



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ ALAN VE ALMAYAN
ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARIN MODİFİYE CHARLSON
KOMORBİDİTE İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf DİBEK

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Muhammet Murat ÇELİK

Dr. Öğr. Üyesi Gezmiş KİMYON

HATAY-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ ALAN VE ALMAYAN
ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARIN MODİFİYE CHARLSON
KOMORBİDİTE İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf DİBEK
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Muhammet Murat ÇELİK
Dr. Öğr. Üyesi Gezmiş KİMYON

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ ALAN VE ALMAYAN ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARIN MODİFİYE CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yusuf DİBEK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr.Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Muhammet Murat ÇELİK
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Dr. Öğr. Üyesi Gezmiş KİMYON
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim veimza).....

2.(İsim veimza).....

3.(İsim veimza).....

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	iii
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
VI. KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
VII. TEŞEKKÜR.....	x
VIII. ÖZET.....	xi
IX. ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Romatoid Artrit.....	4
2.1.1 RA Tanımı.....	4
2.1.2 RA Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 RA Etiyolojisi.....	4
2.1.4 Patogenezi.....	6
2.1.5 RA Klinik Bulguları.....	7
2.1.6 RA Laboratuar Bulguları.....	11
2.1.7 RA Radyolojik Bulguları.....	12
2.1.8 RA Tanısı.....	13
2.1.9 RA Tedavisi.....	14
2.2. RA'da Hastalık Aktivitesinin Belirlenmesi.....	24
2.2.1 DAS28 Skorlaması	24
2.2.2 HAQ Skorlaması.....	26
2.2.3 Charlson Komorbidite İndeksi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

8. EKLER.....	53
Ek-A Etik Kurul Onam Formu.....	53
Ek-B Anket Formu.....	55
9. ÖZGEÇMİŞ.....	58



IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. American College of Rheumatology (ACR) Romatoid Artrit Tanı Kriterleri.....	13
Tablo 2. 2010 ACR/The European Alliance of Associations for Rheumatology(EULAR) Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri.....	14
Tablo 3. ACR Remisyon Kriterleri.....	15
Tablo 4. ACR Kötü Prognoz Kriterleri.....	15
Tablo 5. DAS28 Aktivite Skorlaması.....	24
Tablo 6. DAS28 Aktivite Skorlaması.....	30
Tablo 7. HAQ Skorlaması.....	31
Tablo 8. Biyolojik Ajan Durumuna Göre Temel İstatistikler.....	33
Tablo 9. Biyolojik Ajan Durumunun Hastalık Süresi ve Laboratuvar Değerlerine Göre İstatistikleri.....	34
Tablo 10. Skorlamaların Biyolojik Ajan Kullanım Durumuna Göre İstatistikleri...	35
Tablo 11. Skorlama Gruplarının Biyolojik Ajan Kullanım Durumuna Göre İstatistikleri.....	36
Tablo 12. Biyolojik Ajan Alan ve Almayan Hastalarda Kullanılan İlaç İstatistikleri.....	37
Tablo 13. Komorbiditelerin Biyolojik Ajan Kullanım Durumuna Göre İstatistikleri.....	38

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: DAS28 Skorlamasında Kullanılan Eklemler.....25

Şekil 2: DAS28 Skorlamasında Kullanılan Eklemler.....30



VI. KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: American College of Rheumatology
ALT	: Alanin Aminotransferaz Testi
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti-CCP	: Anti Siklik Sitruline Peptit
Anti dsDNA	: Double Stranded Dna Antikoru
Anti-MCV	: Anti-Modifiye Sitrüline Vimentin
Anti Sm	: Anti-Smith Antikor
Anti SSa	: Anti-Sjogren's Syndrome A
Anti SSb	: Anti-Sjogren's Syndrome B
AST	: Aspartat Aminotransferaz Testi
AZA	: Azatioprin
BGP	: Ağır Zincir Bağlayıcı Protein
BMI	: Body Mass Index
bs	: Biyobenzer
CCI	: Charlson Comorbidity Index
CQ	: Klorokin
CRP	: C Reaktif Proteini
CTLA-4	: Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4
DAS	: Disease Activity Score
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DMARD	: Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar

EPO	: Eritropoetin
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FLS	: Fibroblast Benzeri Sinoviyositler
GPI	: Glukoz-6-Fosfat İzomeraz
GKK	: Glukokortikoid
HAQ	: Health Assesment Questionnare
Hb	: Hemoglobin
HCQ	: Hidroksiklorokin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
IFN-gama	: İnterferon Gama
Ig	: İmmünoglobülin
IL-1	: İnterlökin-1
IL-4	: İnterlökin-4
IL-6	: İnterlökin-6
IL-13	: İnterlökin-13
IL-15	: İnterlökin-15
JAK	: Janus kinaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LEF	: Leflunomid
MKF	: Metakarpofalengeal
MTF	: Metatarsofalengeal

MTX	: Metotreksat
n	: Olgu Sayısı
NSAİ	: Non-Steroid Antiinflamatuvar
p	: İstatistiksel Bir Hipotez Testinin Olasılık Değeri
r	: Korelasyon Katsayısı
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SS	: Standart Sapma
SSZ	: Sülfasalazin
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü

VII. TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen bu zorlu süreçte her aşamada yardımcı olan birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Muhammet Murat ÇELİK ve Dr. Öğr. Üyesi Gezmiş KİMYON'a

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Rektör Prof. Dr. Hasan KAYA olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Edip UÇAR'a, Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT'a, Prof. Dr. Mehmet DEMİR'e, Prof Dr Ümit Bilge DOĞAN'a, Doç. Dr. Gül İLHAN'a, Doç. Dr.Eren GÜRKAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi İsa DEDE'ye, Dr. Öğr. Murat KAÇMAZ'a, Dr. Öğr. Mete PEKDİKER'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf DİBEK

2022-Hatay

VIII. ÖZET

BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ ALAN VE ALMAYAN ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARIN MODİFİYE CHARLSON KOMORBİDİTE İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Romatoloji ve İç Hastalıkları polikliniğine başvuran RA'lı hastaların biyolojik ajan kullanım durumunu Charlson Komorbidite İndeksiyle (CCI) karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Biyolojik ajan kullanan 50 hasta ve biyolojik ajan kullanmayan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Biyolojik ajan alan ve almayan gruba aynı anket uygulandı ve katılımcıların sosyodemografik özellikleri, hastalık süresi ve aktif tedavi süresi, kullandıkları ilaçlar ve bu grup ilaçları kullanma süreleri, hastaların hastaneye başvurularındaki laboratuvar değerleri kaydedildi. Bunlar dışında hastalara DAS28 (Disease Activity Score) ölçeği, HAQ (Health Assessment Questionnaire) ölçeği ve Modifiye Charlson Komorbidite Ölçeği uygulandı. Verilerin analizi SPSS 21 programı ile yapıldı.

Bulgular: Her iki grubun hastalık süresi değerlendirildiğinde; biyolojik ajan alan grupta ortalama hastalık süresi 11 ± 6.1 olarak, biyolojik ajan almayan grupta ortalama hastalık süresi 6.3 ± 6.7 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$). CCI skoru biyolojik ajan alan grupta ortalama $3.14 (\pm 2.03)$, biyolojik ajan almayan grupta ortalama $2.24 (\pm 1.66)$ olarak hesaplandı ve biyolojik ajan alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p = 0.024$).

Sonuç: RA'nın birçok kötü prognoz kriterinin olduğu ve CCI skorunun yüksekliğinin bu kötü prognoz kriterleri arasında yer alabileceğini düşündük. Komorbidite fazlalığının hastaları daha komplike tedavi almaya sürüklediği ve aktif tedavi süresini, tedavi gecikmesini uzatabileceği sonucuna vardık. CCI skoru yüksek olan hastaların biyolojik ajan gereksiniminin ilerlerleyen yıllarda artabileceği, hastalık aktivite skorları olan DAS28 ve HAQ skorunu arttırabileceği ve bunun biyolojik ajan kullanımından bağımsız olarak yüksek olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Anti-TNF α , Biyolojik Ajan Tedavisi, Charlson Komorbidite İndeksi, DMARD, Romatoid Artrit

IX. ABSTRACT

COMPARISON OF THE MODIFIED CHARLSON COMORBIDITY INDICES OF PATIENTS WITH RATHORITIS WITH AND WITHOUT BIOLOGICAL AGENT TREATMENT

Aim: In this study, we aimed to compare the use of biological agents with the Charlson Comorbidity Index (CCI) in patients with RA who applied to the Hatay Mustafa Kemal University Rheumatology and Internal Medicine outpatient clinic.

Material and Methods: Fifty patients using biological agents and 50 patients not using biological agents were included in the study. The same questionnaire was applied to the group that received and did not receive biologic agents, and the sociodemographic characteristics of the participants, the duration of the disease and the duration of active treatment, the drugs they used and the duration of using this group of drugs, and the laboratory values of the patients at the hospital admission were recorded. Apart from these, DAS28 (Disease Activity Score), HAQ (Health Assessment Questionnaire) and Modified Charlson Comorbidity Scale were applied to the patients. Data analysis was done with SPSS 21 program.

Results: When the disease duration of both groups is evaluated; The mean duration of disease was 11 ± 6.1 in the group that received biologic agents, and 6.3 ± 6.7 in the group that did not receive biologic agents, and there was a statistically significant difference ($p < 0.001$). The mean CCI score was calculated as $3.14 (\pm 2.03)$ in the group that received biological agents, and $2.24 (\pm 1.66)$ in the group that did not receive biological agents, and a statistically significant difference was found when the groups that received and did not receive biological agents were compared ($p = 0.024$).

Conclusion: We thought that RA has many poor prognostic criteria and a high CCI score may be among these poor prognosis criteria. We concluded that excess comorbidity may lead patients to receive more complicated treatment and may prolong the active treatment period and treatment delay. We concluded that the need for biological agents in patients with a high CCI score may increase in the following years, may increase the disease activity scores of DAS28 and HAQ, and this may be high regardless of the use of biological agents.

Key words: Anti-TNF α , Biological Agent Therapy, Charlson Comorbidity Index, DMARD, Rheumatoid Arthritis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA) etiyolojisi belli olmayan, inflamatuvar, sistemik etkileri olan kronik bir hastalıktır (1). Artrit simetrik ve genellikle kontrol edilmezse kıkırdak ve kemik erozyonu nedeniyle eklemlerin tahrip olmasına yol açarak eklem deformitelerine neden olur.

RA'da hem Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) hem de C Reaktif Proteini (CRP) tipik olarak yükselir. ESH ve/veya CRP seviyesindeki yükselmeler, RA gibi bir inflamatuvar durumun varlığıyla tutarlıdır. Bu akut faz reaktanlarının yükselme derecesi, iltihaplanma ve sinovitin şiddetine göre değişir.

