat, kadınlarda 30 mm/saatten az olması

### **Prognozu kötü etkileyen faktörler (28,38)**

- 1-Hızla artan eklem hasarı
  - a) Kontrol edilemeyen poliartrit
  - b) Yapısal hasar ve deformite
  - c) Fonksiyonel yetersizlik
- 2-Eklem dışı tutulumların mevcudiyeti
  - a) Lokal veya sistemik nodüllerin varlığı.
- 3-Pisiko sosyal problemler
  - a) Hastanın ters reaksiyonları
- 4-Yüksek RF seviyesi, İmmün komplekslerin varlığı

### **AYIRICI TANI**

RA tanısında en güç dönem başlangıç dönemidir. Asimetrik tutulum, RF negatifliği, hastalığın başlangıçtaki hafif seyri ve erken dönemde semptomların düzensizliği sebebiyle tanı zordur (40). American Romatizma Birliği tarafından belirlenen RA kalsifikasyon kriterleri, esas olarak RA düşünülen hastalar için kullanılır. Özellikle ateş ve poliartrit ile başvuran hastalarda ayırıcı tanı zor olabilir. Bu nedenle RA tanısı konulmadan önce diğer hastalıklar ekarte edilmelidir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar aşağıdaki gibidir (25).

- 1-SLE: burada eroziv artrit nadirdir. Jaccoud artropatisi SLE'li hastaların % 5-10'unda görülür. Radyolojik olarak erozyonlar, kartilaj veya kist oluşumları görülmez
- 2-Dermatomyozit, Skleroderma, Polimiyozit :Proliferatif sinovit nadiren görülür.
- 3-Gut ve Psödogut: kronik tofuslu gut artriti RA'yı taklit edebilir. Kronik tofuslu gut hastalarının % 30 kadarında RF (+) olabileceğinden tanı sinoviyal sıvıda urat kristallerinin görülmesi ile konur (75).
- 4-Reiter sendromu (% 80'inden fazlasında poliartrit kronikleşir).
- 5-Nöroartropati
- 6-Multipl myelom
- 7-Lösemi ve lenfoma
- 8-Amiloidoz
- 9-Enteropatik artritler: en sık tutulan eklemler ayak bileği, diz ve dirseklerdir. Bunları el bileği ve PIF eklemleri izler. Tutulum genellikle asimetrik oligoartikülerdir ve erozyonlar olağan değildir.(76).
- 10-Tbc artriti
- 11-Lyme artriti: Kronik artrit gelişimi ve intermittant bir seyir göstermesi nedeniyle RA'yi taklit edebilir ve sinovyanın görünümü RA'dan farklıdır (77).
- 12-Hipertrofik artropati

13-AAA (Ailesel akdeniz ateşi) Juvenil RA'nın oligoartiküler formunu taklit edebilir. Radyolojik olarak erozyon olmaksızın periartiküler osteopeni ile birlikte.

14-İnfeksiyöz artritler

15-PAN(Poliarteritis nodosa)

16-AER (Akut eklem romatizması) Romatizmal ateş ile birlikte subkutan nodüller olduğu zaman RA'dan ayırmak güç olabilir.

17-Reaktif artrit

18-Omuz el sendromu

19-Sarkoidoz: Kronik granümatöz sarkoidozda radyografik olarak görülen kemik destruksiyonları RA'yı taklit edebilir. Sarkoidozun bu formu sıklıkla poliartikülerdir ve tanı için kemik ve sinovyanın biopsisi gerekmektedir (79).

20-Eritema nodozum

21-Hemofili

22-Psöratik artrit: DİF eklem tutulumu ve deri bulguları varsa daha çok düşünülür

23-Bruselloz

24-Osteoartroz: Özellikle hastalığın erken döneminde ve el eklemlerini tuttuğu zaman RA ile en sık karışan hastalıktır.

25-Spondilitis ankilopoetika

26-Behçet hastalığı: Hastaların % 50-60'ında asimetric poliartrit görülür.

Ayrıca yumuşak doku romatizmalarıyla karışabilir. Örneğin fibromiyalji sendromu (FMS) RA'yı yüzeysel olarak taklit edebilir. Artrit yoktur, RF (-)'tir ve akut faz reaktanları normaldir. RA'lı hastalarda sekonder fibromyalji gelişebilir (76,80). PMR'de ise distal eklem tutulumu pek görülmez ancak artrit varlığında RA ile karışabilir. Klinik olarak RA'dan ayırt edilemeyen, periferik artrit ile başlayan birçok dev hücreli arterit vakası tanımlanmıştır (81).

#### **Mortalite:**

RA'lı hastalarda hastalık şiddetiyle ilgili olarak en az dört kat artar (41). Son çalışmalar erkekte yaşam süresini 6 yıl, kadında ise 12 yıl kısalttığını bildirmektedir. RA'da ölüm, hastalığın komplikasyonları veya ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyledir..

## ROMATOİD ARTRİTTE TEDAVİ

### RA'da tedavinin amacı (42).

1-Eklem ağrısı, şişliği, tutukluğu ve fonksiyon bozukluklarını gidermek.

2-Eklem destrüksiyonu ve deformiteleri engellemek.

3-Hastalığın eklem dışı bulgularının gelişimini önlemektedir.

RA'nın kesin bir tedavisi olmamakla beraber, hastanın kliniğine göre değişik tedavi yöntemleri uygulanır. Özellikle hasta ve ailesi hastalık hakkında bilgilendirilmelidir. Hastaya psikolojik destek verilmeli, morali yüksek tutulmalıdır.

### Tedavide;

1-Geleneksel tedaviler	2) Yeni tedavi yöntemleri
a) Oral steroidler	a) COX-2'yi inhıbe eden NSAİD
b) Azatioprin	b) TEİ'ler-örn:metotreksat, siklosporin
c) Penisilamin	c) TEİ'lerin erken kullanımı
d) Metotreksat	d)TEİ rejimlerinin kombinasyonu
e) Sulfasalazin	e)İV sitotoksik tedavi
f) Altın, anti-malaryal	f) Kortikosteroidler-İV pulse-düşük doz
g) NSAID	g) Monoklonal antikorlar -anti-sitokin
h) Analjezikler	(örn:TNF-alfa)-anti hücre yüzey antijeni

NSAID (Non-steroid antienflamatuar drog)

TEİ (temel etkili ilaç)

Geleneksel tedavide tedavinin ilk basamağını oluşturan NSAID'ler tek başına verilebilir ve daha potent olan ikinci basamak tedaviye başlama kararı eklem harabiyeti ortaya çıkıncaya dek ertelenebilir. Buradaki amaç şudur ki; RA'lı çoğu olgu hafif derecede etkilenmiş olup, belirgin eklem destrüksiyonu veya genel durum bozukluğu gelişmemektedir. Ancak RA'nın artmış mortalite ve morbiditeye yol açması, sakatlığın, hastalık başlangıcından sonra 1 yıl; radyolojik bulguların ise ilk 2 yıl içinde görülmesi, bugün için geleneksel tedaviden uzaklaşılmasına yol açmıştır. İnflamatuar süreci kontrolde erken dönemde agresif tedavi başlaması ilk seçilmesi gereken yol olmalıdır (28,88,39).

Genelde RA için;

- Yeni ve yavaş başlaması
- Baştan itibaren poliartiküler seyretmesi
- Erkeklerde ileri yaşta ortaya çıkması
- Romatik nodül saptanması
- Sistemik tutuluş göstermesi

f) Büyük eklem tutulumu olması

g) Yüksek titrede RF varlığı

h) HLA-DR4 varlığı

j) Erozyonların erken görülmesi gibi bulgular varsa hastalık daha dirençli ve ağır seyredecek demektir (82,83,84).

### **1-NSAID:**

Tedavide mutlak denenmesi gereken ilk basamak ilaçlardandır. Analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı RA'da sık kullanılır. Ancak hastalığın yapacağı zararı önleyemezler. Primer olarak siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini önlerler (43). En az 2 adet COX formu olduğu düşünülmektedir. Spesifik COX-2 lerle daha fazla antiinflamatuvar özellik sağlanırken daha az yan etki sağlanmıştır (44). Çok sayıda NSAID olup bunların birbirine üstünlükleri gösterilememiştir (45). Hastaların % 50'sinin daha azının NSAID'leri 24 aydan daha fazla kullandıkları ve başlıca bırakma nedeninin ilaçların yan etkileri olduğu gösterilmiştir (46).

NSAID'lerin çeşitli yan etkileri vardır (45).

1-GİS mukoza hasarı

2-Renal kan akımında reversibl olarak bozulma ve buna bağlı akut böbrek yetmezliği (ABY), akut interstiyel nefrit, renal papiller nekroz, nefrotik sendrom görülebilir.

3-Hepatik toksisite

4-Santral sinir sisteminde ise baş ağrısı konfüzyon, menenjit gibi yan etkiler görülebilir. En sık indometazin, naproksen ve ibuprofende görülür.

Ayrıca açıklanamayan nedenlerden ötürü her hastanın NSAID'ye farklı yanıtı vardır.

### **2-STEROİDLER:**

Kortikosteroidler RA tedavisinde 50 yıldan beri kullanılmaktadır. Bunların antiinflamatuvar, antiallerjik ve immünsüpresif etkileri vardır. İnsandaki doğal plazma steroidleri kortizol ve hidrokortizondur. Prednizon, prednizolon ve metilprednizolon tedavide en çok tercih edilen steroidlerdir. Bunların 15 mg/gün altında kullanılmaları çoğu kez yeterli olur. Prednizon, oral alındığında % 80-90 absorbe edilir. Ayrıca düşük doz steroid, remisyon sağlayıcı ilaçların etkisi başlayana dek köprü amaçlı olarak kullanılır (28). Erken RA'lı hastalarda 7,5 mg/gün prednizolon kullanımı el ve el-bileği erozyonlarına karşı koruyucu etki yapar (47).

KS'ler RA'da özellikle şu durumlarda kullanılırlar (25).

1-TEİ ve NSAID'lere cevap alınamayan vakalarda

2-Progresif romatoid vaskülit

3-Sklerit ve iritis

4-Perikardit ve plörezi

5-Felty sendromu

6-Hastalığın aktif dönemi

**RA'da steroidler çeşitli şekillerde kullanılırlar.**

1-Sistemik düşük doz tedavisi: Fizyolojik aralıkta (5-7,5 mg/gün prednizondan az) verilmesidir. Bu doz sabahları oral olarak tek doz şeklinde verilir (28). En iyi etkisini iştahsızlık, halsizlik bulguları üzerine gösterir.

2-Yüksek doz tedavisi (48).

a) İntermittan doz

b) Gün aşırı uygulama:Düşük dozda (5 mg/gün) gün aşırı verilir.

c) Günlük (sabah) tek doz

d) İntermittan İV pulse tedavi: 3 gün üstüste ve gün aşırı 1 gr metil prednizolon 250-500 ml'lik % 5'lik dekstroz veya serum fizyolojik içine katılır ve 1-4 saatte İV olarak verilir.

e) Multipl günlük doz

**Steroidlerle tedavide çeşitli yan etkiler söz konusudur (28,48).**

1) Cushing sendromu

2) Pulse tedavi ile ödem ve HT

3) Adrenal yetmezlik

4) Kemik kaybı

5) Fraktürler

6) Avasküler nekroz

7) Psikozlar

8) Myopati ve halsizlik

9) Bacak ülserleri ve yara iyileşmesinde geçikme

10) Peptic ulcus

11) DM (Glikoz intoleransı)

12) Baş ağrısı, ateroskleroz riski, tromboemboli riskinde artma

**3-Temel etkili ilaçlar (TEİ):**

RA tedavisinde kullanılan major ilaç grubudur. Bu ilaçlar geç etki yapan ancak hastalığın gerçek seyrini değiştirebilen ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Özellikle etyolojide rol oynayan immünolojik faktörler üzerinde immünomodülatör ve immünsüpresif etki yaparlar. Bu nedenle RA tanısı konulduğu andan itibaren TEİ tedavisine başlamak gerekir.

### **A-Antimalaryaller:**

Bu grupta klorokin, hidroksiklorokin ve kinakrin bulunur. Oldukça yaygın kullanılırlar. Klorokin ve hidroksiklorokin oral yolla ve orta-hafif dereceli RA'da kullanılırlar (49). Her ikisinin de etki mekanizması bilinmemekle beraber,

- a) Makrofajların T hücreleri üzerine antijen sunumunu etkiledikleri.
- b) MHC kompleksinin antijenik peptitlerle birleşmesini engelledikleri
- c) Nötrofil süper oksit salınımı ve sitokinlerden İL-1 , TNF-alfa ve interferon gama yapımını azalttıkları
- d) Fosfolipazı baskıladıkları kabul edilmektedir (89).

Antimalaryaller yavaş etkili ilaçlardan olup, depolandıkları dokulardan eliminasyonları çok yavaştır. (89). Plazma konsantrasyonlarına 2-8 saatte ulaşırlar. Yarılanma ömürleri 40-45 gündür. Vücuttan tamamen atılmaları ise 1-3 yıl sürer. % 70 renal, % 30'da karaciğer yoluyla atılırlar. RA'da klasik olarak klorokin 250 mg/gün, hidroksiklorokin ise 200 mg/gün dozunda kullanılır. (Klorokin ilk 10 gün 500 mg, hidroksiklorokin ise ilk 10 gün 600 mg verildikten sonra yukarıdaki dozlarla tedaviye devam şeklinde de uygulanabilir).

Günümüzde klorokin daha toksik olduğundan hidroksiklorokin kullanılmaktadır (30).

En önemli yan etkiler göz ile ilgilidir. Göz önünde hale ve uçuşmalara ve corpus ciliarede akomodasyon kusuruna ve sonuçta da bulanık görmeye neden olurlar. Bu etkiler daha çok ilacın kullanımının başlangıcına rastlar ve ilaç kesilince veya azaltılınca kaybolur. En önemli yan etki klorokinde daha çok görülen irreversibil retinopatidir. Klorokin ile toksik retinopati riski % 1-16'ır (50). Bu yan etki ilacın uzun vadeli kullanımında görülür ve daimi körlüğe yol açar. Doz arttıkça ve tedavi sürdükçe retinopati riski artar (39,88,89) bu nedenle 6-8 ayda bir oftalmolojik muayene gereklidir

Ayrıca epigastrik ağrı, yanma, bulantı kusma ve abdominal kramp gibi GIS yan etkileri de mevcuttur. Ancak peptik ulcus ve kanama nadiren görülür. Bu ilaçların kullanımını etkileyen bir yan etki renal toksisite olup, hidroksiklorokinde daha az oranda görülür. Ayrıca mukozalarda pigmentasyon, miyopati, halsizlik, deri döküntüleri ve nadiren aplastik anemiye yol açabilirler.

### **B-İmmünsüpresifler:**

Bu gruba metotreksat (MTX), azitiyopirin (AZT), siklofosfamid ve klorambusil girer.

#### **1-MTX:**

Bir folik asit analogudur ve RA tedavisinde sıkça kullanılan bir ilaçtır. MTX, folik asidin dihidrofolat reduktaz enzimi ile reaksiyona girmesini bu enzime bağlanarak engeller (26). Timidilat sentetaz inhibisyonu ile DNA sentezi engellenmiş olur (84). Oral olarak kullanılır ve tama yakını gıdalardan etkilenmeden emilir (50). Karaciğerde poliglutamilasyona uğrayarak MTX-glutamat formülüne döner ve hücre içerisinde uzun süre kalabilir. Sonra yine bu formülden ayrılarak tekrar oluşabilir. Bundan dolayı

haftada tek doz olarak verilmesi yeterlidir. Kahvaltudan 1 saat önce aç karnına verilmesi ve dozun tamamının bir kere verilmesi idealdir. RA'da tedaviye genelde 7,5-10 mg/hafta=0,2 mg/kg/hafta dozuyla başlanılır. 12 hafta kullanımla düzelme olmamışsa doz yavaş yavaş artırılır. Plazma yarılanma süresi 6-8 saattir. % 80'i renal % 20'si karaciğer yoluyla atılır. Renal klirens iyi değilse toksisitesi artar (39,88,84). Ortalama 3 ayda etkisi ortaya çıkar. MTX'in kesilmesi ilacın etkisizliğinden çok yan etkilerine bağlıdır (51). Haftalık 15 mg folik asit eklenmesi bu yan etkileri azaltmak açısından uygun olur (26).

En sık görülen yan etkisi GIS toksisitesidir ve genelde tedavinin 6. ayında görülür. İştahsızlık, bulantı, diare, stomatit, dispepsi, kilo kaybı, alopesi ve fırsatçı enfeksiyonlar sık görülür. Karaciğer sirozu ve akut pnömonitis daha nadir görülür. Alkol alanlar, diabetik ve şişmanlar, hepatit B ve C serolojisini taşıyanlarda yan etki riski artar. MTX gebelik ve laktasyonda kullanılmamalıdır. Salisilat dışındaki NSAID'lerle kombine edilerek kullanılabilen MTX, toksisite riski arttığından dolayı salisilatlarla birlikte önerilmemelidir.

MTX, bugün için RA tedavisinde TEI'lar içinde bir numaralı ilaç konumundadır. Hastaların % 60'ından fazlası tedavinin 5. yılında bile ilaç kullanımını sürdürmektedir (52).

### **2-AZT:**

Pürin analogudur. Genellikle MTX tedavisi başarısız ise kullanılır. Ayrıca kombinasyon olarak kullanımı artmıştır. Başlangıç dozu 75-100 mg/gündür. En sık yan etkisi ise GIS intoleransıdır (53). Allopürinol kullanan hastalarda toksik etkilere yol açabileceği için dozunun azaltılması gerekir.

### **3-Siklofosfamid ve klorambusil:**

Alkilleştirici ajanlardır. Dirençli ve ilerleyici romatoid sinovit ve sistemik vaskülit tedavisinde kullanılırlar. Ancak ciddi yan etkileri vardır (90).

### **C-İmmün modülatörler:**

**1-Levamisol:** Anti nematodal bir ilaçtır. Haftada 1 gün 150 mg verilir. Etkisi 2-3 ayda başlar. Yan etkisi ise azdır.

**2-Siklosporin-A:** RA'da etkin bulunmuştur. Bu gruptaki ilaçlar stoplazmik proteinlere bağlanarak immünofilin adı verilen kompleksler oluştururlar ve asıl etkiyi bunlar yapar. RA tedavisinde başlangıç dozu 3 mg/kg/gün olup, 6-8 haftalık bir takip sonucunda etkinliği az ise 4-5 mg/kg/gün dozuna çıkılır. En önemli yan etkisi renal toksisitedir. MTX ile kombine edilebilir (91). MTX ile beraber kullanıldığında RA'nin ilerlemesini durdurduğu gözlenmiştir.

**D-Altın Bileşikleri:** Altın tuzları RA tedavisinde 50 yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla tedavi edilenlerin % 40-50'inde terapotik cevap alınmaktadır (54).

RA'da kullanılan başlıca altın bileşikleri şunlardır:

- 1-İM formu : a) Gold sodium tiyomalat
- b) Gold sodium tiyoglikoz

## 2-Oral form (Auranofin)

Parenteral kullanımın başarı şansı orale göre daha yüksek olmasına karşın yan etkilerinin daha fazla oluşu kullanımını kısıtlamaktadır. Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber mononükleer monosit fonksiyonunu bozarak ve endotel hücre profilyasyonunu inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Parenteral altın tedavisinde 10 mg'lık test dozuyla başlanır herhangi bir allerjik olay yoksa 1 hafta sonra 25 mg'lık 2. bir enjeksiyon yapılır ve hasta bunu da tolere ederse 20 hafta süreyle haftada 50 mg İM altın verilir. İdame tedavi olarak genellikle 2-4 haftada bir 25-50 mg İM dozla tedavi yıllarca sürdürülür (27). Oral kullanılan auranofin ise günlük 3-6 mg kullanılır. Parenteral altın ile kontrol altına alınan hastalarda daha sonra oral tedaviye geçilebilir (35).

Genelde progresif poliartiküler RA'da kullanılır. Aktif sinoviti olmadan ilerlemiş RA'da kullanım endikasyonu yoktur. Ayrıca Felty ve Sjögren sendromunda kullanılır (55). Sık rastlanan yan etkileri enjeksiyon sonrası bulantı, kusma, terleme, güçsüzlük, sersemlik ve hipotansiyon gibi vazomotor bulguların yanısıra myalji, atralji, dermatit, stomatit, ürtiker ve en önemlisi ise proteinüri, hematüri, nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğidir. Ayrıca diare, ağızda metalik tat, başağrısı, nöropati ve karaciğer toksitesi yapabilir.

Çoğu hasta 2-3 yıl sonra altına cevap vermemeye başlar ve yeni tedavilere ihtiyaç duyulur.

### **E-Sulfasalazin:**

5-Aminosalisilik asit (5-ASA) ile sulfapiridin kombine edilmesi ile oluşan bir moleküldür (39,88). RA'daki etkisininin sulfapiridin ile olduğu düşünülmektedir (30). Oral olarak alınan sulfasalazinin % 10-20'si GIS'ten emilir. Enterohepatik siklusa girer ve safra yoluyla atılır. Ancak intestinal bakteriler sulfasalazini 2'ye ayırırlar. Sulfapiridin kolondan emilirken 5-ASA'nin çoğu emilime uğramaz. Kolondan emilen sulfapiridin karaciğerde metabolize olarak atılır. Etki mekanizmaları olarak

- a) İnflamatuvar barsak hastalıklarında clostridia ve sporsuz anaerob sayısında azalmaya yol açar.
- b) Folat emilimini azaltır ve folat düzeyleri düşebilir.
- c) Serum total immün globulin düzeylerini düşürür.
- d) Periferik mononükleer kan hücrelerinin mitojenle proliferasyonunu azaltır.
- e) TNF-alfa'nın membran reseptörüne bağlanmasını inhibe eder.
- f) Prostoglandin metabolizmasına uyarıcı, daha çok ta baskılayıcı etkiye sahiptir.

Sulfasalazin yaklaşık olarak altın ve penisilamin kadar etkilidir. Penisilamin, altın ve MTX ile kombine olarak kullanılabilir (56). Özellikle MTX ile kombinasyonu etkili bulunmuştur. Genel kullanım şeması olarak günde 0,5 gr'lık oral tabletler ile başlanıp haftada 0,5 gr artırılarak 2 gr'a çıkılır ve bu dozda uzun süre kullanılır. Yararlı etki başlayınca günde 1 gr'lık idame dozu ile birkaç yıl kullanılır (57). Hastaların takibinde ise ilk 3 ayda, ayda bir hemogram, karaciğer enzimlerine bakılmalı ve daha sonra 3 ayda bir tetkikler yenilenmelidir.

En çok görülen yan etkileri bulantı, kusma, deri döküntüleri, hepatik enzimlerde artış, nötropeni, hemoliz, methemoglobinemi ve aplazidir.

#### **4-Yeni medikal tedaviler:**

##### **a)Leflunomide:**

Antiproliferatif bir ilaç olan leflunomide son 2 yıldır ABD 'de kullanılmakta olup Dihidro -orotat dehidrogenaz enzimin inhibesi ile etkisini gösterir. Aktive lenfositlerin proliferasyonu, esas olarak de novo primidin sentezine bağlı olduğundan leflunomid ile aktive lenfositlerin proliferasyonunun, kırkırdak erozyonunu ve eklem harabına yol açan artritik süreçlere aracılık etmesini önlemede yardımcı olur. Kontrollü klinik çalışmalarda MTX kadar etkili olduğu ve daha az karaciğer yan etkisine yol açtığı görülmüştür. İlk 3 gün 100 mgr 'lık bir yüklemenden sonra 20 mgr'lık tabletlerle idame tedavi sürdürülür. Tüm araştırmalarda klinik yanıtlar 1 ay sonra ortaya çıkmış olup 3-6 aylık tedavi sonrası klinik yanıt oranları stabil bir düzeye doğru artmaya devam etmiş ve 2. yılda tedaviyi sürdüren hastalardada bu oranlar korunmuştur. En sık görülen yan etkiler diyare (%17), bulantı, kusma, alopesi (% 10), raş (%10) , AST ve ALT artışı (%5) olup, 4-6 haftada bir karaciğer fonksiyon testlerinin takibi gerekir

Yaralanma ömrü yaklaşık 2 hafta olan bu ilacın, enterohepatik sirkülasyonunun kesilmesi için kolestiramin kullanımı önerilmektedir (92). Önemli bir toksisite varlığında 11 gün süreyle günde 3 kez 8 gr kolestiramin verilerek ilaç temizleme protokolü uygulanır. Leflunomid tedavisi esnasında NSAID'lara ve düşük doz steroide devam edilebilir. Leflunomid aktif RA tedavisinde sülfasalazine benzer ve plasebodan daha etkin görünmekte ve daha iyi tolere edilmektedir. 24 haftalık bir çalışmada leflunomidin radyolojik progresyonu yavaşlattığını gösteren bulgular elde edilmiştir (98).