RA şüphesi olan bir hastayı başlangıçta değerlendirirken hem Romatoid Faktör (RF) hem de Anti Siklik Sitruline Peptit (Anti-CCP) testini yapıyoruz. Her iki test için de pozitif bir sonuç genel tanısal duyarlılığı arttırırken, her iki test de pozitif olduğunda özgüllük arttığından, her iki testin sonuçları bilgilendiricidir. Buna rağmen, hastaların %50'ye varan kısmında her iki test de başvuruda negatiftir ve RA'lı hastaların %20'sinde takip sırasında negatif kalır.

Artrit semptomları, hastanın günlük yaşam aktivitelerini (örneğin yürüme, merdiven çıkma, giyinme, tuvalet kullanma, sandalyeden kalkma, kavanozları açma, yazı yazma) ve işini yapma becerisini etkileyebilir.

RA'lı hastalarda diğer ciddi hastalıkların görülme prevalansında artış olur. RA'nın komorbidite ve mortalitesine katkıda bulunan baskın koşullar enfeksiyonlar, böbrek yetmezliği, lenfomalar ve kardiyovasküler hastalıklardır. RA ile yapılan çalışmalarda komorbidite oranı yüksek olarak bulunmuştur ve bu oran yaklaşık %49-56 arasındadır. Diğer yapılan çalışmalarda bu oran daha da yüksek bulunmuştur ve %58 oranına kadar komorbid hastalık görülebileceği bildirilmiştir (2).

RA'lı hastalarda konjestif kalp yetmezliği, kanser, demans, peptik ülser kronik akciğer hastalıkları görülme oranı aynı yaş ve cinsteki kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur (3).

Literatürde komorbiditenin RA'lı hastaların fiziksel fonksiyonları üzerine etkisini değerlendiren bazı çalışmalarda hastaların fonksiyonel kapasitelerinde değişiklik tespit edilmemesine rağmen bazı çalışmalarda komorbiditenin RA'lı hastalarda fonksiyonel yetersizliğe yol açtığı bildirilmiştir (4).

Hastalık prognozunu, aktivasyonunu ve şiddetini değerlendirmede Disease Activity Score (DAS28), Health Assessment Questionnaire (HAQ), ESH ve CRP gibi çeşitli parametreler kullanılır.

Farklı kronik hastalıkların takibinde kullanılan ölçekler gibi RA'da da birçok ölçek kullanılır. Dünyada en sık kullanılan RA ölçeği olan DAS28, hastalığın aktivitesini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir kombine indekstir. The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) yanıt kriterleri ile birlikte klinik çalışmalarda kullanımı kapsamlı bir şekilde onaylanmıştır. Kullanılabilirliği aynı zamanda hastanın günlük klinik uygulamadaki hastalık aktivitesi hakkında değerli bilgilerin elde edilmesini sağlar (5).

HAQ skoru RA hastalarının fiziksel aktivitelerini değerlendirme amacıyla yapılan bir testtir. Anket şeklinde uygulanan test, hastaların günlük yaşamdaki fiziksel aktivitelerini ölçmek için kullanılır. Bu skora göre, bireylerin kas ve sinir sisteminin performansı da öğrenilir.

HAQ skorlamasının güvenilir olduğu ve geçerli bir skorlama yöntemi olduğu daha önce yapılan pek çok araştırmada gösterilmiştir. Klinik olarak güvenilirliği ve geçerliliği de gösterilmiştir (6).

Hastaya yapılan global değerlendirme, hastalığın seyri ve tedaviye uyumu ile yakından ilgilidir (7). Klinik parametreler ile hastanın ve doktorun global değerlendirmesini ve fonksiyonel durumunu karşılaştıran çalışmalarda, hastalık aktivitesinin en iyi HAQ ile hastanın ve doktorun global değerlendirmesi ile yansıtıldığı bildirilmiştir. Hastaların ve doktorların global değerlendirmeleri genellikle uyumlu olmasına rağmen ağrı şiddetinin, HAQ ve şiş eklem sayısının

yüksek olduğu durumlarda RA'lı hastaların değerlendirmesinin doktorların değerlendirmesine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8).

Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) ağırlıklı komorbidite skorlarına göre 1 yıllık mortalite hızlarını belirler. Bu ölçek daha sonra hastaların komorbid durumlara bağlı ölüm riskini tahmin edebilme yeteneğini belirlemek için 685 hastadan oluşan bir grupta 10 yıllık bir kohort üzerinde uygulanmış ve sağkalım için iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (9). Hastanede yatan hastalarda komorbiditelere bağlı ölüm riskini öngörebilen pratik ve kolay uygulanabilir bir ölçektir.

CCI'nın RA popülasyonuna dayalı prevalans kohortlarında mortalitenin anlamlı ve bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (10). Yaygın kullanımı ve geçerliliği nedeniyle hala pek çok araştırmacının tercih ettiği bir indekstir. CCI engelliliği ve işlevsel durumu tahmin etmek için de kullanılmıştır.

Bununla birlikte, RA hastaları için CCI, engellilik, hastalık kontrolü ve sağlık maliyeti açısından önemli bir etkiye sahip olabilecek hipertansiyon, osteoporoz, osteoartrit, obezite ve fibromiyalji gibi önemli RA komorbiditelerini hesaba katmaz.

RA tedavisinde birçok biyolojik ajan kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; Tümör Nekroz Faktörü inhibitörleri (Anti-TNF α), Tosilizumab, Rituksimab ve Abatasept'tir. Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD) tedavisinin yetersiz olduğu RA'lı hastalarda bu tedavilere geçilmektedir. Literatürde bu biyolojik ajanların hastalık aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

RA'yı tedavi etmek için kullanılan bu yeni ajanlar, hastalığın seyrini iyileştirmiştir ve hastalığın teşhisi erken konulabilirse, hastaların çoğunun klinik belirtilerinin remisyonunda başarılıdır. Tanı hızlı olursa ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımı uygulanırsa remisyon olasılığı artar ve hastalık aktivitesini azaltabilir (11).

Çalışmamızda biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan RA hastalarında CCI skorlamasını kullanarak komorbidite durumlarının hastalık aktivitesi ve günlük fiziksel aktivite ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Romatoid Artrit Tanımı

Romatoid Artrit (RA), etiyolojisi belli olmayan, poliartritle seyreden, simetrik, inflamatuvar bir hastalıktır (12). RA, eklemlerin kıkırdak, kemik erozyonu ve deformitelerine sebep olur. Tedavi edilmez ve tedaviye yanıtız olur ise ilk olarak el küçük eklemleri olmak üzere birçok eklemdede kemik kıkırdak harabiyetlerine, deformitelere ve fiziksel işlev kayıplarına sebep olur (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

RA dünyada toplumun yaklaşık olarak %1'ini etkilemektedir. Farklı toplumlarda bu sıklığı değışiklik gösterebilmektedir. Örnek olarak Çinli popölasyonda %0.3; Kızılderililerde %5 olarak göröllebilmektedir. RA, yaş ve cinsiyetle ilişkilidir. Pekçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi bu hastalık da kadın popölasyonda daha sıktır. Kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha fazla göröllebilmekle beraber ortalama 3 kat daha fazla göröllebilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu 35-50 arası yaşlardadır. Sıklıkla genç erişkinlerinde ortaya çıkmaktadır; fakat düşük ve yüksek yaş gruplarında da hastalık göröllebilmektedir. Hastalıkta yaş arttıkça cinsiyetler arası fark azalmaktadır. İleri yaşlarda görülen kadın erkek oranı 1.4 kattır (14).

2.1.3. Etiyoloji

RA ile ilgili yıllardır pekçok araştırma yapılmıştır; ancak hala etiyolojisi net değildir. Genetik birçok faktör ve genetik olmayan faktörler hastalığın etiyolojisinde

etken olabilmektedir. Kompleks ve multifaktöriyel etiyoloji söz konusudur. Genetik, hormonal nedenler, travmalar, bazı viral enfeksiyonlar, immünolojik bozukluklar, cinsiyet ve ağır stresin etiyolojideki yeri araştırılmaya devam etmektedir (15).

2.1.3.1 Genetik Faktörler

RA'nın etiyolojisinde genetik faktörlerin rol oynadığı yapılan birçok çalışma ile vurgulanmıştır. Pozitif aile öyküsünün RA sıklığını üç ile beş kat arttırdığı gösterilmiştir (16). İkizlerde RA'nın görülme sıklığındaki artış önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu durum patogeneizde genetik faktörlerin önemini vurgulamaktadır (17). RA'daki genetik etkiden özellikle İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) sorumlu tutulmakta olup 4 ana genetik risk faktörü HLA DRB1 alelleridir. Bu durum dünyada birçok popülasyonda da tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (18). Tümör nekroz faktörü (TNF) alelleri de HLA gibi RA ile ilişkilendirilmiştir (19). Bununla birlikte bu genlerin genetik etkinin sadece %50'sini açıklayabileceği ön görülmektedir (20). Bu yüzden başka birçok Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) dışı gen araştırılmıştır ve birçok sitokin hastalıkla ilişkilendirilmiştir (19). Hastalık ile ilişkili diğer önemli olan genetik faktör; T hücre sinyalizasyonunda görevli Protein Tirozin Fosfataz 22 (PTPN22) genidir. Bu gene sahip olanlarda RA sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir (21).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

RA'ya genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerde sigara içiciliği, mesleki ve atmosferik ajanlar gibi çok sayıda çevresel faktör RA gelişmesinde tetikleyici bir rol oynar (22).

Enfeksiyonlar:

RA gelişiminde çok sayıda yapılan çalışma periodontitis ile RA arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Porphyromonas gingivalis (P. gingivalis) enfeksiyonu RA için özel bir öneme sahiptir. Bu ajan periodontitis ile sitrülasyon arasındaki bağlantıyı temsil eder; çünkü P. gingivalis yapısal olarak peptidin arjinin deaminaz

enzimi ile donatılmış tek bakteridir. Schmickler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, RA gelişiminin kötü hijyen ile ilişki içinde olduğunu saptamıştır (23). Periodontal ceplerde P. gingivalis'in varlığı ile RA otoantikörleri arasında da bir ilişki vardır (24).

Sigara:

RA'nın patogeneğinde tüm çevresel faktörler içinde en güçlü kanıta sahip olan sigara içimi, özellikle tespit edilen ortak epitop allellerini taşıyan insanlarda sitriline proteinlerin üretimine sebep olur. Epidemiyolojik çalışmalarda sigara içimi ve RA arasında önemli bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Svendsen ve arkadaşları, RA geliştirme riskinin 20 paket yıl üzeri sigara içiminde her iki cinsiyette de riski iki kattan daha fazla arttırdığını doğrulamıştır (25).

Cinsiyet ve Hormonlar:

RA oluşmadan önce ve hastalık geliştikten sonra glukokortikoid ve cinsiyet hormonlarındaki değişikliklerin RA'nın patofizyolojisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. RA tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda dihidroepiandrosteron (DHEA) sülfatın premenopozal ve postmenopozal dönemde anlamlı derecede düştüğü bildirilmiştir. RA tanısı olan erkek hastalarda ise testosteron seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde olduğu izlenmiştir (26).