##### **b)Etanersept :**

TNF-alfa reseptörüdür. MTX'a üstünlüğü RA ve diğer romatolojik hastalıklardaki yorgunluk ve halsizlik semptomlarını tamamen kontrol etmesi, etkisini 1-2 hafta içinde göstermesi ve hiçbir kan testi ile takibin gerekmemesidir. Subkutan uygulamayla , haftada 2 defa 25 mgr dozlarda uygulanır. Enjeksiyon yerinde reaksiyon, respiratuar sistem enfeksiyonları, sepsis ve tümör teorik olarak gelişmesi beklenen komplikasyonlardır (93). Özellikle açık yara veya herhangi bir enfeksiyon durumunda ilaç kesilmelidir. 5 yıllık takip sonrası hastaların çoğunun halen tedaviye cevap verdiği ve önemli bir yan etkinin gelişmediği görülmüştür.

##### **c)İnfliksimab:**

Monoklonal bir TNF-alfa inhibitörüdür. İnfliksimabın yeni erozyonların oluşumunu engellediği gösterilmiştir. İnfliksimaba karşı zamanla antikor oluşumu görülmüş ancak birlikte kullanılan MTX'in bunu engellediği ve tedavinin etkisiz kalmasını önlediği gösterilmiştir. İnfliksimabın MTX ile kombinasyonunda etkinlik iyidir (94). 3 mgr/kg dozlarda ve 8 haftada bir yapılan enjeksiyon ile yan etki insidansı azalır. Bildirilen yan etkiler, baş ağrısı, diyare, enfeksiyonlar, cilt reaksiyonu, staf septisemisi,

antikimerik antikor gelişimidir (95).İnfliksımabla tedavi edilen bazı hastalarda tüberküloz,kandidiyazıs,P.Carinii pnömonisi ve koksiidomikoz gibi fırsatçı infeksiyonların geliştiği bildirilmiştir.

#### **d)Anakinra:**

Rekombinan İL-1 reseptör antagonisti olup diğer TEİ'lara cevap vermeyen ve ağır seyirli hastalarda kullanılmaktadır. Anakinra tek başına veya MTX ile kombine kullanılabilir. Günde bir kez cilt altına 100 mg uygulanır.Anakinra hastalığın radyolojik ilerlemesini yavaşlatmaktadır. En önemli yan etkisi enjeksiyon bölgesinde reaksiyondur. Enfeksiyon riskinde artış tespit edilmemiştir ancak astım ve KOAH'lı hastalarda dikkat edilmelidir. Çünkü bu hastalarda akciğer enfeksiyon riskinde hafif artış bulunmuştur.

#### **5-Kombine Tedaviler:**

Günümüzde tek bir ilaç ile tedavi edilen RA hastası çok azdır. Yapılan çalışmalarda özellikle SLZ+MTX kombinasyonunun tek ilaca oranla etkili olduğu iddia edilmektedir (57,16). SLZ+MTX+Hidroksiklorokin kombinasyonunun hastalarca daha iyi tolere edildiğini gösteren çalışmalar da vardır (58). MTX+Leflunomid kombinasyonu da son yıllarda gündemdedir. Kombine tedaviler tekli tedaviye göre üstündür ancak, kullanılan ilaç sayısının artışı ile beraber yan etkinin artması kaçınılmazdır.

#### **6-Diyet:**

Diyetin hastalığın doğal seyrini değiştirdiğine dair kanıt yoktur. Ancak semptomları azaltır. Sinoviti kötüleştiren sütlü ürünler, tahıllar ve yumurtadan kaçınılması tavsiye edilmektedir. Balık yağı, selenyum ilavesinin ise faydalı olduğu bildirilmiştir (59).

#### **7-Diğer tedavi yöntemleri:**

Plazmaferez, lenfoplazmaferez, lökoferez, kriofiltrasyon, total lenf düğümü ışınlaması, vaksınasyon, sitokin inhibitörleri, TNF reseptörüne ve TNF-alfaya karşı geliştirilen antikorlar, CD4 hücrelerine karşı olan antikorlar ve spesifik immünoterapi gibi daha bir çok deneysel yöntemler araştırılmaktadır. (25,59).

#### **8-Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon:**

Hastanın ağrılarının hafifletilmesi, diğer artiküler semptomların baskılanması, kasların güçlendirilmesi, kontraktürlerin önlenmesi ve giderilmesi açısından fizik tedavi ve rehabilitasyon oldukça önem taşır. Rehabilitasyon akut, subakut ve kronik evreye göre farklı uygulanır.

#### **1-Akut Evre:**

Öncelikle inflamasyon baskılanmalıdır. Poliartiküler tutulumda hasta eklemler fonksiyonel pozisyonda olacak şekilde yatak istirahatine alınır. İmmobilizasyon istirahat splintleriyle sağlanmalıdır. Splint uygulanamayan eklemlere ise anatomik postür verilir. İstirahatin yanı sıra egzersize de başlanmalıdır. Çünkü uzun süreli istirahat kas atrofilerine yol açar ve kontraktür oluşumunu hızlandırır (28). En ideal egzersizler izometrik egzersizlerdir. Ayrıca pasif hareket açıklığını sağlayıcı egzersizler de yaptırılmalıdır. Yüksek yoğunluktaki egzersizlerin eklem sıvısında lökositoza yol açtığı saptanmıştır (60).

Akut evrede soğuk uygulama kesinlikle yapılmalıdır. Bu uygulama ağrıyı ve enflamasyonu azaltarak analjezik ihtiyacını azaltır. Bu uygulama soğuk paketler, buz torbaları vs ile yapılır.

Akut dönemde TENS uygulaması verilebilir. Bu uygulamanın sıvı volümünü ve lokosit sayısını azalttığı saptanmıştır (28).

### **2-Subakut Dönem:**

İnflamasyon ve ağrı azalmıştır. Ancak ağrı azaldığı halde yine sürmektedir. Bu dönemde yüzeysel ısıtıcılar rahatlıkla kullanılır. Ancak derin ısıtıcılar kesinlikle kontrendikedir. Yine bu evrede aktif yardımcı ekstremitelere hareket açıklığı EHA egzersizleri yapılmalıdır. Bu egzersizler ödemin azaltılması için pompa görevi görür. EHA egzersizleri yapılırken germe ve rezistif egzersizlerden kaçınılmalıdır.

### **3-Kronik Dönem:**

Sakatlık ve deformitelerin geliştiği evredir. Bu dönemde pasif germe egzersizleri kullanılır. Egzersiz öncesi yüzeysel ve derin ısıtıcılar, alçak frekanslı akımlar uygulanabilir. TENS akımı en uygun analjezik akımlardan biridir (28).

Bu evrede eklem rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonları yapılabilir. Artroplastik ve tendon transfer operasyonları ile birlikte veya bu operasyonlardan önce eklem kontraktür gevşetmeleri yapılabilir (28).

Bu evrede yürüme araçları, splintler kullanılabilir. Kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri için yüzük splintler önerilir. Servikal subluksasyonları stabilize için ise servikal korseler kullanılır.

Kronik evrede RA'nın kombine tedavisi yanısıra kaplıca tedavisinin uygulanması son yıllarda önem kazanmıştır (46). Kaplıca, çamur tedavileri, egzersiz ve bazı ilaçlarla tedavi kombine olmalıdır. Ancak remisyon kriterleri tamamen oluşmamışsa kaplıca tedavisi kontrendikedir ve en az 3 aydan beri inaktif evrede olan hastalara önerilir (61).

Stabil RA'da dinamik egzersiz programlarının, konservatif egzersiz programına göre kas gücü ve kardiyopulmoner fonksiyonlar üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuçta yoğun egzersiz programı aktif hastalarda iyi tolere edilmekte ve kas gücünde belirgin artış yapmaktadır (97).

### **9-Cerrahi Tedavi:**

Ortopedik, rekonstrüktif, plastik ve sinir cerrahisi hastalık süresince herhangi bir evrede gerekebilir. Tendon tamirleri, sinir dekompresyonu, deri altı nodüllerin çıkarılması, sinoviyektomi, osteotomiler, artrodez, atlantoaksiyel subluksasyon için fiksasyon, füzyon ve protez artroplastileri (MTF, MKF, Kalça ve diz gibi) yapılmaktadır

## ROMATOİD ARTRİT VE SOSYAL YAŞAM

Romatoïd artrit hastalıkla ilgili aktivasyon parametrelerinin birçok faktörle (örn:psikososyal faktörler,demografik özellikler,hastanın ruhsal yapısı,kişilik özellikleri vb)etkileşme içinde olduğu uzun süredir bilinmektedir. En önemli aktivasyon parametresi ağrı olup RA'lı hastaların önemli semptomlarından birisidir.

Romatoïd artritli hastaların sosyodemografik özellikleri ve bunların hastalığın aktivasyon parametreleri ile olan ilişkisi hala araştırılmaktadır (99,100)

Bazı çalışmalar dar gelirlilerde, yaşlılarda ve kadınlarda genel kas ağrılarının daha fazla olduğunu göstermektedir (99,100,101). Romatoïd artritte anksiyete ve depresyona ilişkin çalışmalar her iki hastalığın genel popülasyona göre bu hastalıkta daha sık görüldüğünü göstermektedir (102,103,104,105). Romatoïd artritin özellikle kadınlarda depresyona yol açabileceği ve RA'lılarda depresyon oranının % 30-35 arasında olduğu bildirilmiştir (106).

## ROMATOİD ARTRİT VE YAŞAM KALİTESİ

RA sinovyal eklemler ve sinoviyal özellikteki tendon kılıflarını etkilediği için başlıca sinovyum hastalığı olarak tanımlanmaktadır (28).Romatizmal hastalıklar, hastayı yatağa bağımlı hale getirebilecek şekilde çok ağır deformitelere yol açabilir ve hasta fiziksel ve ekonomik özgürlüğünü kaybetmiş, sosyal ve psikolojik sorunları olan biri haline gelebilir (119).

Sinovyal inflamasyon kırıldak harabiyetine, kemik erozyonlarına ve sonuçta eklem deformitelerine yol açarak kişinin özürülü ve engelli duruma gelmesine neden olmaktadır (118).Romatoïd artrit, hastalık seyri ve prognozu açısından çok değişkendir.Klinik seyir aynı hastada bile dalgalanmalar gösterebilir. Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde fonksiyonel ve psiko-sosyal kayıplar da değerlendirilmelidir. RA'da tedavinin hedefi; hastalığı kontrol altına almak, kalan fonksiyonları korumak, fonksiyonel gelişmeyi sağlamak, genel sağlık durumu ve yaşam kalitesini arttırmaktır (36). Hasta için önemli olan fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesidir (120,121). Bu nedenle kliniği aynı olan 2 hastanın yaşam kalitesine bakışları farklı olabilmektedir (122).

Günümüzde yapılan araştırma ve klinik izlemlerde kronik hastalıkların yaşam kalitesi üzerine etkileri giderek önem kazanmaktadır. RA'lı hastalarda bu alanda çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bu hastalarda yaşam kalitesine önem verilmesinin nedeni bu hastaların yoğun ağrı ve özürle uzun yıllar birarada yaşamak zorunda olmalarıdır (123).Hastalık aktivitesindeki artış, eklem ağrısı, şişlik, hassasiyet, deformiteler; şeklindeki bozukluklar; hastanın bağımsız olarak yaşamını,mobilitate ve kendine bakım aktivitelerini gerçekleştirmesini engelleyerek fiziksel bir özürüllüğe yol açabilir. Buna bağlı olarak kişi işine devam edemeyebilir,aile içerisindeki rolünü yerine getiremeyebilir, sosyal aktiviteleri kısıtlanabilir, sonuçta hasta sosyal, mesleki ve ekonomik yönden engelli duruma düşebilir ve yaşam kalitesi olumsuz

yönde etkilenir (124,125,17). Romatoid artrit fiziksel ve psikolojik sekeli sadece yaşam kalitesini etkilemez, aynı zamanda beklenen yaşam süresinde de azalmaya neden olur (126).

Fonksiyonel değerlendirme, bir kişinin yeteneklerini ve kısıtluluklarını tanıma yöntemidir. Kişinin, günlük yaşam, boş zamanlarını değerlendirme, çalışma hayatı ve sosyal ilişkileri için gerekli aktivitelerde kendi becerilerini ne derecede kullandığını ölçmeyi hedefler. İdeal, kapsamlı bir fonksiyonel değerlendirme; kişiyi hem disabilite, hem handikap ve kısmen de yaşam kalitesi açısından gözden geçirmelidir. Yaşam kalitesi kompleks bir kavramdır ve yaşamın tüm yönlerini kapsar. Yaşam içerisinde fiziksel, biyolojik, psikolojik, sosyal davranışsal, maddi ve yapısal olarak altı alanda kişinin memnuniyet derecesini değerlendirir. Rahatsızlığın ağırlığı ile doğru orantılı olmak üzere her fiziksel hastalıkta özellikle ortaya çıkan fiziksel kısıtlanma sonucunda psikolojik bozukluklar görülür. Ortaya çıkması olası belirtiler geçici bir huzursuzluktan major depresyona ve hatta psikotik bozukluklara kadar değişebilir. Bu değişkenlik te mutsuzluğun nerede bitip, ruhsal bozukluğun nerede başladığını bilmemizi güçleştirebilir (127).

Ruhsal bozuklukların prognozu ve mortaliteyi olumsuz etkilediği kabul edilmektedir. Bunlar arasında; depresyon, bipolar bozukluklar, şizofreni, alkol ve madde bağımlılıkları sayılabilir (127). Bütün fizik hastalıklar potansiyel olarak depresif bozukluğa yol açabilir. Rehabilitasyon gerektiren hastalıklar ve özellikle RA başta olmak üzere ağırlı kas- iskelet hastalıkları depresif bozukluğa neden olurlar. Hatta bazı hastalarda depresif bozukluk fizik hastalığı bastırabilir. Özgeçmişinde depresif bozukluk öyküsü olanlarda prognoz daha kötüdür (127).

RA'lı hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda depresyon görülme sıklığı farklı bulunmuştur. Bu farklılık iki sebebe bağlı olabilir. Biri hastalığın ciddiyet derecesi, diğeri kullanılan ölçeklerin farklılığıdır. Geleneksel depresyon skalaları; fiziksel hastalıktan kaynaklanan ve çok sayıda somatik yakınmaları içeren maddelerden oluşur. Bu nedenle depresyondan kaynaklanan somatik yakınmalar ayırt edilemez. RA'lı hastalarda görülen artmış depresyon oranı hastalığın etkileri ile açıklanmaktadır (123).

Vücut fonksiyonlarının kaybı sadece vücut imajında değişiklik yapmakla kalmaz. Aynı zamanda hastanın sosyal varlığını, ailesini, sosyal rolünü, mesleki aktivitelerini olumsuz yönde etkiler. Bağımsızlık, kendi kendine yeterlilik ve otonomi kısmen veya tamamen, geçici veya kalıcı olarak yok olabilir.

Klinisyenler ve sağlık politikacıları yaşam kalitesine gün geçtikçe daha fazla önem vermektedirler. Son on yılda RA'lı hastalar ile yapılan klinik çalışmalarda hasta tarafından doldurulan ölçekler kullanılmaya başlanmıştır (134). Bu alanda en sık kullanılan ölçekler "Artrit Etki Ölçüm Skalası (AIMS)", "Nottingham Sağlık Profili"(NHP) ve "Sağlık Değerlendirme Anketi"(HAQ) dir. Bu ölçekler farklı amaçlar için geliştirilmiş olmasına rağmen yaşam kalitesini değerlendirmede kullanılmaktadırlar. Aslında sağlık düzeyini ölçerlerken, bozukluk, özürülük ve kısmen de engelliliğin değerlendirme alanına girerler (135). Yaşam kalitesi bu tanımlardan sonra gelir ve sağlık düzeylerinin bireyler üzerindeki etkilerini ve sağlık düzeyleri ile hayatlarında yarattığı değişiklikler arasındaki ilişkiyi değerlendirir (134).

Sağlık durumu sorgulamalarının güvenilirliği ve sonuç verme yönünden geçerliliğinin araştırılması üzerine yoğun ilgi olmakla birlikte sorgulamaların, zaman içindeki duyarlılıkları pek fazla araştırılmamıştır (137). İngiltere ve Hollandadaki RA'lı hastalarla yapılan takipler sonrasında RA'nın yaşamın pek çok alanına etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bu yaşam alanları emosyonel durum, sosyal hayat, hobiler, günlük yaşam aktiviteleri, kişisel ve sosyal ilişkiler ve fiziksel teması içermektedir. Hastaların çoğu değişen kapasitelerine uygun olarak yaşamlarında bazı adaptasyonlar geliştirmek zorunda kalmışlardır. Bir yaşam kalitesi ölçeği de, kronik hastalık seyrinin yarattığı bu adaptasyonları göz önünde bulundurarak dizayn edilmelidir (124). Bir yaşam kalitesi ölçeğinin, yeni bir kültüre adaptasyonun ilk adım, çevirinin doğru ve tam yapılmasıdır (136). Klinik çalışmalarda genellikle artritli jenerik yaşam kalitesi olarak AIMS kullanılmaktadır. Sağlık değerlendirme anketi (HAQ)'nin geçerliliği ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir.

#### **Fiziksel ve fonksiyonel kaybı olanlarda psikolojik tedavinin amaçları ve prensipleri (128)**

1-Psişik morbiditeyi düzeltmek veya azaltmak

2-Hastalıkla ilişkili fiziksel ve psikolojik sorunlarla başedebilmek için etkin yöntemleri, tutumları geliştirmek

3-Mücadele, yaşama güç ve dürtüsünü arttırmak

4-Hastalığa ruhsal, davranışsal uyumu güçlendirmek

5-Psikolojik ve sosyal uyumu sağlayarak, yaşam kalitesini arttırmak

6-Hastalıkta ve yaşamlarında denetim duygusunu geliştirip, arttırmak

7-Hasta ile aile ve sosyal etkileşim alanları arasındaki iletişimi güçlendirmek

RA'lı hastaların, hastalığa spesifik deneyimlerinden yararlanılarak oluşturulmuş bir ölçek kullanımı gerekmektedir. RA'ya spesifik ölçekler fiziksel mobilite ve el fonksiyonları ile ilgili soruları içermekle birlikte, kronik hastalığın psikolojik duruma etkilerini de sorgulamalıdır.

Romatoid artritte kullandığımız yaşam kalite ölçekleri: RA'lı hastalarla ilgili klinik araştırmalar ve tedavi takiplerinde fonksiyonel durum ve hastalık şiddeti gibi sağlık durumunu belirleyen parametreler giderek önem kazanmaktadır. Günümüzde bu amaçla çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Nottingham Sağlık Profili (NHP), Artritlik Hasar değerlendirme ölçeği (AIMS) ve Sağlık Değerlendirme Ölçeği (HAQ), Beck Depresyon Skalası en sık kullanılan ölçeklerdir.

#### **1-Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile, NHP):**

Kişinin kendisinin algıladığı sağlık durumunu fiziksel, emosyonel, ve sosyal açılarından ölçmeyi amaçlayan jenerik bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Esas skala birinci kısım olup 6 alanda (uyku, enerji, emosyonel durum, sosyal izolasyon, fiziksel mobilite ve ağrı) yaşam kalitesini değerlendiren 38 maddeyi içermektedir. NHP'nin 6 alt bölümünden alınmış toplam 24 maddeyi içeren skala NHP-distres (NHPD) olarak tariflenmiştir. Ölçek İngilterede geliştirilip geçerlilik ve güvenilirliği test edilmiştir. Yaşam kalitesi

düzeyi hakkında tek bir rakam verebilmek için NHPD skoru kabul görmektedir (129). RA'lı hastalarda geçerli, güvenilir ve değişime duyarlı olduğu saptanmış olup sonuç değerlendirim ve izleminde kullanılabileceği bildirilmektedir (134).

## **2-Artrit Etki Ölçüm Skalaları(Arthritis Impact Measurement Scales)**

1980 yılında Meenan ve arkadaşlarınca geliştirilmiştir. AIMS fiziksel, psikolojik ve sosyal alanı kapsayan 9 grupta toplam 45 sorudan oluşur. Bu gruplar mobilite, fizik aktivite, el becerisi, ev içi aktiviteler, sosyal aktiviteler, günlük yaşam aktiviteleri, ağrı, anksiyete ve depresyonu içermektedir (117).

21 soru genel sağlık durumu ve demografik durumu sorgular. Geçerlilik, güvenilirlik ve değişime duyarlılığı gösterilmiş olup yaygın kullanılan bir ölçektir.Dört hafta gibi kısa bir tedavi periyodu sonrası hasta tarafından 15-20 dakikada doldurularak, tedavi sonuçları değerlendirilebilir (117)

Karşılaştırmalı çalışmalar AIMS' in disabilite ölçeği HAQ' tan daha yeterli bir ölçek olduğunu göstermiştir (130).

RA'lı hastaların çoğu yaşlıdır ve yaşam kalitelerini etkileyecek hastalıklara daha fazla yakalanırlar. AIMS ölçeğinin yaşlı hastalara adapte edilmiş formu GERİ-AIMS'tir (131)

## **3-Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assesment Questionnaire,HAQ)**

1980 yılında Friea ve arkadaşları tarafından Stanford Üniversitesinde geliştirilmiştir. Bu ölçek geniş kullanım alanına sahiptir ve kültürel adaptasyonu yapılarak birçok dile çevrilmiştir.HAQ hastaların günlük yaşam aktivitelerinde zorlanma derecelerini, yardıma ve yardımcı cihazlara olan ihtiyaçlarını araştıran sorular içermektedir. 8 grupta toplam 20 sorudan oluşur. Bu gruplar, giyinebilme, doğrulma, yemek yeme, yürüyebilme, hijyen, uzanma, kavrama ve diğer aktiviteleri içerir

HAQ'ın geçerlilik ve güvenilirliği birçok çalışmada gösterilmiştir (132). Hastanın kendisi tarafından doldurulan bir sorgulama olup ,uygulaması 10 dakikadan kısa sürmektedir. Skorlaması ise 15-22 saniyede yapılabilen uygulaması en kolay ölçektir. Kısa HAQ en sık kullanılan klinik ölçektir ve literatürde genellikle HAQ şeklinde ifade edilmektedir (133).

## **4-Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Inventory):**

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, araştırmalarda ve kliniklerde depresyonun şiddetini ölçmek amacıyla sıkça kullanılan 21 maddeden oluşan bir ölçektir. Bouvard ve arkadaşları, 1992 yılında 100 kişilik hasta, 93 kişilik kontrol grubu ile geçerlilik-güvenilirlik testini yapmışlardır.Envanter tarama amacıyla kullanıldığında, kesme puanı olarak 13, klinik örneklerde 21'in kullanılabileceği belirtilmiştir.

## MATERYAL VE METOD

### Çalışma planı:

2001-2002 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğinde yatarak veya ayaktan tedavi edilen ve 1987 ARA kriterlerine göre RA tanısı konulan 50 hasta ile kontrol grubu olarak seçilen aynı yaş grubunda 50 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hastaların tümü poliartiküler, simetrik tutulum gösterenler arasından seçildi.

### Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1-Sistemik hastalığı olanlar
- 2-Sekonder bir romatolojik hastalığı olanlar
- 3-Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olanlar

### Çalışma prensibi:

Hasta verilerini değerlendirmede standart bir form kullanıldı. Tüm hastalar hastalık süresi, hastalığın başlangıç şekli, ilk tutulan eklem, sistemik bulgular ve sabah tutukluk süresi, VAS, Ritchie eklem indexi, Lee fonksiyonel indexi, Larsen radyolojik skoru, fonksiyonel kapasite, mevcut deformiteler, hastalığı tetikleyen faktörler ve depresyon skalası açısından değerlendirildi.

Sabah tutukluğunun süresi dakika olarak kaydedildi.

ESR (Eritrosit sedimentasyon hızı) Westergren metodu ile mm/saat olarak ölçüldü.

RF, latex aglütinasyon metodu ile kalitatif olarak belirlendi.

Hasta ve kontrol grubu rutin ve biyokimyasal tetkikler (AKŞ, üre, kreatinin, AST, ALT, total bilirubin, total protein, albumin, globülin, serum Fe, serum demir bağlama kapasitesi), hematolojik (hemoglobin, hematokrit, lokosit, trombosit, sedimentasyon) ve serolojik (CRP, latex aglütinasyon testi) açısından değerlendirildi.

Fonksiyonel kapasite değerlendirmesinde; Hasta tüm aktivitelerini yerine getiriyorsa 1. derece, minimal kısıtlamaya rağmen günlük aktivitesini yerine getiriyorsa 2. derece, kendi bakımını yaptığı halde günlük aktivitesini yapamıyorsa 3. derece, tüm aktiviteleri kısıtlıysa 4. derece olarak sınıflandırıldı.