Isı şok proteinler:

Isı şok proteinleri hücrelerde strese yanıt olarak sentezlenmektedir. Bu proteinler intrasellüler translokasyonu kolaylaştırır. Hücreyi mikroorganizmalardan ve serbest oksijen radikallerinden korurlar. İnflamatuvar artrit olan hastalarda sinoviyal hücreler ısı şok proteinlerini oluştururlar ve bu ısı şok proteinleri T hücreleri tarafından tanınır ve çapraz reaksiyon verir (27,28).

2.1.4 Romatoid Artrit Patogenezi

RA sistemik bir hastalık olup ön planda eklemleri etkilemektedir. Sinoviyumda anjiogeneze, kemiklerde ve kıkırdaklarda hasara, inflamasyona ve

hiperplaziye yol açar (29). Sinoviyumdan sitokinler salınır ve sistemik etki oluşturur. Doğal immunitede rol oynayan birçok önemli hücre sinovyal membranda bulunmaktadır. Bu hücreler: Naturel Killer (NK) hücreleri, makrofaj hücreleri ve mast hücreleridir. Sinovyal sıvıda da nötrofiller büyük oranda bulunmaktadır. Monositler ile makrofajlar hastalığın patogenezinde önemli rol oynar. Pek çok sitokin salınımında görev alırlar (29). Hastalık aktivasyonu TNF α 'nın aktivasyonu ile paraleldir ve TNF α inflamasyona sebep olan temel hücreleri indüklemektedir. (30). TNF α fibroblast benzeri sinoviosit (FLS)'leri endotelial hücreleri ve osteoklastları aktive eder, kemik ve kıkırdak hasarına neden olur. RA'ya sahip hastaların serumunda ve sinovyal sıvılarında TNF α yüksek miktardadır ve bu yükseklik İnterlökin-1 (IL-1) salınımını indüklemektedir (29). Romatoid sinoviyumunda bulunan esas hücre FLS'dir. Adaptif ve doğal immunitede rol oynar (29). Erozyon oluşumunda ve anjiogenezde etkilidir. RA'nın patogenezinde sinoviyumda bulunan hücrelerin sitokin üretimi önemli rol oynamaktadır. Erken hastalık döneminde interlökinler; geç hastalık evresinden sonra da TNF α önemli görev alır (20). RA'nın patogenezinde humoral immüitenin de önemli bir etkisi vardır. Aktive T hücreleri ve sitokinlerin etkisiyle B hücreleri, plazma hücrelerine dönüşür. Plazma hücreleri, Romatoid Faktör (RF) ve Anti Siklik Sitruiline Peptit (Anti-CCP) gibi otoantikorların yapımına neden olur ve böylece immunkompleks oluşur. Kompleman aktive hale gelir ve doku yıkımına sebep olur (32). RA tedavisinde Rituksimabın başarısı B hücrelerinin patojenik rolünü desteklemektedir (33).

2.1.5 Romatoid Artrit Klinik Bulguları

2.1.5.1. Romatoid Artritte Eklem Bulguları

El eklemleri ile el bileğinde bulunan eklemler, diz, dirsek ve ayak eklemleri hastalıkta sık olarak inflamasyona uğrayan eklemlerdir. En az tutulan eklemler ise distal interfalanjeal (DİF) ile sakroiliak eklemlerdir. Omurgada tutulum pek gözlenmez ve en çok tutulan omurga eklemleri ise atlantoaksiyel (C1-C2) vertebradır

(34). Septik artritten farklı olarak kırmızı ve sıcak bir eklem yoktur. Eklemde daha çok ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı ve bir miktar sıcaklık olabilir.

Eller:

El eklemlerini ve el, bilek eklemlerini simetrik olarak tutması RA'nın karakteristik bir özelliğidir. Erken dönemde proksimal interfalanjeal (PİF) eklemleri fusiform şekilde şişer. Ulnar kemiğin stiloid çıkıntısının çevresinde şişmeler gözlemlenebilir. Karpal tünel sendromu bir diğer erken dönem bulgusudur. Karpal tünel sendromu parmaklarda karıncalanmaya ve ağrıya sebep olur. Hastalık ilerledikçe geç dönem bulguları oluşmaya başlar. El sırtında kas atrofisi sonucu dış bükey bir görünüm oluşur. Parmaklarda ulnar tarafa deviasyon oluşur. Metokarpofalangealler (MKF)'de ise subluksasyon oluşur. DİF ve PİF eklemlerinde deformitelere bağlı olarak kuğu boynu deformitesi veya tam zıttı olarak düğme iliği şeklinde deformite gelişmesi, başparmaklarda Z şeklinde deformite gelişmesi, ellerde oluşan RA tutulum şekilleridir. Ek olarak ekstansör tendonlarda kopmaya veya gevşemeye bağlı olarak düşük parmak şeklinde deformiteler de oluşabilir (35).

Dirsekler:

Dirsek eklemleri, diğer sık tutulan eklemlerden biridir. Eklemlerde ekstansiyon kusuru, ağrı ve şişlik görülür. Fleksiyon kusuru eşlik ettiği zaman günlük aktiviteleri yapmakta zorlanma yaşanır. Hastayı muayene ederken bu bölgedeki romatoid nodül oluşumunu gözden kaçırmamak gerekir.

Dizler:

RA'da sık tutulan eklemlerden biridir. Hastaların %15'inde ilk tutulan eklemdir. Hastaların çoğunda, bu sebeple geçmişte geçirilen bir menisküs operasyonu öyküsü vardır. Dizin her iki kompartmanını tutar. Bu özelliği ile dizin sadece medialini tutan osteoartrozdan ayrılır. RA'nın diz tutulumunda Baker Kisti ile karşılaşılabiliriz. Sinovial sıvının popliteal fossaya doğru uzanmasıyla oluşur. Dizin arkasında sert bir şişlik olarak karşımıza çıkabilir ve yüksek bir basınca maruz kalması durumunda rüptüre olabilir. Sinovial sıvı bacağın aşağısına doğru yayılarak tromboflebite benzer bir duruma neden olabilir. Ultrasonografi ile ayırıcı tanısı yapılan bu durum eklem içi kortizon enjeksiyonu ile tedavi edilebilir (35).

Ayaklar:

Hastaların %20'sinde ilk tutulan eklemlerdendir. Bu eklemler tutulduğu zaman yük taşıdığından dolayı, kişide daha fazla hareket kısıtlılığı ve ağrıya neden olur. Çekiç parmak, hallux vagus ve ayak ön kısmında genişleme oluşabilir. Bunlar geç dönem bulgularındandır. Ayak statığı bozulduğu zaman, kallus ve kronik fissürler oluşabilir ve bu durum yürümeyi oldukça zorlaştırır.

Servikal Vertebra:

RA'lı hastalarda çok ciddi ve ölümcül komplikasyonlara neden olabilir. Servikal vertebra tutulumu, hastaların yaklaşık üçte birinde görülebilmektedir. En sık servikal vertebra tutulumu, C1-C2 eklem tutulumudur. Sinovit sonucu instabilite gelişmesiyle, normalde atlas ve aksisin odontoid çıkıntısı arasında olması gereken 3 mm mesafe artar. Odontoid çıkıntı biraz kayarak foramen magnum tarafına hareket edebilir ve servikal sinir baskı altında kalır. Sinir basısına bağlı semptomlar oluşabilir. Oksipital bölgede ağrı oluşur ve bu ağrı boyun hareketleri sırasında değişkenlik gösterir. Üst ekstremitelerde pozisyon hissi kaybı ve parastezi gelişmesi de bu tabloyu düşündüren uyarıcı semptomlardandır. Bir travmada veya ani bir harekette hemiparezi, tetraparezi veya ani ölüm gelişebilir (35).

2.1.5.2. Romatoid Artritte Eklem Dışı Bulgular

RA'ya sahip hastalarda çeşitli eklem dışı bulgular gözükabilir. Hastaların %40'ında eklem dışı bulgular gözlenebilmekle beraber, bunların %15'i ciddi seyirlidir. RF ve CCP otoantikör titresini yüksek olan hastalarda, kural olarak eklem dışı bulgular daha sık gözlenmektedir (36).

RA'ya sahip bireylerin %20-30'unda romatoid nodüller meydana gelir. Daha sıklıkla eklemlerin çevresinde mekanik basınca mağruz kalan bölgelerde ve ekstansör yüzeylerde görülür. Eklem dışında meninksler ve plevra gibi yerlerde de gözükabilir. Olekranon, oksiput, aşil tendonu ve ulnanın proksimali romatoid nodülün sık görüldüğü yerlerdir. Her zaman RF pozitif bireylerde bulunurlar. Metotreksat tedavisi ile nodül oluşumu bazı hastalarda artmaktadır (36).

İskelet kası atrofisi ve güçsüzlük klinik olarak sık görülen diğer bir durumdur. RA başlangıcından haftalar sonra kas güçsüzlüğü ortaya çıkabilir. Sık olarak görüldüğü yerler tutulan eklemin çevresindeki yapılardır (36).

Romatoid vaskülit tüm organları etkileyebilir ve daha sıklıkla RF titresinin yüksek olduğu ve hastalığın şiddetli seyrettiği hastalarda görülür. En şiddetli seyreden formunda polinöropati, mononöritis multipleks, deride ülser ve dermal nekroz, parmak ucunda gangren ve visseral enfarktüse neden olabilir (36).

Pnömokonyozu olan hastalara, pulmoner nodüller de eşlik ettiğinde diffüz nodüler fibrozisle seyreden Caplan Sendromu gelişebilir. Plevral hastalıklar erkeklerde daha sık görülür. Ek olarak erkeklerde sıklığı artan diğer akciğer patolojileri; interstisyel fibrozis, plöropulmoner nodül ve pnömonidir (36).

Otopsi serilerinde RA'ya sahip hastaların %50'sinde asemptomatik perikardit görülmüştür. Çoğunlukla asemptomatik görülen bu durum, bazı hastalarda nadir de olsa ani ölüme sebep olan perikardiyal tamponat ile sonuçlanabilir (36).

Santral sinir sistemi tutulumu RA'da sık değildir. Servikal omurga ve atlantoaksiyel eklem subluksasyonlarında nörolojik bulgular gelişebilir. Eklem deformitesine veya proliferatif sinovite ikincil olarak sinir sıkışmaları gelişebilir. Bu sinir sıkışmaları median, ulnar, radial veya anterior tibial sinirlerde periferik nöropatlere sebep olabilir (36).

RA'da göz tutulumu %1'den azdır. Göz tutulumunda ortaya çıkan temel iki bulgu; geçici ve hafif bir durum olan episklerittir. Gözde daha derin tabakaları tutan ve inflamasyonun ciddi seyrettiği sklerittir. Hastaların %15-20'sine keratokonjonktivitis sikka ve Sjögren sendromu eşlik edebilir (36).