Ritche eklem indeksi, ağrılı ve şiş eklemleri değerlendirmede kullanıldı. Eklem hassas değilse 0(Sıfır), hassas ise 1, hassas ve dokunmaktan yakınıyorsa 2, hassas dokunmaktan yakınıyor ve geri çekiyorsa 3 puan verildi. Aynı zamanda şiş eklem sayısı da belirlendi.

Larsenin radyolojik skorunda ise 0:Normal(RA'ya ait bulgu yok) 1:Hafif anormallikler(Periartiküler doku şişliği, periartiküler osteoporoz ve hafif eklem aralık darlığı) 2:Kesin anormallik(Parmak eklemlerinde

küçük erozyon varlığı) 3:Belirgin anormallik(Erozyon ve eklem darlığı) 4:Ağır anormallik(Orijinal eklem yüzeylerinin kısmen varlığı) 5:Sakat bırakan anormallik(Orijinal eklem yüzeylerinin kaybolması ve büyük deformasyon varlığı) olarak değerlendirildi.

Hastaların ağrı değerlendirmesi Vissüel Ağrı Skalası (VAS) ile yapıldı. 0'dan 10'a kadar artan şiddette ağrıyı gösteren skalada hastanın mevcut ağrısını göstermesi istendi

Günlük yaşam aktiviteleri (GYA) Lee fonksiyonel indeksi ile değerlendirildi. GYA'yı rahatlıkla yapabiliyorsa 0; yaparken zorlanıyorsa 1, yapamıyorsa 2 puan verildi. Hastaların genel sağlık durumu ve yaşam kalitesi HAQ, NHP, AIMS skalalarına ve depresyon düzeyi Beck Depresyon ölçeğine göre belirlendi.

#### **İstatistiksel Analiz:**

Sonuçlar bilgisayar ortamında SPSS programında değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun ortalamalarını karşılaştırmak için independent student t testi; kategorik değişkenleri karşılaştırmak için  $X^2$  testi, vaka sayısı az olan olgularda ise Fisher exact testi kullanıldı. Hasta grubunda parametreler arasındaki korelasyonları belirlemede Pearson korelasyon testi uygulandı. Anlamlılık sınırı olarak  $P < 0,05$  kabul edildi.

### BULGULAR:

Çalışmaya alınan 50 RA'lı hastanın yaşları 25-73 arasında değişmekteydi ve yaş ortalamaları 50,04 ±11,14 idi. Kontrol grubunun yaşları 22-76 arasında olup, yaş ortalamaları 48.40 ±19,67 idi. Hasta ve kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (P>0,05).

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında demografik özellik açısından anlamlı farklılık yoktu (P>0,05).

Tablo 1:RA'lı hasta ve mekanik bel ağrılı kontrol grubunun demografik özellikleri

		Grup 1	Grup 2
<b>Cinsiyet</b>	Kadın	38	38
	Erkek	12	12
<b>Eğitim Durumu</b>	Okuma yazma bilmiyor	15	12
	Okuma yazma biliyor	19	19
	Ortaöğretim	6	12
	Lise	8	5
	Yüksekokul	2	2
<b>Sigara</b>	İçmiyor	33	34
	İçiyor	17	16
<b>Stres</b>	Var	45	29
	Yok	5	21

50 hastanın sadece dördü meslek sahibi olup bunlardan ikisi yüksek okul mezunuydu. RA'lı hastaların 40'ı remisyona göre aktif dönemdeydi (% 80).

30 hasta (% 60). NSAID, steroid, TEİ grubu ilaçlardan kullanılmaktaydı. Hastaların hiç birinde eşlik eden sistemik hastalık yoktu.

Hastaların 41'inde hastalığı tetikleyici travma (doğum, operasyon, stres, kaza, mevsimsel değişiklik vb.) mevcuttu. 50 hastanın 28'inde poliartiküler, 12'sinde oligoartiküler, 10'unda monoartiküler tutulum mevcuttu. En sık tutulan eklemler sırasıyla el bileği (28), PİF (20), diz (14) iken; en az tutulan eklemler omuz (2) ve ayak bileği (3) idi. 30 hastada simetrik eklem tutulumu bulunmaktaydı.

Sadece altı hastada halsizlik, ateş, yorgunluk gibi bulgular yoktu. 37 hastada 1 saatten fazla süren sabah tutukluğu mevcuttu. 35 hastada deformite bulunurken; en çok görülen deformite flexion deformitesi idi ve 20 hastada mevcuttu. Diğer deformiteler sırasıyla; ulnar deviasyon (28), düğme iliği deformitesi (24), kuğu boynu deformitesi (15), hallux valgus (10) idi. Ayrıca 5 hastada romatoid nodüle mevcuttu.

Tablo-2:RA'lı hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

	Grup 1	Grup 2	
	Mean ±SD	Mean ±SD	P
Hgb	12,82 ±1,7	14,00 ±1,4	0,0001
Hct	36,82 ±4,5	38,84 ±2,9	0,01
Trombosit	346,96 ±139,7	300,04 ±116,4	0,071
Sedimantasyon	47,72 ±26,6	27,02 ±16,1	0,000
CRP	27,50 ±41,6	8,24 ±5,6	0,002
RF	136,08 ±166,3	23,20 ±51,8	0,000
Fe	67,00 ±27,6	77,48 ±24,2	0,047
SfeBK	292,30 ±95,5	241,38 ±105,3	0,013

Trombosit sayısı hariç diğer tüm laboratuvar bulguları hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksekti.

Tablo 3:RA'lı hasta ve kontrol grubunun fonksiyonel indexlerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	
	Mean ±SD	Mean ±SD	P
Lee	14,22 ±7,1	5,46 ±4,7	0,000
Larsen	42,40 ±22,3	17,52 ±14,9	0,000
Ritchie	12,46 ±9,3	1,56 ±5,6	0,000

Ra'lı hasta ve kontrol grubunun Lee, Larsen ve Ritchie indeksleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Her iki grubun karşılaştırılmasında Lee, Larsen ve Ritchie indexleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (P=0,000).

Tablo 4:Ra'lı hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaşam kalitesi ve depresyon yönünden karşılaştırılması.

	Grup 1	Grup 2	
	Mean ±SD	Mean ±SD	P
HAQ	1,38 ±0,6	0,46 ±0,5	0,000
BECK	21,06 ±7,8	14,32 ±6,3	0,000
AIMS	4,1 ±0,5	3,64 ±0,5	0,000
NHP	63,42 ±17,0	37,58 ±21,3	0,000
VAS Ağrı skoru	7,08±1,72	5±2,44	0,000

Ra'lı hasta ve sağlıklı kontrol grubunun VAS, HAQ, Beck ve NHP skalalarının skorları Tablo 4 de gösterilmiştir.

Her iki grubun karşılaştırılmasında VAS, Beck, AIMS, HAQ ve NHP skalalarının sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (P<0,005)

Tablo 5:RA'lı hasta grubunda değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrix tablosu.

Parametreler	AİMS	HAQ	NHP	Beck	Lee	Larsen	Ritchie
Sabah tutukluğu	-0,004	0,161	0,152	0,032	0,262	0,324*	0,183
VAS Ağrı skoru	0,209	0,343*	0,315*	0,351*	0,447***	0,390**	0,386**
Lee'nin fonksiyonel indeksi	0,031	0,550***	0,524***	0,322*	1,000	0,574***	0,339
Larsen'in Rad.Sınıf	0,029	0,439	0,318	0,161	0,574***	1,000	0,284*
Ritchie eklem indeksi	0,031	0,222	0,191	0,244	0,339*	0,284*	1,000
Sedim	0,165	0,414**	0,209	0,048	0,331*	0,294*	0,417*
CRP	-0,013	0,235	0,129	0,039	0,075	0,018	0,149
RF	-0,215	0,048	-0,005	-0,085	0,045	0,048	0,049
Serum Fe	0,270	-0,044	0,009	0,095	0,062	0,038	0,168
Serum Fe BK	-0,221	0,071	-0,172	-0,014	0,182	0,177	-0,043
NSP	0,152	0,500***	1,000	0,632***	0,524***	0,318*	0,191
HAQ	0,069	1,000	0,500***	0,255	0,550***	0,439***	0,222
Beck	0,109	0,255	0,632***	1,000	0,322*	0,161	0,244
AİMS	1,000	0,069	0,152	0,109	0,031	0,029	0,031
Hastalık süresi	0,115	0,169	0,089	-0,020	0,119	0,355*	-0,003

\*:p<0,05 \*\*:p<0,01 \*\*\*:p<0,001

RA'lı hasta grubunda değişkenler arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrix tablosu Tablo 5'te verilmiştir.

HAQ skalası ile VAS ağrı skoru ( $r=0,343$   $p<0,05$ ), Lee'nin fonksiyonel indeksi ( $r=0,550$   $p<0,001$ ), sedim ( $r=0,414$   $p<0,01$ ) ve NHP ( $r=0,500$   $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

NHP ile VAS ağrı skoru ( $r=0,315$   $p<0,05$ ), Lee'nin fonksiyonel indeksi ( $r=0,524$   $p<0,001$ ) ve Beck skalası ( $r=0,632$   $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

Beck ölçeği ile VAS ağrı skoru ( $r=0,351$   $p<0,05$ ), Lee'nin fonksiyonel indeksi ( $r=0,322$   $p<0,05$ ) arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

Lee'nin fonksiyonel indeksi ile VAS ağrı skoru ( $r=0,447$   $p<0,001$ ), Larsen'in radyolojik skoru ( $r=0,574$   $p<0,001$ ) Ritchie eklem indeksi ( $r=0,339$   $p<0,05$ ) ve sedim ( $r=0,331$   $p<0,05$ ) arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

Larsen'in radyolojik skoru ile sabah tutukluğu ( $r=0,324$ ,  $p<0,05$ ), Ritchie eklem indeksi ( $r=0,284$   $p<0,05$ ), sedim ( $r=0,294$   $p<0,05$ ), NSP ( $r=0,318$   $p<0,05$ ), hastalık süresi ( $r=0,355$   $p<0,05$ ), VAS ağrı skoru ( $r=0,39$   $p<0,01$ ), HAQ ( $r=0,439$   $p<0,001$ ) arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

Ritchie fonksiyonel indeksi ile VAS ağrı skoru ( $r=0,386$   $p<0,01$ ) ve sedim ( $r=0,417$   $p<0,01$ ) arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

RA'lı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında sosyal yaşam ve fonksiyonel kısıtlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $P<0,05$ ).



## TARTIŞMA

Romatoid artrit ileri dönemlerde deformitelere yol açarak fonksiyonel yetersizliğe neden olmakta, bu da hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir. Remisyon ve alevlenmelerle seyreden bu hastalıkta ağrı önemli bir problemdir. RA'lı hastalarda sistemik tutulum olduğunda bu problemler daha da artmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında kişinin ruhsal durumunun etkilenmesi kaçınılmazdır. Çalışmaların bazılarında ruhsal yapıdaki bozukluğun hastalığın etyolojisiyle, bazılarında ise hastalığın aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir..

İngiltere ve Hollanda'da yapılan ölçüm sonuçlarına göre ciddi aktivasyon gösteren RA'lı hastalardaki yaşam kalitesi skorlarının, ılımlı ve orta derecede aktivasyon gösteren hastalara göre daha fazla etkilendiği görülmüştür (134).

Genel popülasyona göre kronik hastalarda anksiyete, depresyon, kendini kötü hissetme daha fazladır. AIMS'in anksiyete ve depresyon skalaları hastanın psikolojik durumu hakkında global değerlendirme yapar. Tanı koydurucu bir ölçek değildir. HAQ ise fonksiyonel disabilitiyi gösteren, klinisyenlerin kolaylıkla kullanabileceği bir ölçektir. Spiegel ve arkadaşları çalışmalarında, hastanın kendi beyanıyla fonksiyonel kapasitesini ölçen testler ile, ruh sağlığını gösteren testler arasında ilişki saptamışlardır. Ancak hangisinin diğerine üstün olduğunu tespit edememişlerdir (115).

Guillemen ve arkadaşları fiziksel kayıma; hastalık süresi beş yılın altında olan RA hastalarında sedim ve ağrılı eklem sayısı ile; hastalık süresi beş yılın üzerinde olanlarda ise radyolojik hasar ve extra artiküler bulgular ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (116). Bizim çalışmamızda da hastalık süresiyle Larsen'in radyolojik skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur..

Alanoğlu ve arkadaşlarının 100 hastalık çalışmalarında hastalık aktivite parametreleri olan eklem skoru, hastalık şiddeti ve sedim değerleri ile fonksiyonel dizabilite arasında anlamlı ilişki tespit edilirken; ağrı ile fonksiyonel kapasite arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır(143). Bizim çalışmamızda ise ağrı ile fonksiyonel kapasite arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Çoğu araştırmacı bu iki parametre arasında anlamlı ilişki bulsalar da ağrı, anksiyete, depresyon skalalarındaki soruların subjektif olup, hasta ve klinisyen tarafından farklı algılanabileceği gerçeğini vurgulamışlardır (117,118).

En önemli aktivasyon parametrelerinden biri olan ağrının hastanın ruhsal yaşamında etkin olduğu ve psikiyatrik bozuklukların oluşumuna katkıda bulunduğu bir gerçektir. Hawley ve Wolf, 400 RA'lı hastanın inceleme serilerinde, ağrı ve ruhsal değişkenler arasında ilişki bulunduğunu tespit etmişlerdir (107). Benzer şekilde Hagghund ve Affleck, ağrı ile anksiyete arasında yüksek bir korelasyon saptamışlardır (108). Mattusek ve Raspe ise 346 vakalık örnekleme grubunda ağrı ile, hem anksiyete hem de depresyon arasında yüksek korelasyon saptamışlardır (109). Bizim çalışmamızda da ağrı ile depresyon arasında belirgin korelasyon mevcuttu.

Son olarak yine 238 hastalık geniş bir örnekleme grubundaki çalışmalarda Smetstad ve arkadaşları

anksiyete ve depresyonun hem ölçülen ağrı hem de hastaların ağrı algısı arasında yüksek pozitif korelasyon saptanmıştır (110).

Romatoid artritte genel olarak depresyon riskinin arttığını bildiren birçok çalışma mevcuttur (106,111-114). Bunlar arasında osteoartritli vakalarla karşılaştırıldığında RA'lı hasta grubunda depressif bulguların daha yoğun olduğunu saptayan Abdel-Nasser ve arkadaşlarının çalışması 100 vakalık bir seridir (111). Wright ve arkadaşları yaş ile depresyon arasında, Clemmey ve Nicassio ise RA'lı vakaların algı şemaları ile depresyon arasında, Arango ve Cano da günlük yaşamda stres algısı ile depresyon arasında belirgin ilişki bulmuşlardır. Wright ve arkadaşlarının yaş ve depresyon ile ilişki saptadıkları çalışmada genç ve yeni hastalanmış vakalarda depresyon, uzun süre tedavi almış vakalardan daha belirgindir.

Sayın ve arkadaşlarının yaptığı 23 hastalık bir çalışmada yaş, hastalık süresi, sabah tutukluğu, HAQ, kavrama gücü, sedimantasyon hızı, CRP ve lökosit ile ruhsal değişkenler arasında korelasyon saptanmamıştır(144). Ancak eklem şişliği skorları ile Hamilton depresyon ve kaygı ölçeği skorları arasında; eklem hassasiyet skorları ile durumluluk kaygı ölçeği skorları arasında; VAS ile Hamilton anksiyete ve durumluluk kaygı ölçeği skorları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yapılan bu çalışma sonucunda RA'lı hastaların depresyon ve sürekli anksiyete açısından belirgin bozukluk göstermedikleri, bununla birlikte hastaların anlık anksiyeteleri ile eklem hassasiyeti, şişliği ve sübjektif ağrı algısının karşılıklı olarak birbirlerini etkiledikleri sonucuna varılmıştır. Bu nedenle hastaların takibinde fiziksel parametrelerin yanında ruhsal parametrelerin göz önünde bulundurulmasının tedavinin başarısını olumlu yönde etkileyebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da VAS ağrı skoru ile HAQ, NSP, Beck skalaları arasında; sedim ile HAQ skalası arasında anlamlı ilişki tespit edildi.

Sağlık durumu ölçümlerinin değişime duyarlılığını karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Fitzpatrick ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalığa spesifik sorgulamaların daha genel sorgulamalara göre değişime daha duyarlı oldukları konusunda açık bir eğilim olmadığı bildirilmiştir (138).

Krol ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yakın zamanda RA tanısı almış olan hastaların aktivitelerinde kısıtlanma, fiziksel kondüsyon ve sosyal fonksiyonlarında azalma görüldüğü saptanmıştır (139).

Bendtsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; RA'nın en fazla fiziksel yaşamı etkilediği, bunu psikolojik ve sosyal yaşam bölümlerinin izlediği bildirilmiştir. Burada fiziksel ve psikososyal disfonksiyon arasındaki ilişki önem taşımaktadır (140).

Bekkelund ve arkadaşları ise RA'lı kadınlardaki artmış psikososyal bozuklukların esas olarak yetersizlik duygusuyla açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (141).

Bouchet ve arkadaşlarıncı yapılan bir çalışmada, RA'lı hastalara yaşam kalite ölçeklerinden HAQ, NHP ve General Health Questionnaire uygulanmıştır. Bir yıllık izlem sonrasında klinik olarak belirgin değişikliği olan hastalarda yaşam kalitesindeki önemli değişikliğin sadece HAQ ile ortaya konulabildiğini

belirtmişlerdir. Bu 3 sorgulama arasında HAQ'ın tercih edilmesi gerektiği ancak; HAQ'ın yaşam kalitesini daha fazla bölümlerde araştıran genel bir sorgulamayla desteklenebileceği ifade etmişlerdir (142).

Fitspatrick ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, RA'lı 73 hasta NHP, AIMS ve bir dizi klinik ölçümlerle değerlendirilmiştir. NHP'nin enerji, ağrı, mobilite ve emosyonel durumla ilişkili skalaları; klinik değerlendirmeler, Beck depresyon anketi ve AIMS'in eşdeğer skalaları gibi diğer ölçümlerle önemli korelasyon göstermiş olup bu durum, NHP'nin RA için geçerliliğine işaret etmektedir (138).

Şahin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada NHP, AIMS, HAQ gibi sorgulamalar; romatolojik ölçümlerle (ESH, artiküler indeks ve el sıkma gücü) benzer uyum düzeyleri göstermiştir. Genel sorgulamalar spesifik olarak RA için geliştirilmiş olan sorgulamalarla karşılaştırıldığında zaman içindeki değişikliklere daha az duyarlı olmadıkları saptanmış olup; sonuçta RA'lı hastalarda sağlık durumundaki değişimleri kıyaslamak için genel sorgulamaların kullanılabilmesi kanısına varılmıştır (145). Bizim çalışmamızda da RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre yaşam kalitesi ve sağlık durumlarının belirgin düzeyde etkilendiğini tespit ettik.

Sonuç olarak çalışmamızda, romatoid artritli hastalar ve kontrol grubu arasında NHP ve HAQ gibi yaşam kalitesi değerlendirme skorları ile depresyon düzeyleri açısından anlamlı farklılık olduğu ve romatoid artritli hastaların yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamız, depresyon düzeyi ile ağrı, fonksiyonel indeks ve NHP arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve RA'lı hastaların depresyon ve yaşam kalitesi açısından değerlendirilmeleri gerektiğini ortaya koymaktadır.

## ÖZET

Romatoid artrit, hastalık seyri ve prognoz açısından çok değişken özellikler gösteren kronik bir hastalıktır. Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde romatoid artrit hastada oluşturduğu fonksiyonel ve psikososyal kayıpları değerlendirmek önemlidir. Hasta için fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi özellikle önem taşır. Bu yüzden kliniği aynı olan farklı iki hastanın yaşam kalitesine bakışları farklı olabilmektedir. Çalışmamızın amacı aktif romatoid artritli hastalarda depresyon düzeyi ile klinik parametreler ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmaya aktif RA'lı 50 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta verilerini değerlendirmede standard bir form kullanıldı. Tüm hastalar hastalık süresi, hastalığın başlangıç şekli, ilk tutulan eklem, sistemik ve laboratuvar bulgular, sabah tutukluk süresi, ağrı, Ritchie eklem indeksi, Lee fonksiyonel indeks, fonksiyonel kapasite, mevcut deformiteler, hastalığı tetikleyen faktörler ve yaşam kalitesi ölçütleri açısından değerlendirildi.

Ağrı değerlendirilmesinde vizüel analog skala (VAS), depresyon değerlendirilmesinde Beck depresyon ölçeği ve yaşam kalitesi değerlendirmesinde Health Assessment Questionnaire (HAQ) ,Nottingham Health Profile (NHP) ve Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS) kullanıldı. Öncelikle bu ölçütler açısından hasta ve sağlıklı kontrol grubu açısından anlamlı farklılık olup olmadığı belirlendi ve daha sonra hasta grubunda depresyon düzeyi ile klinik, fonksiyonel parametreler ve yaşam kalitesi skorları arasındaki ilişki araştırıldı.

RA'lı hastaların yaş ortalaması  $50.04 \pm 11.14$  (25-73) ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $48.40 \pm 19.67$  (22-76) idi. Hasta ve kontrol grubunun 38'i kadın, 12'si erkekti. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunda Beck depresyon ölçeği, HAQ ve NHP skoru sırasıyla  $21.06 \pm 7.8$ ,  $1.380.6$  ve  $63.42 \pm 17.0$  iken; kontrol grubunda Beck depresyon ölçeği, HAQ ve NHP skoru sırasıyla  $14.32 \pm 6.3$ ,  $0.46$ ,  $0.5$  ve  $37.58 \pm 21.3$  idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu. (Sırasıyla  $p=0.020$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.00019$ ). RA'lı hastalarda depresyon düzeyi ile VAS ( $r=0.35$ ,  $p < 0.05$ ), Lee fonksiyonel indeksi ( $r=0.32$ ,  $p < 0.005$ ) ve NHP skoru ( $r=0.63$ ,  $p < 0.001$ ) arasında anlamlı korelasyon mevcuttu.

Sonuç olarak çalışmamızda, romatoid artritli hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında NHP ve HAQ gibi yaşam kalitesi değerlendirme skorları ile depresyon düzeyleri açısından anlamlı farklılık olduğu ve romatoid artritli hastaların yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda, depresyon düzeyi ile ağrı, fonksiyonel indeks ve NHP arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar, RA'lı hastaların depresyon ve yaşam kalitesi açısından değerlendirilmelerinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic illness showing quite variations in terms of its progress and prognosis. Therefore, it is critical to evaluate patient's functional and sociopsychological losses due to rheumatoid arthritis in assessing the severity of the illness. The functional capacity and quality of life are particularly important for the patient. Two patients with the same clinic would view quality of life differently. The purpose of this study is to investigate the relationship of clinical parameters and depression level associated with rheumatoid arthritis to quality of life.

The study included 50 patients with rheumatoid arthritis and 50 healthy person as control group. A standard form was used to gather patients data. Data were collected from all patients about illness duration, the way it started, the first involved joint, systemic and laboratory findings, duration of morning stiffness, pain, Ritchie disjoint index, Lee functional index, functional capacity, exiting deformations, factors stimulating the illness and quality of life. The pain was measured by visual analog scale (VAS) and depression level was measured by Beck depression scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Nottingham Health Profile (NHP) and Arthritis Impact Measurement Scales were used to measure quality of life. First, the patient and control group were compared to see if there is significant difference between the two in terms of these measures. Then, the patient data were used to examine the correlation of clinical parameters and depression level associated with rheumatoid arthritis to quality of life scores.

The average age was  $50.04 \pm 11.14$  (25-73) for patient group and  $48.40 \pm 19.67$  (22-76) for control group. Both patient group and control group included 38 females and 12 males. There was no significant difference between two groups in terms of age and gender ( $p > 0.05$ ). The scores of Beck depression scale, HAQ, NHP for patient group were  $21.06 \pm 7.8$ ,  $1.38 \pm 0.6$  and  $63.42 \pm 17.0$ , respectively while these scores in the same order were  $14.32 \pm 6.3$ ,  $0.46 \pm 0.5$  and  $37.58 \pm 21.3$ . These there scores were significantly different between two groups ( $p = 0.020$ ,  $p = 0.001$ . and  $p = 0.00019$ , respectively). In patient group the depression level was significantly correlated with VAS ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ), Lee functional index ( $r = 0.32$ ,  $p < 0.05$ ) and NHP score ( $r = 0.63$ ,  $p < 0.001$ ).