Kronik RA'ya sahip hastalarda splenomegali, nötropeni ve daha az sıklıkla trombositopeni ve aneminin eşlik ettiği Felty Sendromu gözükabilir. Nötropeni gelişen bu hastalarda enfeksiyon sıklığı artmıştır. Bu sıklığın sebebi nötropeniye ek olarak polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) işlevlerinin bozulmasıdır (36).

RA'ya sahip hastalarda osteoporoz da sık görülür. Tedavi sırasında kullanılan glukokortikoidlerle osteoporoz riski artabilir. RA'da görülen osteopeni, etkilenen jukstaartiküler kemiklerde ve daha uzaktaki uzun kemiklerde görülebilir. Bu

hastalıkta kemik kütlesinde ılımlı düzeyde azalma olur ve ileride kırık riskinde artış yaşanabilir. Kemik kütlesi azalması, hastalık seyrinin erken dönemlerinde görülür. Fonksiyonel kısıtlılık ile aktif inflamasyon bu durumu daha da olumsuz biçimde etkiler (36).

RA hastalarında lenfoma sıklığı da artmıştır. Özellikle Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL) ve diğer lenfomalar sık görülmektedir (36).

2.1.6 Romatoid Artrit'in Laboratuvar Bulguları

Hematolojik Bulgular:

Aktif RA hastalarında anemi sık görülen bir bulgudur; ancak birçok hastada Hemoglobin (Hb) değeri 10 g/dl'nin altına düşmez. Görülen anemi türü normokrom normositer bir anemidir. Kemik iliğinin Eritropoetine (EPO) verdiği yanıt azalmıştır, ancak EPO değeri yüksektir. Ek olarak aktif RA'ya sahip hastalarda demir eksikliği anemisi ve lökositoz da görülebilir. Steroid kullanımı da migrasyon ve marjinasyonu azalttığı için lökositoya neden olabilir. Hastalık aktivitesi ile trombosit sayısı da doğru orantılıdır (37,38).

Akut Faz Reaktanları:

ESH, tedaviye yanıtın iyi bir göstergesi olmakla beraber, hastalığın aktif olduğu durumlarda artış gösterir (39). Anemi ve eritrosit yapısındaki değişikliklere sekonder olarak ESH değişebilir. Plazmadaki proteinlerin artışına bağlı olarak eritrositlerde değişiklik olur ve ESH artar. Fibrinojenin yarılanma ömrü uzun olduğundan, hastalık aktivitesi azalsa da ESH yüksek seyredebilir. Bu yüzden CRP'ye eş zamanlı olarak bakmak gerekir (40). CRP, hastalığın aktivitesini göstermede ESH'dan daha sensitif bir parametredir. CRP, hastalık aktivitesini gösteren en iyi belirteçlerden biridir. CRP'nin sürekli yükseklik göstermesi eklemlerde erozyonun ve yıkımın habercisidir. Bu yüksekliğin görülmesi, hastalığın erken döneminde daha agresif bir tedavi rejimine başlamayı gerektirebilir (41). RA'da artan diğer akut faz reaktanları: Amiloid A ve Fibrinojen ve Kompleman 3 (C3)'dür.

Biyokimyasal Testler:

Serumdaki kolesterol seviyelerinde ve trigliserit düzeyinde bir azalma gözlemlenebilir. Bu azalma High Density Lipoprotein (HDL) ve Low Density Lipoprotein (LDL)'de ön plandadır. Albümin de akut faz reaktanlarına sekonder olarak azalmıştır. RA hastalarının üçte birinde Alkalen Fosfataz (ALP) düzeyi artmıştır, ancak Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) değerleri normaldir.

Sinovyal Sıvı Analizi:

RA'nın akut döneminde sinoviyal sıvıda artış görülebilir. Sıvının rengi sarı ve görünümü bulanıktır. Daha çok eksuda tipindedir. Sıvıdaki lökosit miktarı mm³'te en az 5000 en fazla 50.000 seviyelerindedir. İçeriği ön planda nötrofiller oluşturur. Serumdan daha az düzeyde glukoz içerir (42).

Serolojik ve İmmünolojik Bulgular:

RA'da İmmünoglobülin (Ig) düzeyleri artar. Ön planda IgM ve IgA yüksekliği vardır. RF pozitifliği %70-80 civarında saptanır. RF pozitifliği romatoid nodül varlığı ve ekstra artiküler tutulumların şiddeti ile koreledir. Normalde RF pozitifliği sağlıklı kişilerde %5 oranında; 65 yaş üstü bireylerde ise %10-20 civarındadır; bu yüzden tarama testinde RF'nin yeri yoktur. Kronik vakalarda, inaktif vakalarda, kortikosteroid tedavi alanlarda veya biyolojik tedavi alan hastalarda bakılan RF titresi düşük saptanabilir hatta negatifleşebilir (32,33). RA'da ayrıca Anti nükleer Antikor (ANA), Anti-Sjogren's Syndrome A (Anti-SSa) ve Anti-Sjogren's Syndrome B (Anti-SSb), Double Stranded Dna Antikoru (Anti-dsDNA), Anti Perinükleer Antikorlar, Glukoz-6-Fosfat İzomeraz (GPI) gibi pek çok antikor tanıda yeri olmamasına rağmen yükseklenmektedir (42).

Çoğu hastada Anti-CCP yüksek bulunabilir. Bu antikorun duyarlılığı RF'ye benzerdir, fakat spesifitesi fazladır. Erken RA hastalarında bu antikor seviyesi yükseklenir ve ayırıcı tanıda bu antikora bakabiliriz. Bazı yapılan çalışmalarda hastalığın ciddiyetinin ve eklem dışı tutulumlarının sıklığının, RF düzeyi ile paralel olduğu gösterilmiştir. Anti-CCP düzeyinin yüksek olduğu hastalarda RF'de olduğu gibi otoantikor yüksekliğinin varlığı hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir.

2.1.7 Romatoid Artrit'in Radyolojik Bulguları

RA hastalarında genelde iki yıl içinde radyografik hasar gözlenebilir. Ayak ile elin küçük eklemlerini çevreleyen yumuşak dokuda diffüz bir şişlik meydana gelebilir. Bu durum hastalığın erken bulgularındandır. Omuz, dirsek ve dizlerdeki bursalarda tutulum olabilir ve bu tutulum genellikle asimetric yumuşak doku şişliği şeklinde kendini gösterir. Romatoid nodül gelişen hastaların direkt grafilerinde nonkalsifiye eksantrik bir yumuşak doku şişliği oluşur, bazen de komşu kemiğe bası yapar ve buna bağlı erozyonlar saptanabilir. RA hastalarında pannus gelişimine bağlı olarak eklem kıkırdığı yıkılır ve eklem aralığında daralma meydana gelir. Eklemlerde ankiloz oluşumu ise en fazla oranda ayaklarda ve el bilek eklemlerinde meydana gelir.

RA' da görülen diğer bir radyografik bulgu da subkondral kistik lezyonlar ve kemik erozyonlarıdır. Onun dışında kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi, bazı tendonlarda bozulmalar ve eklemlerde stabilizasyon bozuklukları görülebilir.

Başlangıçta osteoporoz periferik küçük eklemlere ve komşu kemiklere sınırlıdır. İleri hastalık evrelerinde ise bazı kullandığımız ilaçlar ve immobilizasyon sebebiyle aksiyel ile apendiküler sistemde generalize osteoporoz oluşur. (45).

2.1.8 Romatoid Artrit Tanı ve Sınıflama Kriterleri

American College of Rheumatology (ACR) RA tanısını standardize etmek ve tanıyı kolaylaştırmak için 1987 yılında tanı kriterleri geliştirmiştir (Tablo 1).

RA tanısını koyarken Tablo 1'deki 7 kriteri değerlendiririz. Bu kriterlerden 4 tane veya daha fazlasının, hastada görülmesi ve tablodaki ilk 4 kriterin 6 hafta ve üzerinde klinik bulgu vermesi RA tanısı koymak için yeterlidir.

Erken hastalık tanısının konulmasında yetersiz kalınması nedeniyle 2010 yılında RA için yeni tanı kriterleri geliştirilmiştir. Yeni geliştirilen bu kriterleri hastada değerlendirirken bir veya birden fazla eklemde aktif olarak sinovit bulguları olmalıdır ve bu sinoviti geliştirecek başka bir hastalık olmamalıdır.

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) 1987 Romatoid Artrit tanı kriterleri

1. Sabah Tutukluğu:	Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
2. Üç Veya Daha Fazla Eklemde Artrit:	Hekim tarafından tespit edilen aynı anda 3 veya daha fazla eklemde (sol veya sağ proksimal interfalangial (PİF), metakarpofalangial (MKF), el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, metatarsofalangial (MTF)) artrit; en az üç eklem bölgesinde yumuşak doku şişliği veya sıvı artışı
3. El Eklemlerinde Artrit:	El bileği, MKF ve PİF eklemlerinin en az birinde artrit
4. Simetrik Artrit:	Vücudun her iki yanında aynı eklem bölgesinde artrit (bilateral PİF, MKF ve MTF tutulumu) tam simetri göstermese de kabul edilir.
5. Romatoid Nodüller:	Kemik çıkıntılar üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller
6. Romatoid Faktör:	RF pozitifliği
7. Radyolojik Değişiklikler:	Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni
*PİF: Proksimal interfalangeal MKF: Metakarpofalangial MTF:Metatarsofalangeal RF: Romatoid faktör	

RA tanısını koyabilmek için hastada hesapladığımız bu skorun 6'dan daha yüksek bir değerde olması gerekmektedir.

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Sınıflama Kriterleri

Eklem Tutulumu	
1 Büyük Eklem	0 puan
2-10 Büyük Eklem	1 puan
1-3 Küçük Eklem	2 puan
4-10 Küçük Eklem	3 puan
>10 Eklem (en az 1 küçük eklem)	5 puan
Seroloji	
Negatif RF ve Negatif Anti-CCP	0 puan
Düşük Pozitif RF veya Düşük Pozitif Anti-CCP	2 puan
Yüksek Pozitif RF veya Yüksek Pozitif Anti-CCP	3 puan
Akut Faz Reaktanı	
Normal CRP veya Normal ESH	0 puan
Yüksek CRP veya Yüksek ESH	1 puan
Semptom Süresi	
6 haftadan kısa süreli	0 puan
6 haftadan uzun süreli	1 puan

*RF: Romatoid Faktör Anti-CCP: Antisitrüline peptid antikorları CRP: C reaktif proteini ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

**Bu kriterleri açıklayacak başka bir hastalık olmaması şartıyla RA tanısı geçerlidir.

2.1.9 Romatoid Artrit Tedavisi

RA başlıca 3 temel ilaç grubuyla tedavi edilir: Nonsteroid Antiinflatuar (NSAİ) grubu ilaçlar, glukokortikoidler ve DMARD'lar. Son yirmi yıl içinde patogenezin daha iyi anlaşılmasıyla beraber biyolojik ajanlar da tedaviye eklenmiştir (46). Anti-TNF α grubu ilaçların bulunmasıyla tedavide daha iyi yanıtlar ortaya çıkmıştır. Anti-TNF α grubu ilaçlar: Adalimumab, Certolizumab, Pegol, Etanercept, Golimumab ve İnfliximab'dır. Anti-TNF α grubu ilaçların kontrendike olduğu durumlarda; Rituksimab, Abatacept ve Tocilizumab gibi ilaçlar RA'da kullanılmak üzere kılavuza eklenmiştir. Tedavide kullanılan son grup ise biyobenzer (bs) hedefli DMARD'lardan olan Janus kinaz (JAK) inhibisyonu yapan ilaçlardır. Bu ilaçlar: Tofacitinib ve Baricitinib'dir (47).

Tablo 3. ACR Remisyon Kriterleri

1. Sabah tutukluluğunun 15 dakikadan uzun sürmemesi
2. Yorgunluk olmaması
3. Hiçbir eklemda ağrı olmaması
4. Hiçbir eklemda duyarlılık olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESH erkeklerde <30 mm/sa; kadınlarda <20 mm/sa olması

ACR, RA'da remisyonu belirlemede 6 kriter bildirmiştir. Bu kriterler, RA ile ilgili özellikleri ve ESH değerini içermektedir (Tablo 3).

Tablo 4. ACR Kötü Prognoz Kriterleri

1. HAQ skoru veya bu skalanın varyasyonlarıyla tanımlanan fonksiyonel kısıtlılık
2. Ekstraartiküler bulgular (romatoid nodül varlığı, sekonder Sjögren sendromu, RA vaskülit, Felty sendromu, RA'ya bağlı akciğer tutulumu)
3. RF pozitifliği
4. Anti-CCP pozitifliği
5. Direkt grafide kemik erozyonlarının varlığı

ACR'ın RA ile ilgili kötü prognoz kriterleri arasında hastanın hastalık aktivite skoru, ekstartiküler tutulumu, otoantikör pozitifliği ve radyografik bulguları vardır. Bunlar detaylı bir şekilde Tablo 4'de gösterilmiştir.

Nonfarmakolojik Tedavi:

RA hastalarında hastalıklı olan eklemlerde istirahat, nonfarmakolojik olarak fayda sağlamaktadır. RA tanısı konulduğu zaman hastalar bu hastalıkla ilgili eğitilmelidir. Hastaların fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanına yönlendirilmesi eklemle ilgili hareketlerin yapılmasına, eklem açıklığının korunmasına ve kas atrofisinin önüne geçilmesi açısından hastaya fayda sağlar. Ağrı kontrolü açısından elektroterapi yöntemleri uygulanabilir. Bir diğer fayda sağlayan nonfarmakolojik yöntem, postür koruma egzersizleri ve eklemlerin ortezlerle desteklenmesidir.

Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar:

NSAİ grubu ilaçlar, eklem ağrısını ve şişliğini azaltmak ve eklemlerdeki hareket kısıtlılığını düzeltmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu ilaçların hastalık seyrine etkisi olmayıp analjezi ve antiinflatuar özelliğinden yararlanılır, ancak eklem harabiyetini önlemede etkisi yoktur. Bu yüzden RA tedavisinde tek başına kullanımı önerilmez. Ülser ve gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalarda, ileri yaş hastalarda (>60 yaş), fazla dozda NSAİ ilaç kullanımı ile birlikte glukokortikoid, antiagregan ve antikoagülan kullanımı bir üst gastrointestinal kanamayı 5 ile 10 kat arttırmaktadır (48). Bu yüzden bu riski taşıyan hastalarda Siklooksijenaz 2 (COX-2) inhibitörleri tedavide tercih edilebilir. Refekoksib ve selekoksib kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Bu riski taşıyan hastalarda meloksikam iyi bir tercih olabilir. Meloksikam selektif bir COX-2 inhibitörüdür. Hasta konvansiyonel bir NSAİ ilaç kullanacaksa yan etkileri azaltmak için beraberinde Histamin (H2) reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri de kullanılmalıdır. İntravasküler hacmi azaltan bazı hastalıklarda (kalp yetmezliği, siroz, akut pankreatit gibi durumlarda) ve kreatinin düzeyi 2.5 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda, bu grup ilaçları kullanmaktan kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar iskemiye ve nefrotoksisiteye sebep olabilir.

Glukokortikoidler:

RA'ya bağlı semptomların önlenmesinde kullanılan en etkili ilaçlardır. NSAİ ilaçlar ile eklem bulguları gerilemeyen hastalarda, DMARD veya biyolojik ajanların etkisi başlayana kadar köprü tedavisinde kullanılır. Glukokortikoidler, diğer

kullanılan tedavi rejimlerine yanıt alınamadığı zaman, bazı eklem dışı hastalık bulguları oluştuğunda, akciğer tutulumlarında veya verilen tedaviyi tolere edemeyen hastalığı aktif olan hastalarda köprü tedavisi olarak kullanılır (49). Gebelerde olduğu gibi başka ilaçların kullanımının kontrendike olduğu durumlarda da kortikostreoidlerin kullanımı kaçınılmazdır. Kortikosteroidlerin yüksek dozlarda kullanımı bazı hastalarda eklem dışı bulgular gelişmişse hastalığın aktivitesini azaltmada fayda sağlayabilmektedir. Bu dozlar genellikle kilograma 1mg/gün şeklinde uygulanmaktadır. Hastalık stabil hale geldikten sonra kullanılan steroid yavaş yavaş azaltılarak kesilir. Eklemlerde artriti olan RA hastalarında ise daha düşük doz steroid (7.5-15 mg/gün prednizolon) verilmesi bu bulguları geriletebilmektedir. Bazı hastalar daha yüksek dozlarda kortikosteroidlere ihtiyaç duyabilmektedir. Günde 7.5 mg prednizolon ile başlayıp kademeli şekilde ihtiyaca göre dozu arttırabiliriz. Böylece yan etkilerden kaçınabilmek için birden yüksek doz steroid vermek yerine hastaya yetecek minimal etkili olabilecek dozu bulmuş oluruz (49). Asıl amacımız tedavide kullanacağımız esas ilacın etkisi başlayana kadar kullandığımız steroidi yavaş yavaş kesmektir. Yapılan bazı çalışmalar kullandığımız az dozdaki kortikosteroidin, eklemdaki inflamasyonu ve sonrasında gelişebilecek hasarı yavaşlattığını göstermiştir (50); fakat kısa ve uzun dönem steroid kullanımının birçok yan etkisi olabileceği göz önüne alınarak seçici ve dikkatli olarak kullanmamız gerekir. Deri frajilitesinde artma, hiperglisemi, katarakt gelişimi, osteoporoz gelişimi, hipertansiyon, sıvı retansiyonu, prematüre ateroskleroz ve kilo alımı başlıca görülen yan etkilerdir. Kullanılan steroid dozu ve süresi arttıkça yan etki gelişim riski artmaktadır. Bu nedenle steroid tedavisi alan hastalarda minimum etkili doz bulunmalı ve mümkün olduğu kadar kısa süre içerisinde kesilmelidir. Günlük 5 mg'a kadar düşük dozlarda kullanımında bile osteoporoz açısından risk artışı vardır ve bu hastalara belli aralıklarla kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Üç ve altı ay üzerinde kortikosteroid tedavisi alacak olan RA hastalarına, gıdalarla veya ilaçlarla günde 1500 mg elemental formda kalsiyum ve ek olarak günde 400-800 IU vitamin D verilmesi önerilmektedir (51). T skoru -1.5'dan düşük olan hastalara veya uzun süre kortikosteroid tedavisi alacak olan hastalara antirezorptif tedavi verilmesi, özellikle bifosfonat kullanımı düşünülmelidir (51).

Eğer hastalıkta aktif olan eklemler bir veya birkaç tane ise sistemik yan etkilerden kaçınmak için intraartiküler steroid enjeksiyonu yapılabilir (49).

DMARD Grubu İlaçlar:

DMARD grubu ilaçlar aktif olan hastalığı azaltabilir, eklemlerdeki hasarlanmayı geriletebilir ve hatta önleyebilir. Bu sayede eklemdeki hareket kabiliyeti ve eklem fonksiyonları korunur. DMARD grubu ilaçların etkisi ancak birkaç ay içinde başlar. Bu yüzden bu ilaçlara yavaş etkili ilaçlar da denilebilir. RA'nın ilk iki yılında genellikle eklemlerde erozyon ve hasar gelişir. Bu hastalara tanı anından itibaren bu ilacı kullanmayı engelleyebilecek yaştan ileri olması ve gebelik gibi durumlar dışında ilk üç ay içinde DMARD grubu bir ilaç başlanmalıdır (52). Bu gruptaki ilaçlar: Hidroksiklorokin (HCQ), Klorokin(CQ), Leflunomid (LEF), Sülfasalazin (SSZ) ve Metotreksat (MTX) iken; Azatioprin (AZA) ve altın tuzları daha az kullanılan DMARD grubu ilaçlardır. DMARD grubu ilaçların toksik yan etkileri ve hastaların tedaviye yanıtı yakından izlenmelidir.

Hidroksiklorokin ve Klorokin:

Birçok çalışma HCQ ve CQ'nun erken ve hafif RA olgularının tedavisinde fayda sağladığını ortaya koymuştur (42). Antimalaryal özelliğe sahip olan bu ilaçlar, tek başlarına radyolojik iyileşmeyi pek sağlayamazsa da uzun dönemde etkili oldukları bilinmektedir. Üç ile altı ay arasında etkilerini gösterebilmektedir. Bu grup ilaçlar, kombinasyon tedavisinde ve erken RA olgularında kullanılmaktadır. Çok sık olmasada bu ilaçların kullanımında bazı yan etkiler görülebilmektedir. Döküntü, ishal ve karın krampları bunlardan birkaçıdır. HCQ'ya kıyasla CQ daha etkilidir, ancak daha toksiktir. Her iki ilaç da güvenilirdir; ancak retinal toksite açısından 1-2 yılda bir rutin göz kontrolü yapılmalıdır. Genelde iyi tolere edilmektedir ve rutin kontrol gerekmemektedir. Oluşabilecek retinal toksite genelde ilaçların uzun ve yüksek dozlarda kullanımında bile pek ortaya çıkmamaktadır.

Sülfasalazin:

Etki mekanizması net olarak bilinmeyen bu ilacın RA'da etkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Radyolik hasarı geriletmektedir. HCQ'ya kıyasla etkisi daha hızlı ortaya çıkmaktadır. Bir aydan daha kısa sürede bile bu etki ortaya

çıkabilmektedir. Pek çok ülke, tedavide ilk ajan olarak SSZ'yı tercih etmektedir (54). İlacı üç-dört ay kullanmamıza rağmen tedaviye yanıt alınamamış ise tedavi değişikliği düşünülmelidir. Genelde ilaç iyi tolere edilebilir. Bulantı ve karın ağrısı nadir görülen yan etkilerindendir. Bu yan etkiler ilaç kullanımının ilk bir ayında daha çok görülmektedir. Bu yüzden ilacın dozunu yavaş yavaş artırıp uygun dozda kullanımı sağlanmalıdır. Lökopeni görülen en önemli yan etkidir; bu yüzden ilaç başlandıktan sonra ara ara laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Kombinasyon tedavisinde de sık kullanılmaktadır.