In conclusion, the study found significant differences between the patient and control groups in terms of depression level and NHP and HAQ scores used to measure quality of life, which indicated that the quality of life of the patients with rheumatoid arthritis was negatively influenced. In addition, the study found that depression level was positively correlated with pain, functional index and NHP. These findings suggested that the patients with rheumatoid arthritis should be examined in terms of depression and quality of life.

## KAYNAKLAR

- 1-Mc Carty D.J.Clinical picture of rheumatoid arthritis. İn;Mc Carty D.J.ed.Arthritis and Allied Conditions Philadelphia:Lea-Febiger.1993:781-805.
- 2-Halberg P.Rheumatoid arthritis:History.İN:Klippel J.H,Dieppe P.A.(Eds).Rheumatology second edition.Mosby,London.1998:5:1-1.
- 3-Wolfe A.M.The epidemiology of rheumatoid arthritis:A review.Bull Rheum Dis 1968;19:518.
- 4-Silman A.J,Hockbergt M.C.Epidemiology of the rheumatic diseases.Oxford:Oxford University press,1993.
- 5-Çalgüneri M,Ertlenli İ,Kiraz S.Romatoid artrit.Tuna N (Ed).Romatizmal hastalıklar.Feryal matbaacılık,İstanbul,1994;310-326.
- 6-Siegel M, Lee S L, Widelock D: A comparative family study of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. N Engl, J Med. 1965;273:893
- 7-Guerin B,Arfi S,Numeric P:Polyarthritis in HTLV-1 infected patient:a riview of cases.Rhum Engl.Ed 1995;62:21-28.
- 8-Aslan Ş:Romatoid Artrit.Aksoy C,Ergin S,Kirnap M,Kutsal Y G (ed):galenos.Nisan,1999;26-39
- 9-Kerr J.R,Cartron JP,Curran MD:A study of the role of parvovirus B19 in rheumatoid arthritis.Br J Rheumatology 1995;34:809-813.
- 10-Kavuncu V.Romatoid artrit etyopatogenezi.Türkiye fiziksel tıp ve rehabilitasyon dergisi özel sayı.1998:66-9.
- 11-Gür A, Nas K, Çevik R, Erdoğan F, Saraç AJ. Ankilozan spondilit ve Romatoid Artritli hastalarda plazma fibronektin ve üriner glikozaminoglikan düzeyleri. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2000; 6(1-2), 1-7
- 12-Çevik R, Em S, Nas K, Gur A, Denli A, Çolpan L. Premenopozal romatoid artritli kadınlarda sex hormon düzeyleri. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 2002
- 13-Gür A, Nas K, Çolpan L, Çevik R, Erdoğan F, Saraç AJ. Romatoid artritli hastalarda kardiyak mortaliteden sorumlu faktör serum lipid profilindeki değişimler midir? Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 1999; 2(3), 18-26
- 14-Gür A, Nas K, Çevik R, Çolpan L, Erdoğan F, Saraç AJ. Romatoid artritli hastalarda serum lipoproteinleri ve akut faz reaktanları arasındaki ilişki. Romatizma,1999; 14(2), 83-88
- 15-Çevik R, Söker SÇ, Nas K, Gür A, Em S, Karakoç M, Erdoğan F. Romatoid artritli hastalarda göz tutulumu. Dicle Tıp Dergisi, 2001;28 (3-4), 35-40
- 16-Ataoğlu S, Gür A. İleri ve daha genç yaşlarda başlayan romatoid artritinin prognozu. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi, 2000;3(2), 38-41
- 17-Ataoğlu S, Nas K, Çevik R, Erdoğan F, Gür A, Karakoç M. Romatoid artritte metotreksat tedavisi ile

- metotreksat+ sulfasalazin kombinasyon tedavisinin etkinliğinin karşılaştırması. Dicle Tıp Dergisi, 1997;24(2), 89-97
- 18-Gür A, Nas K, Çevik R, Erdoğan F. The quality of life status of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Dicle Tıp Dergisi, 2000;27(1), 41-46
- 19-Albani S,Carson E D: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis in. Koopman J W (ed). Arthritis and Allied conditions A textbook of Rheumatology. 13 th edition. Volume 1 Williams&Wilkins. London.1997;979-9
- 20-Koniçe M,Eryavuz M.Romatoid artrit.Tüzün F,Eryavuz M,Akarırmak Ü (Eds).Hareket sistemi.Tayf ofset.İstanbul,1997;92.
- 21-Fuchs H.A, Sergent J.S. Rheumatoid arthritis the clinical picture.İn;Kopman W J(ed) Arthritis and Allied Condition A Textbook of Rheumatology. 13 th edition volume 1 william &Wilkins Company USA 1997;54:1041-1070
- 22-Sergent J.S.Poliarticular arthritis.İn;Kelly,Harris,Ruddy,Slenge(eds).Textbook of rheumatology,fourth edition,volume 1 W B Saunders Company 1993;23:381-388
- 23-Aleksenyanyan V:Eklem ağrıları.Abaoğlu C,Aleksenyanyan V(Ed):Semptomdan Teşhise.Bayrak matbaası.İstanbul 1985;1186-1220
- 24-Bagatur A:Erdem Romatoid Artrit.Yalçın Ayhan (ed):Cecil Essentials of Medicine Türkçesi.Alemdar ofset.1990;956-960
- 25-Edeiken J, Dalinka M and karasick D. Edeiken's Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone. 4 th ed. baltimore: Williams&Wilkins, 1990:114-908.
- 26-Gümüşdiş G:Romatoid atrit.Gümüşdiş G Doganavşargil E(Ed):Klinik romatoloji.Deniz matbaası.İstanbul 1999;269-278
- 27- Matteson E L.Cohen M D,Conn D L. Rheumatoid arthritis;clinical features sistemic involvement. İn ;Klippel JH,Dieppe PA(eds)Rheumatology.Mosby London 1994;5-3-5
- 28-Ergin S:Romatoid artrit ve sjögren sendromu. Beyazova M, Kutsal Y G (ed):Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon. Güneş kitabevi,Ankara 2000;1549-1576
- 29-Çalgüneri M, Ertenli İ, Kiraz S:Romatoid Artrit. Tuna N(ed): Romatizmal Hastalıklar. Feryal matbacılık.1994;310-328
- 30-Oğuz H. Romatizmal Ağrılar. Atlas Tıp Kitapevi, Konya,1992;371-407.
- 31-Gordon A.D.Hasting E.D.Clinical features of early, progressive and late disease.İn:Klippel H.D.Dieppe P.A.(Eds). Rheumatology second edition. Mosby. London,1998;3.1-3.2.
- 32-Koniçe M, Eryavuz M: Romatoid Artrit. Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü: Hareket Sistemi Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi 1997;85-98
- 33-Edward D.Harris Jr.Clinical features of rheumatoid arthritis. İn; Kelly, Harris, Ruddy, Sledge (eds)

Textbook of rheumatology, fourth edition. Volume 1 W B Saunders company. 1993; 86-110

34-Backburn W D; Chatham W W. Laboratory finding in rheumatoid arthritis. In; Koopman W J (ed) arthritis and allied conditions a textbook of rheumatology 13 th edition volume 1 William & Wilkins Company USA 1997; 54:1041-1070

35-Oğuz H: Romatoid artrit. Karaaslan Y (ed): Klinik romatoloji. Medico graphics ajans ve matbaası, Ankara 1996; 86-110

36-Aho K, Kurki P. Seropositive versus seronegative R.A. Time for a new definition. J Rheumatol, 1994; 21:388-91.

37-Grossman J M, Brahn E: Rheumatoid arthritis: current clinical and research directions. Journal of Women's Health: 1997 volume 6, number 6. 627-38

38-Gordon D A, Hastings D E. Clinical features, early, progressive and late in rheumatic arthritis. In; Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. Mosby. London. 1994; 3.4.1

39-Gümüşdiş G. Bag Dokusu Hastalıkları Romatoid Artrit, Ed: Gümüşdiş G, Doganavşargil E, Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası İstanbul, 1999; 1-1:269-79

40-Chan KA, Felson DT, Youd RA, Walker AM. The last time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis rheum. 1994; 37:814-820

41-Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis rheum. 1994; 37:481-494

42-Emery P, Salmon M: Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission. Annals of the Rheumatic Diseases. 1995; 54:944-7

43-Vane JR. Mechanism of action of NSAIDs in studies on meloxicam, a cyclooxygenase inhibitor with selectivity towards COX-2. British Journal of Rheumatology 1996; 35:(suppl.1)1-3

44-Döşeyen A, Arman M. Fizik tedavi ve rehabilitasyon. Tuna N (ed) Romatizmal hastalıklar. Feryal matbaacılık. 1994; 213-228

45-Hizmetli S: Romatoid Artrit tedavisinde güncel yaklaşımlar. Oral A (ed): Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. Cilt 1 özel sayı. Kasım 1998; 72-83

46-Pincus T. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. British Journal of Rheumatology 1995; 34:(suppl.2)59-73

47-Kirwan J R and The Arthritis and Rheumatism Council: Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Eng. J med 1995; 333:142-146

48-Wilder R L: Kortikosteroidler. Koopman WJ (Ed): Arthritis and rheumatology 13 th Edition Volume 1 Chapter; 731-746

49-Dilşen N: Romatoid artrit. Karaaslan Y (ed): Klinik romatoloji. Medico graphics ajans ve matbaası, Ankara 1996; 86-110

- 50-Falcone P M, Paolini L, Lou P L. Hydroxy chi orogaine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol* 1993;25:385-388
- 51-Bannwarth B, Labat L, Moride Y: Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994;47:25-50
- 52-Hassan W.Metotrexate and liver toxity:role of surveillance liver biopsy.*Annals of the rheumatic diseases* 1996;55:273-5
- 53-Alarcon G S: Methotrexat, its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In, Wj Koopman (ed): *Arthritis and allied conditions a textbook of rheumatology*. 13 th edition volume 1. William&Wilkins company 1997;679-698
- 54-Weinblatt ME.Treatment of rheumatoid arthritis in,WJ Koopman (ed) *arthritis and allied conditions a textbook of rheumatology*.13th edition.Volume 1 Wiliam&Wilkins company USA 1997;1131-1141
- 55-Dinçer F: Altın tedavisi. Romatoid artrit tedavisindeki son gelişmeler: Program ve Bildiri Özel Kitabı Eylül 1998 ;104-111
- 56-Süldür N: Sulfasalazin. Romatoid artrit tanı ve tedavisindeki son gelişmeler: Program ve bildiri Özel Kitabı Eylül 1998 ;111-112
- 57-Roins C P, Noble S, Faulds D: Sulfasalazine. Areview of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drug* 1995; 13:219-227
- 58-Verhoeven A C, Boers M, Tugell P: Combination therapy in rheumatoid arthritis: update systemic review. *Br. J.Rheumatol* 1998 Jun: 612-619
- 59-Akil M,Amos RS.Rheumatid arthritis:in;Snaith ML (ed)ABC of Rheumatology.BMJ Publishing Group 1996;44-47
- 60-Lanyi V F: Rehabilitation management in arthritis and related disorders.Joseph Goodgold (Ed). *Rehabilitation Medicine* the CV Mosby Company.Washington 1988:S.209
- 61-Kolarz G: Critical approach to spa treatment in rheumatic diseases. *Rheumatology in Europa* 1995;24:144-146
- 62-Barwell R. *Diseases of the joints*.London:Hardwicke,1865
- 63-Brook A, Corbett M.Radiographic changes in early rheumatoid disease.*Ann rheum dis* 1977;3:403-20
- 64-Hooyman JR,Melton LJ,Nelson AM ,O'Fallon WM,Riggs BL..Fractures after rheumatoid arthritis:A population based study.*Arthritis rheum* 1984;27:1353-61
- 65-Hansen NE.The anemia of chronic disorders.A bag of unsolved questions.*Scand J Haematol* 1983;31:397-402
- 66-Voulgeri PV,Kolios G,Papadopoulos GK,Katsaraki A,Seferiadis K, Drosos AA.Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis.*Clin Immunol* 1999;92:153-60
- 67-Vreugdenhil G,Wognum AW, van Eijk HG,Swak AJ.Anamia in rheumatid arthritis:the role of iron,