Metotreksat:

Önceleri kanser tedavisinde kullanılan MTX, RA tedavisinde de denenmiş ve etkili bulunmuştur. Siklofosfamid, AZA ve Klorambusil de etkilidir; ancak bu ilaçların kullanımında çok ciddi yan etki profili görülmüştür. Kullanılan diğer kemoterapötik ilaçlara kıyasla haftalık olarak ve düşük dozda verilmesi ile etkili ve uygun tolerabilite profiline sahip olduğu keşfedilmiştir. Pek çok çalışma MTX'in radyolojik ilerlemeyi ve ağrı, şişlik gibi yakınmaları azalttığını göstermiştir. HCQ ve oral altın, MTX'e göre daha düşük etkinliktedir; ancak LEF, SSZ ve parenteral altınla MTX benzer etkinliğe sahiptir. Buna rağmen RA tedavisinde MTX kullanımı altın standart olarak belirlenmiştir. Yüksek aktiviteye sahip hastalarda ilk sırada kullanılan DMARD grubu ilaçtır (55). Birçok çalışma, MTX kullanan hastaların bu ilacı üç yıldan daha uzun süre kullandığını göstermiştir. Bu durum MTX'in DMARD'lar içinde en uzun süre kullanılan bir ilaç olduğunu göstermektedir. İlacı bırakma nedeni çoğu hastada etkisizlikten ziyade gelişen yan etkilerden kaynaklanmaktadır (56). Diyare, alopesi ve stomatit gibi görülen yaygın yan etkiler folik asit eklenerek ilacın etkisinde değişime yol açmadan önlenabilir (57). Karaciğer hastalığı, alkolizm, böbrek yetmezliği ve ağır akciğer hastalığı, MTX için göreceli kontrendikasyonlardır. AST ve ALT yüksekliği ilacın bilinen en sık yan etkisidir. İlaç başlandıktan sonra dört-sekiz haftada bir karaciğer enzim takibi yapılmalıdır. Sık görülen bir yan etki olmasına rağmen ciddi karaciğer hasarı yapma ihtimali düşüktür. Ciddi transaminaz yükselmelerinde ilaç kesilmesine rağmen düşüş yaşanmazsa karaciğer biyopsisi yapılması düşünülebilir (53). Pulmoner toksisite ve lenfoproliferatif hastalıklar da görülebilen ciddi yan etkilerdendir, ancak nadirdir.

Teratojenite riski de olduğundan ilaç kullanımı boyunca uygun bir kontrasepsiyon yöntemi uygulanmalıdır.

Leflunomid:

İmmünmodülatör bir ilaçtır ve birçok çalışmada MTX'in yerine kullanılabileceği gösterilmiştir. Uygun dozda MTX ile LEF kullanımı kıyaslanmış ve radyolojik iyileşmeyi ve eklem hasarını azaltması eş değer bulunmuştur. Maksimum dozda MTX tedavisi alan hastalarda veya ilacı tolere edemeyenlerde kullanılması daha uygundur. MTX tedavisine dirençli hastalarda MTX'e ek olarak verilebilir; ancak bu durumda önerilen dozun yarısı (10mg/gün) başlanır ve hala yanıt yoksa ilaç tam doza çıkarılır. İki ilacın beraber kullanımında hastaların üçte birinde karaciğer enzimlerinde artış görülmüştür; bu yüzden hastalar yakından izlenmelidir. LEF uzun bir yarılanma zamanına sahiptir. Çünkü metabolize edilmesinde enterohepatik resirkülasyon rol oynar. İlacın eliminasyonu iki yıl kadar uzayabilir. Teratojenik bir ilaçtır. Hamile kalmak isteyen hastalarda ilaç kullanımı sonlandırılarak şelasyon yapılmalıdır. Şelasyonda Kolestiramin reçinesi sık kullanılan bir ajandır. Obstrüktif safra yolu hastalıkları, bağışıklık yetmezliği ve hepatitler ilaç kullanımında kontrendike olan durumlardır.

DMARD Seçimi:

Pek çok faktör hastada DMARD seçimini etkileyebilir. Hekimin tecrübesi, hastanın komorbidite durumları, ilaç etkinliği, maliyet, hastanın tercihi gibi faktörler belirlenerek hastaya uygun tedavi başlanır. Bu yüzden tedaviye başlarken bir romatolog görüşü alınması gerekir. Gebelik testi yapılmadan doğurganlık çağındaki kadınlara DMARD grubu ilaçlar başlanmamalıdır. Başlandıktan sonra da uygun bir kontrasepsiyon yöntemi ile korunma sağlanmalıdır. Tedavi başladıktan üç ay sonra klinik aktivite hala devam ediyorsa ilaç değişimi düşünülmelidir (58,59).

Hafif olan olgularda bir çok hekim SSZ ve HCQ tedavisini maliyet açısından ön planda tutmaktadır. Ancak ciddi hastalıkta MTX ve kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir. Ciddi klinik tutulumda MTX altın standart tedavidir. MTX dışı bir DMARD ile tedaviye başlanmış ve istenilen klinik yanıt alınamamışsa tedaviye MTX eklenmeli ve hastanın klinik yanıtına göre maksimum doza (25mg/hafta)

çıkılmalıdır. Hala yanıt yoksa kombinasyon tedavisi denenmelidir. Tüm bu tedavilere rağmen yanıt alınamayan hastalara biyolojik ajan tedavisi düşünülmelidir.

Tek başına kullanılan DMARD, bazı durumlarda remisyonu sağlayamamakta ve hastalık progrese olabilmektedir. Bu yüzden çoğu romatolog, hastalara kombinasyon tedavisi başlamaktadır (49). Birçok DMARD grubu ilaç kombine şekilde kullanılabilir. MTX, HCQ, SSZ'nin üçlü kullanımı tek tek kullanımıyla karşılaştırılmış ve toksite artışına neden olmadan daha iyi bir klinik yanıt oluşturduğu görülmüştür (61). Başka yapılan bir çalışmada MTX ile bu ilaçların kombinasyonu, üçlü kombinasyondan daha az etkili bulunmuştur.

ACR kılavuzu ve birçok Avrupa kılavuzunda belirtildiği gibi RA'nın tedavisine tekli ajan ile başlanmalıdır; eğer klinik olarak bir yanıt yoksa geliştirse kombine tedavi yöntemleri denenmelidir. Monoterapiye direnç gelişmiş demek için, MTX'in maksimum ve uygun dozda (15-25 mg/hafta) kullanılmış olması gerekmektedir.

Optimal dozda kullanılan MTX hastalarda %75 klinik yanıt elde eder. Monoterapi ve kombine tedavilerin hastalardaki etkisiyle ilgili bir çalışma yapılmıştır. Öncelikle RA hastalarına KQ grubu bir ilaç, NSAİİ ve kortikosteroid tedavisi verilmiş ve yanıt değerlendirilmiştir. Yanıt gözükmeyen hastalara ek olarak MTX tedavisi eklenmiş; buna rağmen yanıt gözükmeyen hastalara da kombine tedavi denenmiştir. Bu tedavi rejimleri ile RA hastalarında iki yılda %90 oranında klinik olarak anlamlı bir yanıt görülmüştür. Klinik olarak anlamlı yanıt gözükmeyen hasta oranı sadece %10 olup bu hastalarda kombine tedavi ihtiyacı doğmuştur. Bu tedavi modeliyle, tek ajanla tedavide anlamlı klinik yanıt sağlanacak olan hastalarda gereksiz yere ilaç kullanımından kaçınılmıştır. Hastalar bu ilaçların toksik etkisine maruz kalmamıştır (62).

RA Tedavisinde Biyolojik Ajan Kullanımı

Hastalıkta inflamasyon ve eklem hasarında esas olarak rol oynayan etmen eklem sinovyumunda çok yüksek miktarda bulunan TNF α ve IL-1'dir. Salınan bu faktörler proteoglikanların sentezini inhibe eder ve kıkırdakta rezorpsiyonu artırır. Bu nedenle RA tedavisinde TNF α ve IL-1 temel hedef olarak alınabilir.

Anti-TNF α ilaçlar tek başlarına veya MTX ile beraber kullanılabilir. Bu grupta yer alan ilaçlar; Adalimumab, Sertolizumab, Etanercept, İnfliksimab ve Golimumab'tır. Erken dönemde MTX ile yapılan kombinasyonlarda hastaların üçte birinde remisyona sağlanabilir. Bu ilaçlarla hastaların fonksiyonel kapasitesi artar ve radyolojik olarak iyileşme sağlanabilir. Ciddi yan etkiler bu ilaçlarda nadirdir. Tüberküloz, sitopeniler ve demiyelizan hastalıklar bu ilaçları kullanırken görülebilecek bazı yan etkilerdendir. Maliyetinin fazla olması diğer bir dezavantajdır. Biyolojik ajan grubundan bir ilacı hastaya vereceğimiz zaman, öncesinde MTX içeren DMARD rejimlerinden birini hastada denemiş olmamız gerekmektedir. En az iki DMARD kombinasyonu hastada önceden denenmiş olmalıdır (63).

Adalimumab, bir monoklonal insan antikorudur. Yarı ömrü 10-20 saattir. TNF α 'ya yüksek oranda bağlanır ve sitokinlerin reseptörlerine bağlanmasını durdurur (64). On beş günde bir, 40 mg dozunda subkutan olarak yapılır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından RA tedavisinde 2003 yılında onay almıştır. Latent tüberkülozun yeniden aktifleşmesi ve demiyelinizan hastalıkların gelişmesi görülebilecek yan etkiler olarak bildirilmiştir.

Etanercept, RA tedavisi için onaylanan ilk spesifik antisitokin tedavisidir. Klinik etkinliği ve güvenilirliği, yerleşik hastalıkların yanı sıra erken dönemde yapılan birkaç klinik çalışma ile kanıtlanmıştır. Etanercept, diğer Anti-TNF α 'lar ile birlikte, RA'nın yönetiminde devrim yaratmıştır. Hastalık aktivitesini, yaşam kalitesini ve ölüm oranını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Haftada 2 kez kullanılır. Subkutan olarak cilde yapılmaktadır.

İnfliksimab, intravenöz perfüzyon şeklinde uygulanan bir TNF α İmmünglobülin (Ig)G1 antikorudur. Antikor gelişimini önlemek için RA tedavisinde MTX ile kombine edilmektedir. İlk kullanımında bir yükleme dozu yapılır daha sonrasında 6-8 haftada bir 3 mg/kg şeklinde idame doza geçilir. Yapılan çalışmalarda İnfliksimab diğer Anti-TNF α grubu ilaçlarla kıyaslanmıştır ve elde edilen sonuçta klasik DMARD veya plaseboya karşı belirgin bir klinik yanıt oluşturduğu görülmüştür.

Sertolizumab, diğer Anti-TNF α grubu ilaçlarda olduğu gibi Fc parçası içermez. Yine subkutan olarak uygulanır. Genellikle ayda bir doz olarak uygulanır. Apoptoza sebep olmaz ve komplemanın aktifleşmesini engellemez (65).

Golimumab, bir Anti-TNF α grubu ilaçtır. Monoklonal insan antikorudur. Diğer ajanlarda olduğu gibi subkutan olarak uygulanır. Ayda bir kez enjeksiyonu yeterli olmaktadır (64).

Diğer Biyolojik Ajanlar:

1. Tocilizumab: IL-6 reseptör antikorudur. IgG1 alt sınıfından IL-6 reseptörünü inhibe eder. Sitokin reseptörüne bağlanmaz, bu sayede yapısal eklem hasarını geciktirici etkisi vardır (66).

2. Rituksimab: Otoimmün hastalıklar için önemli bir biyolojik tedavi seçeneği olan CD20'ye karşı geliştirilen kimerik bir monoklonal antikordur. Hücrede apoptozu başlatması yanı sıra, CD20'yi hücre yüzeyine bağlayarak hücre aracılı sitotoksiteyi başlatıp B lenfositlerin tükenmesini sağlar. MTX ile kullanımı RA'da etkindir. Etki başlama süresi üç aya kadar çıkabilir. Altı ay arayla iki doz verilir. Rituksimab tedavisi sonrası oluşabilecek yan etkiler; enfeksiyon, hepatit, malignite ve nörolojik bazı bulgulardır. Nörolojik bulgular açısından progresif multifokal lokoensefalopati gelişimi açısından alert olunmalıdır.

3. Abatesept: Bir rekombinant füzyon proteinidir. Biyolojik DMARD (bDMARD) olan Abatacept, T hücre aktivasyonu için gerekli olan bir ko-uyarıcı sinyali seçici olarak modüle eder. Avrupa'da Abatacept, daha önce MTX ile tedavi edilmemiş oldukça aktif ve ilerleyici RA hastalarında kullanım için onaylanmıştır. Abatacept, MTX veya bir Anti-TNF α grubu ilaç dahil olmak üzere en az bir geleneksel DMARD (cDMARD) ile önceki tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda orta ile şiddetli aktif RA tedavisi için onaylanmıştır. Yapılan bir çalışmada erken RA'lı ve daha önce MTX almamış hastalarda, Abatacept ile MTX rejimleri denenmiştir. RA'nın belirti ve semptomlarının, hastalık aktivitesinin ve yapısal hasarın ilerlemesinin ciddi oranda düzeldiği gösterilmiştir. Doz ayarlaması yapılırken hastanın kilosu dikkate alınır. Hastalar eğer 60 kg'nin altında ise 500mg; daha kilolu

ise 750 veya 1000 mg verilebilir. Öncelikle iki haftada bir 3 kez olmak üzere bir yükleme dozu verilir, daha sonrasında 4 haftada bir idame tedaviye geçilir (66).

4. Tofasitinib: Bir JAK inhibitörüdür. Orta veya şiddetli RA hastalarına günde iki kez olacak şekilde 5 mg dozunda verilir. DMARD ile beraber veya tek olarak kullanıldığı zaman etkili ve güvenli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (67). Ülkemizde de Mayıs 2015 tarihinden itibaren RA tedavisinde endikasyon olarak kullanılmaya başlanmıştır.

5. Anakinra: IL-1 reseptörlerini bloke eder, tek başına kullanılabildiği gibi DMARD'larla beraber de kullanılabilir.

2.2 Hastalık Aktivitesi Ölçümleri Ve Fonksiyonel Değerlendirme

RA'da hastayı takip etmek, hastalık aktivitesini belirlemek ve tedaviye yanıtı ölçmek açısından oldukça değerlidir. Hastalığın aktivitesi 3 yolla değerlendirilir. Öncelikle hastanın klinik bulgularına bakılır, daha sonra laboratuvar değerlendirmesi yapılır, eş zamanlı olarak da hasta radyolojik açıdan değerlendirilir.

Klinik Bulgularla Aktivitenin Saptanması:

Hastalık aktivitesinin belirlenmesinde ağrılı ve şiş eklemlerin sayısı, sabah eklemlerde oluşan tutukluğun süresi, Vizüel Analog Skala (VAS) ile hastalığın aktif olup olmadığı değerlendirilir.

2.2.1 DAS28 (Disease Activity Score 28) Skorlaması:

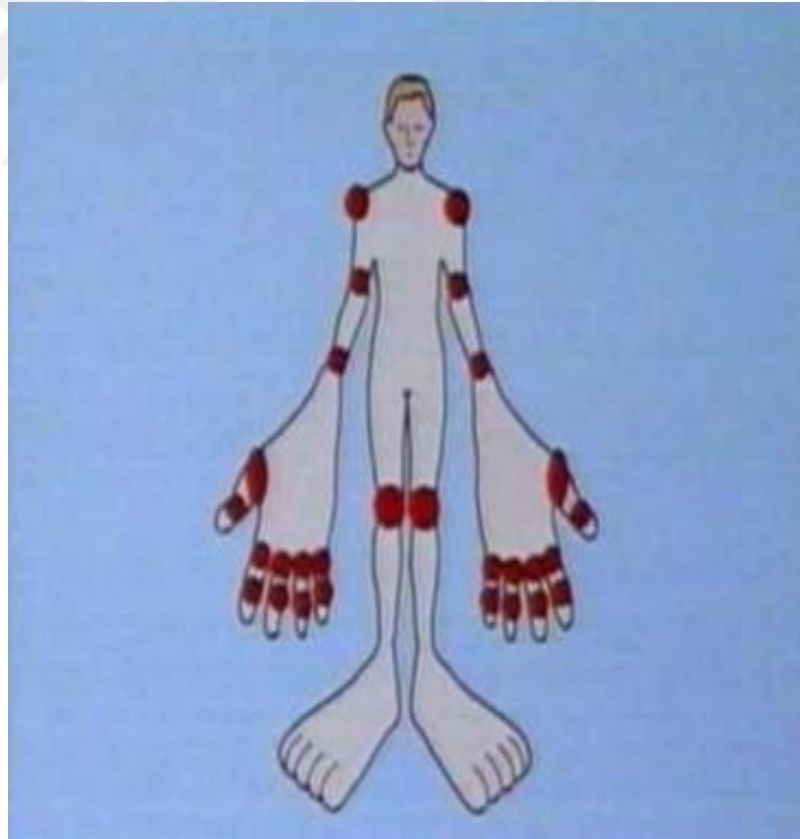
Çeşitli veriler bir formülasyon yöntemi ile hesaplanarak RA hastalarında hastalık aktivitesi ölçülür. Eklemlerin duyarlılığı, şiş olan eklemlerin sayısı, ESH düzeyi ve VAS olmak üzere 4 klinik bilgi ile hesaplama yapılır. Eğer ki genel sağlık değerlendirmesi yapılamıyorsa üç veri kullanılarak hesap yapılır. ESH yerine CRP kullanılarak da yapılan ölçüm yöntemleri vardır. Total olarak 28 eklem değerlendirmeye alınır. Değerlendirme çift taraflı olarak RA'da sık tutulan eklemler

değerlendirilerek yapılır (Şekil 1). Daha sonra veriler bilgisayar ortamına işlenerek bir sonuç elde edilir (68). DAS28 skor yorumu Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. DAS28 Aktivite Skorlaması

Hastalık Aktivitesi	Puan
Remisyon	≤ 2.6
Düşük Hastalık Aktivitesi	2.6-3.2
Orta Şiddette Hastalık	3.2-5.1
Yüksek Hastalık Aktivitesi	≥ 5.1

DAS28, ESH veya CRP gibi akut faz reaktanları kullanılarak hesaplanabilir. Başlangıçta bu iki varyantın birbirlerinin yerine geçebileceği düşünülüyordu; ancak son yapılan çalışmalarda DAS28-CRP’nin DAS28-ESH’den daha güvenilir olduğu gösterilmiştir.



Şekil 1: DAS28 Skorlamasında Kullanılan Eklemler

Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması:

ESH, CRP gibi akut faz reaktanları hastalık aktivitesinin belirlenmesinde sık olarak kullanılmaktadır. Hangi akut faz reaktanın daha iyi olduğu tartışmalıdır. CRP, dokuda var olan inflamasyonun en iyi ve en nesnel laboratuvar ölçüm yöntemi olarak kabul edilmektedir. ESH pek özgün değildir ve dokudaki inflamasyona yavaş cevap verir. Buna rağmen RA'daki hastalık aktivitesinin iyi göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. ESH klinik pratikte hastalık aktivitesinin belirlenmesinde sık olarak kullanılmaktadır (69). Yapılan bir çalışmada RA'sı aktif olan hastalarda trombositoz görüldüğü ve trombosit seviyesinin hastalık aktivitesiyle doğru orantılı olduğu ortaya konulmuştur (70). Aynı çalışmada hastalık aktivitesinin Hb seviyesi ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. Trombosit seviyesi ile hastalık aktivitesinin doğru orantılı olduğu, verilen steroid ile hastalık aktivitesinin baskılandığı hastalarda trombosit sayısının da normale döndüğü görülmüştür ve bu durumu desteklemiştir.

Yapılan başka bir çalışmada aktif RA hastalarında Anti-TNF α tedavisi ile Anti-CCP ve Anti-Modifiye Sitrüline Vimentin (Anti-MCV) antikor titrelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu iki antikoron hastalık aktivitesini ve tedaviye cevabı belirlemede etkili olduğu bu çalışmada vurgulanmıştır. Ayrıca Anti-MCV'deki değişimlerin aktif hastalığı gösteren DAS28, HAQ gibi skorlamalarla doğru orantılı olarak azalıp arttığı gösterilmiştir; ancak Anti-CCP titreleri ile klinik bağlantı kurulamamıştır.

Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması:

Hastalık aktivitesinin radyolojik bulgular ile değerlendirilmesinde duyarlılık düşüktür. Radyolojik olarak saptanan eklem hasarı geçmişteki hastalık aktivitesinin bir sonucu olabilir. Doppler Ultrasonografi (USG) ve Manyetik Rezonans (MR) ile sinovial doku daha net görülebildiği için, aktif hastalık ve tedavi yanıtı daha iyi değerlendirilebilir (71).