- vitamin B12, and folic acid deficiency; and erythropoietin responsiveness. *Ann Rheum Dis* 1990;49:93-8
- 68-Farr M, Scott DL, Constable TJ, Hawker RJ, Hawkins CF, Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1983;31:31-6
- 69-Blackburn WD, Chatam WW. Laboratory findings in Rheumatoid Arthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions. A textbook of Rheumatology. Vol.1. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997:1089-1107.*
- 70-Kashiwazaki S, Higami K, Yamanaka H, Matsuda Y. Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25:427-32.
- 71-Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, et al. Comparison and evaluation of a disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29:111-5
- 72-Ward MM, Donald F. Evaluative laboratory testing practices of United States rheumatologists. *Arthritis Rheum* 1998;41:725-9
- 73-Fornage BD, Rifkin MD. Ultrasound examination of tendons. *Radiol Clin North Am* 1988;26:87-107
- 74-Resnick DB, Niwayama G. Rheumatoid arthritis. In: Resnick D, ed. *Bone and joint imaging. 1st ed. Philadelphia. WB Saunders Company, 1989;259-98*
- 75-Reginato AJ, Reginato AM. Diseases associated with deposition of calcium pyrophosphate or hydroxyapatite. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology, Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Company, USA, 2001:1377-90*
- 76-Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology, Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Company, USA, 2001:967-1000.*
- 77-Sigal LH. Lyme disease. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology, Sixth edition. Philadelphia: WB Saunders Company, USA 2001:1485-92.*
- 78-Williams RC. Acute rheumatic fever. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology, Sixth edition Philadelphia: WB Saunders Company, USA, 2001:1529-40.*
- 79-Mitchell DN. Sarcoidosis with skeletal involvement. In: Klippel JH, Dieppe PA eds. *Rheumatology. Second edition, Ipswich; UK, Harcourt Publisher Limited, 2000:5.23.1-4.*
- 80-Venables PJW, Maini RN. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. In: Schur PH, Grene JM eds. *Up To Date-Rheumatology, Vol.8 No.2.*
- 81-Ginsburg WW, Cohen MD, Hall SB, Vollertsen RS, Hunder GG. Seronegative polyarthritis in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:1362-6
- 82-Ernesto S-S, Micheale H, Weisman. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Ed. Shaun R, Edward DH, Clement BS. Textbook of Rheumatology, 6th ed. WB Saunders Comp. 2001;55:799-823*
- 83-Edward DH. *Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. Ed: Shaun R, Edward DH, Clement BS: Textbook of Rheumatology, 6th ed. WB Saunders Comp. 2001;65:967-1000*

- 84-Micheale EW.Metotrexate.Ed:Shaun R,edward dh,clement bs,Textbook of Rheumatology.6th ed.WB Saunders Comp.2001:57:841-52.O'Dell J.Rheumatoid Arthritis.Ed.West SG.Rheumatology secrets,Hunley-Belfust Inc.1997:100-9
- 85-Sartoris DJ.Musculoskeletal imaging:the requisites.1st ed.St Louis:Mosby,1996:114-94
- 86-Winalski CS,Palmer WE,Rosenthal DI,Weismann B.Magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis.MR Clin North Am 1996,34(2):243-58
- 87-Dalinca MK.Magnetic resonance imaging of extremities.In:Resnick D and Petterson H,eds.Skeletal Radiology.1st ed.Florida:Merit Communications,1992;52-66
- 88-Gümüşdiş G.Romatizmal hastalıklarda tedavi yaklaşımları-ilaç tedavisi,Ed:Gümüşdiş G,Doganavşargil E,Klinik Romatoloji,Deniz Matbaası,Istanbul,1999:5-1:193-211
- 89-Richard JR.Antimalaryal Drugs.Ed:Shaun R,Edward DH,Clement BS,Textbook of Rheumatology,6th ed.WB Saunders Comp.2001;59:859-69
- 90-C.Michael S.İmmünoregulatory drugs.Ed:Shaun R,Edward DH,Clement BS,Textbook of Rheumatology,6th ed.WB Saunders Comp.2001:879-99
- 91-David EY.Cyclosporine Clinical application in Autoimmune Diseases Ed:David EY.Mosby-Wolf Medical Communications.2000:212
- 92-Smoler JS,Graninger WB:Leflunomide,a new disease-modifying anti-rheumatic drug and the never ending rheumatoid arthritis story.Rheumatology, 2000;39:689-699,
- 93-Breeveld FC:Future trends in the treatment of rheumatoid arthritis:cytokine targets.Rheumatology, 1999;38:11-13,
- 94-Markham A,Lamb HM:İnfliksımab.A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. 2000;Drugs,6;1341-1359,
- 95-Maini R,Clair EW et al.İnfliksımab.(chimerik anti tumour necrosis factor a monoclonal antibody)versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant MTX:a randomised phase III trial.The Lancet 1999;354;1932-1939,
- 96-Haugeberg G,Uhlig T,Falch JA,et al.Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with RA.Arthritis Rheum 2000;43:522-30
- 97-Van Den Ende CH,Breedveld FC,Cessie S,et al:Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis:a randomised clinical trial.Ann Rheum Dis 2000;59:615-21
- 98-Smolen JS,Kalden JR,Scott DL, et al:Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis:a double-blind,randomised,multicenter trial.Lancet 1999;353:259-66
- 99-Magni G,Marchetti M,Moreschi C,et al.Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination.Epidemiologic follow-up study.Pain 1993;53:163-8

- 100-Magni G,Caldieron C,Rigatti-Luchini S,et al.Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the general population.An analysis of the 1st National Health and Nutrition Examination Survey data.Pain 1990;43:299-307
- 101-Anderson JJ,Chernoff MC.Sensitivity to change of rheumatoid arthritis clinical trial outcome measures.Rheumatol 1993;20:535-7
- 102-Wells KB, Golding JM,Burnam MA.Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions.Am J Psychiatry 1988;145:976-81
- 103-Hagglund KJ,Roth DL,Haley WE,et al.Discriminant and convergent validity of self-report measures of affective distress in patients with rheumatoid arthritis.J Rheumatol 1989;16:428-32
- 104-Blalock SJ,Dewellis RF,Brown GK,et al.Validity of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale in arthritis populations.Arthritis Rheum 1989;32:991-7
- 105-Murphy S,Creed F,Jayson MIV.Psychiatric disorder and illness behaviour in rheumatoid arthritis.Br J Rheumatol 1988;27:357-63
- 106-Oliver JF P,Suar,ez-Varela M,Gonzales L,et al.Prevalance and depression degree in patients with rheumatoid arthritis.Med Clin 1998;111(10):361-6(abs)
- 107-Hawley DJ,Wolfe F.Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis:a prospective study of 400 patients.J Rheumatol 1988;15:932-41
- 108-Affleck G,Tennen H,Urrows S,et al.Individual differences in the day to day experience of chronic pain:a prospective daily study of rheumatoid arthritis patients.Health Psychol 1991;10:419-26
- 109-Mattusek S,Raspe HH.Arthritic pain and psychological distress in patients with chronic polyarthritis.Rheumatol 1989;229-35
- 110-Smetstad L M,Vaglum P,Kvien T K,et al:The relationship between self-reported pain and sociodemographic variables,anxiety and depressive symptoms in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995;22;514-520
- 111-Nasser AM A,El-Azim S A,Taal E, et al.Depression and depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients:an analysis of their occurrence and determinants.Br J Rheumatol 1998;37(4):391-7
- 112-Fifield J,Tennen H,Reisine S,et al.Depression and long term risk of pain,fatigue and disability in patients with rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum 1998;41(10):1851-7
- 113-Wright GE,Parker JC,Smarr KL,et al.Age,depressive symptoms,and rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum 1998;41(2):298-305
- 114-Clemmey PA,Nicassio PM.illness self schemas in depressed and nondepressed rheumatoid arthritis patients.J Behav Med 1997;20(3):273-90
- 115-Spiegel J,Leake B,Spiegel MT et al.What are we measuring?Arthritis Rheum 1988;6:721-28
- 116-Guillemain F,Brianicon S,Pourel J et al.Functional disability in Rheumatoid arthritis:two different

- models in early and established disease. *J Rheumatol* 1992;19:366-9.
- 117-Meenan RF, Gertman PM, Mason J et al. The arthritis impact measurement scales. *Arthritis Rheum* 1982;9:1048-53
- 118-Stucki G, Stucki S, Brühlmann P, Michel BA. Ceiling effects of health assessment questionnaire and its modified version in some ambulatory rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:461-65
- 119-Kaptanoğlu E. Romatizmal Hastalıklarda Rehabilitasyon. *Galenos* 1998;22:36-41
- 120-Paulus HE, Bulpitt KJ. Outcome measures. *Rheumatic Clinics of North America*. 1991;21:605-618.
- 121-Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118:622-629.
- 122-Cheah SY, Clark C, Goldberg L, Li Won Po A and Phillips R. Outcome Measures, pooled index and quality of life instruments in rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* 1996;21:297-316
- 123-Persson LO, Berglund K and Sahlberg D. Psychological Factors in Chronic Rheumatic Diseases-A review. *Scand J Rheumatol* 1999;28:137-144
- 124-Whalley , McKenna SP, de Jong Z, Von der Heijde D. Quality of life in rheumatoid arthritis. *Br J Rheum* 1997;36:884-888
- 125-Fuhrer MJ. Subjective well-being: Implications for medical rehabilitation outcomes and models of disablement. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73:358-364
- 126- Scott DL, Shipley M, Dawson A, Edwards S et al. The clinical management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: strategies for improving clinical effectiveness. *Br J Rheumatol* 1998;37:546-554
- 127-Göğüş A. Rehabilitasyon Sürecinde Karşılaşılan Ruhsal Sorunlar In: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara:Güneş Kitabevi,2000:49-51
- 128-Oral A. Özürlü Kişilerin Toplumda Yeniden Entegrasyonu. Ankara:Güneş Kitabevi,2000:1361-1371
- 129-Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D and Arasıl T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Inter J Rehabil Res* 2000;23:31-38
- 130-Liang MH, Lawson Mg, Cullen KE, Schwartz JA. Comparative measurement efficacy and sensitivity of five health status instruments for arthritis research. *Arthritis Rheum* 1985;28:542-547
- 131-Berkanovic E, Hurvitz ML. Rheumatoid arthritis and comorbidity. *J Rheumatol* 1990;17:888-892
- 132-Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-145
- 133-Wolfe F, Pincus T. Standard self-reported questionnaires in routine clinical and research practice an opportunity for patients and rheumatologist. *J Rheumatol*. 1991;9:789-793
- 134-de Jong Z, von der Heijde, McKenna SP and Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: A rheumatoid arthritis specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol* 1997;36:878-883

- 135-World Health Organization. Internatinal classification of impairments, disabilities and handicaps. Geneva: WHO,1980
- 136-Alonso J, Anto JM and Moreno C. Spanish version of the nottingham health Profile: Translation and preliminary validity. Am J Public Health 1990;80:704-708
- 137-Deyo R,Centor R:Assessing the responsiveness of functional scales to clinical change:an analogy to diagnostic test performance.J Chronic Dis 1986;39:897-906,
- 138-Fitzpatrick R,Ziebland S,Jenkinson C, et al:A comparison of the sensitivity to change of several health status instruments in rheumatoid arthritis.J Rheumatol 1993;20:429-36
- 139-Krol B,Sanderman R,Suumeijer T,et al:Medical,physical and psychological status related to early rheumatoid arthritis.Clin Rheumatol 1995;14(2):143-150
- 140-Bendtsen P,Hornquist JO:Severity of rheumatoid arthritis,function and quality of life:sub-group comparisons.Clin Exp Rheumatol 1993;11(5):495-502
- 141-Bekkelund SI,Husby G,Mellgren SI:Quality of life in Rheumatoid Arthritis:a case-control study in patients living in northern Norway.Clin Exp Rheumatol 1995;13(4):471-5
- 142-Bouchet C,Guillemin f,Briancon S:Comparison of 3 quality of life instruments in the longitudinal study of rheumatoid arthritis.Rev Epidemiol Sante Publique ,1995;43(3):250-8
- 143-Alanoğlu EU,Ekşioğlu E,Çevikol A,Aydoğdu F,Atay G. romatoid artritli hastalarda fonksiyonel kapasiteyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. Romatizma 1997;12(3):176-179
- 144-Sayın M,Eryılmaz M,Samancı N,Tuncer T. romatoid artritli hastalarda ruhsal değerşkenlerin hastalık aktivasyon parametreleri ile ilişkisi.Romatizma 2001;16(1):11-15
- 145-Şahin Y, Kirazlı Y, Akşit R. Romatoid artritte el disabilitesinin çeşitli faktörlerle ilişkisi. 1997;12(3):180-183

T.C. ~~SAĞLIK BAKANLIĞI~~ ~~GENEL SAĞLIK DAİRESİ BAŞKANLIĞI~~ ~~ROMATİZMA VE OSTEOARTRİT BÖLÜMÜ~~