2.2.2 Sağlık Değerlendirme Anketi (Stanford Health Assessment Questionnaire)

RA'da sık olarak kullanılan bir ankettir. Hastalık aktivitesi ve hastalık şiddeti ile paralellik gösterir. HAQ anketinde hastaya günlük yaşamında yaptığı 20 aktivite hakkında sorular sorulur. Giyinebilme durumu, hastanın ayağa kalkabilmesi, yemek yiyebilmesi, temizlik durumu, ev içi ve ev dışı aktiviteleri değerlendirilir. Bu ankette hastalara yukarıdaki soruları yapabilme ve zorlanabilme durumu sorulur. HAQ anketinde 0-3 arası puan verilir. Anketteki en yüksek puanlar toplanır ve sekize bölünür. Bu anket hastalığın klinik olarak zaman içindeki değişimlerini gösterir.

2.2.3 Charlson Komorbidite İndeksi

Bir mortalite belirteci olan Charlson skorlaması 1987 yılında Charlson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Komorbid durumları ve bu durumların ağırlığını ölçerek mortalite tahmininde bulunmayı sağlar. Çok sayıda komorbid durum incelenmiştir ve 19 tanesi bir yıllık gelişebilecek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Rölatif riske (RR) dayandırılarak her komorbid duruma bir puan verilmiştir.

Charlson ve arkadaşlarının 1987'de yayınladığı makale toplamda 5500 kez alıntılanmış ve bu makalede bahsedilen skorlama yöntemi birçok hastalık için komorbiditeyi ölçmüştür. Mortalite açısından önemli bir prognostik gösterge olduğu kabul edilmiştir.

Bu skorlama 1-6 arası puanlandırılmıştır ve 19 adet komorbiditeyi içermektedir. Total skor ise 0-37 arasında değişmektedir. Her bir hastalık için bir yıllık mortalite riski göz önünde bulundurularak bir RR belirlenmiştir. Hastalıklar 1-2-3 ve 6 puan olarak değerlendirilmiştir. Bu indekste ayrıca yaş da komorbid durumdan bağımsız olarak bir risk faktörü olarak bulunmuştur ve 40 yaşından sonra her 10 yıl için skora ek olarak 1 puan eklenmiştir. Bu indeksin temel kısıtlılığı sadece 19 komorbid durumdan alınan verileri içermesi, hematolojinin malign olmayan hastalıklarını içermemesidir. Kolay olarak kullanılması ve hızlı bir şekilde puanlama yapılması testin yaygın bir şekilde kullanılmasına olanak sağlamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popölasyonu

Çalışmamız Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji kliniklerine Ocak 2020 – Kasım 2021 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üzeri 100 Romatoid Artrit hastası birey üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya dair tüm izinler alınarak Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Faköltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş, 06/05/2021 tarihli ve 12 sayılı etik kurul kararıyla onay almıştır.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. Romatoid Artrit dışında artrit yapacak ek hastalığı olanlar
2. Üç aydan kısa süreli tanıli hastalar
3. 7.5 mg üzeri prednizon eş değeri steroid kullananlar
4. 18 yaş altı bireyler
5. Gebeler, imza yetkisi olmayanlar, engelliler

3.2 Veri Toplama Araçları

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup katılımcılar için birer anket hazırlandı. Bu hazırlanan anket yüzyüze görüşme tekniğı ile uygulandı. Biyolojik ajan alan 50 hasta ve biyolojik ajan almayan 50 hastaya aynı anket uygulandı. Her iki gruba uygulanan ankette katılımcıların sosyodemografik özellikleri, yaşı, cinsiyeti, hastalık ve aktif tedavi süresi, sigara ve alkol kullanım durumları soruldu. Hastaların boy ve vücut ağırlıkları öğrenilerek Vücut Kitle İndeksi (VKİ) değeri hesaplandı. Hastaların kullandığı biyolojik ajanlar, DMARD grubu ilaçlar ve bu grup ilaçların kullanma süreleri, hastaların hastaneye başvurularındaki RF, Anti-CCP, ESH ve CRP

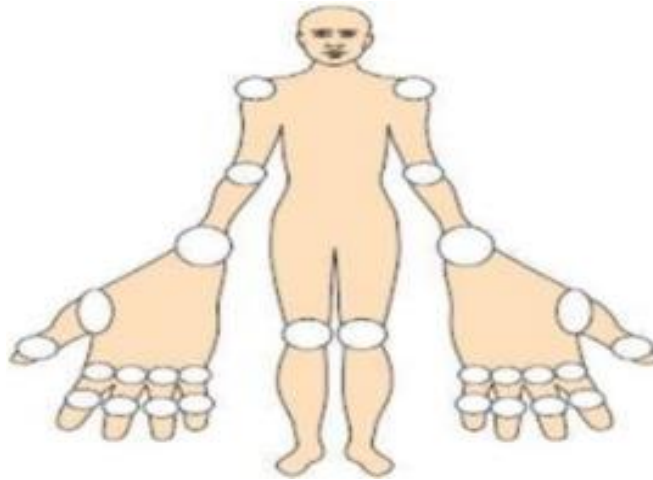
değerleri kaydedildi. Bunlar dışında hastalara DAS28 ölçeği, HAQ ölçeği ve Modifiye Charlson Komorbidite Ölçeği olmak üzere üç farklı ölçek uygulandı.

3.2.1 DAS28-CRP (Disease Activity Score) Skorlaması

RA farklı klinik tabloları olan inflamasyonla seyreden kronik bir hastalıktır. RA ataklarla seyrettiği için, aktif hastalık durumunda ölçülebilecek hastalık aktivitesi tedaviyi planlamada çok yönlendiricidir. Aktiviteyi belirlerken, başvuruda hastanın anamnezi, şikayetleri, aktif olan eklemleri, diğer fizik muayene bulguları, bazı laboratuvar değerleri bütüncül olarak değerlendirilir. DAS28, literatürde yer alan bilimsel çalışmalarda belirli bir standardizasyonu sağlamak için ve hastanın tedaviye yanıtını, iyileşme sürecini belirlemek amacıyla sık kullanılan bir hastalık aktivasyon kriteridir.

DAS28 skorlamasının belirlenmesinde ağrılı ve şiş olan 28 eklem değerlendirilir ve laboratuvar parametrelerinden CRP, ESH değerleri kaydedilir. Ek olarak genel sağlık skorlaması hesaplanır. Çalışmamızda CRP ve genel sağlık skorlaması yöntemi kullanıldı.

Hesaplanan eklemler; el MKF (1-5) eklemleri, el PİF (1-5) eklemleri, el bileği eklemleri, dirsek, omuz ve diz eklemleridir. Totalde 28 eklem değerlendirmesi yapılır. DAS28 aktivite skorlaması Tablo 6’da gösterilmiştir.



Şekil 2: DAS28 Skorlamasında Kullanılan Eklemler

Tablo 6. DAS28 Aktivite Skorlaması

Hastalık Aktivitesi	Puan
Remisyon	≤ 2.6
Düşük Hastalık Aktivitesi	2.6-3.2
Orta Şiddette Hastalık	3.2-5.1
Yüksek Hastalık Aktivitesi	≥ 5.1

3.2.2 HAQ (Health Assessment Questionnaire) Ölçeği

HAQ skoru, RA hastalarında fiziksel aktivite durumunu ölçmek için kullanılan bir testtir. Anket şeklinde uygulanıp hastaların günlük yaşamlarında fiziksel aktivitelerini ölçmek için kullanılır. Elde edilen skora göre hastaların kas ve sinir sistemi performansı değerlendirilir. Çeşitli çalışmalarda kullanılan bu anketin güvenilir olduğu kabul edilmiştir. Yaklaşık 10 dakika süren bu anket, hasta tarafından doldurulur ve içinde günlük yaşam aktivitelerini barındıran; genel bakım, giyinme, yemek yeme, oturup kalkma, hijyen, yürüyüş, kavrama, uzanma ve diğer aktiviteler sorgulanır.

Tablo 7. HAQ Skorlaması

Engel Durumu	Puan
Hafif Zorluklar ve Orta Derecede Engellilik	0-1
Orta-Şiddetli Engellilik	1-2
Şiddetli-Çok Ciddi Engellilik	2-3

Anket içerisinde hiç zorlanmıyorum, zorlanıyorum yapamıyorum gibi seçenekler mevcuttur. Her soruya 0-3 arası puan verilir ve toplam skor 20'ye bölünerek ortalama bir değer alınır. Skor minimum 0 maksimum 3 olacak şekilde hesaplanır. Genellikle bir cihaza veya yardıma sahip kişilerin puanı 2 veya 3'tür.

3.2.3 Modifiye Charlson Skorlaması

Bir mortalite belirteci olan Charlson skorlaması 1987 yılında Charlson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Komorbid durumları ve bu durumların ağırlığını ölçerek mortalite tahmininde bulunmayı sağlar. Çok sayıda komorbid durum incelenmiştir ve 19 tanesi bir yıllık gelişebilecek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Rölatif riske (RR) dayandırılarak her komorbid duruma bir puan verilmiştir.

Charlson ve arkadaşlarının 1987’de yayınladığı makale toplamda 5500 kez alıntılanmış ve bu makalede bahsedilen skorlama yöntemi birçok hastalık için komorbiditeyi ölçmüştür. Mortalite açısından önemli bir prognostik gösterge olduğu kabul edilmiştir.

Bu skorlama 1-6 arası puanlandırılmıştır ve 19 adet komorbiditeyi içermektedir. Total skor ise 0-37 arasında değişmektedir. Her bir hastalık için bir yıllık mortalite riski göz önünde bulundurularak bir RR belirlenmiştir. Hastalıklar 1-2-3 ve 6 puan olarak değerlendirilmiştir. Bu indekste ayrıca yaş da komorbid durumdan bağımsız olarak bir risk faktörü olarak bulunmuştur ve 40 yaşından sonra her 10 yıl için skora ek olarak 1 puan eklenmiştir. Bu indeksin temel kısıtlılığı sadece 19 komorbid durumdan alınan verileri içermesi, hematolojinin malign olmayan hastalıklarını içermemesidir. Kolay olarak kullanılması ve hızlı bir şekilde puanlama yapılması testin yaygın bir şekilde kullanılmasına olanak sağlamıştır.

3.2.4 İstatiksel Analiz

Çalışmamızda SPSS 21 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans değerleri ve yüzde değerleri kullanıldı. Normallik değerlendirmesi için Shapiro Wilk testi yapıldı. Kategorik değişkenler ilişkisinin analizinde ki-kare testleri (Pearson, Yates, Fisher, Likelihood ratio), sürekli değişkenlerin gruplara göre analizinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler ilişkisinin analizinde Spearman Rank korelasyon analizine yer verildi.

4. BULGULAR

Hastalar biyolojik ajan tedavisi alanlar ve almayanlar olarak iki grupta toplandı. Çalışmaya dahil edilen gruplarda biyolojik ajan alan hasta sayısı 50 ve biyolojik ajan almayan hasta sayısı 50 idi. Her iki gruptaki toplam hastaların %62'si(62) kadın, %38'i(38) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması biyolojik ajan alan grupta 54.82 ± 12.91 ; biyolojik ajan almayan grupta 51.02 ± 13.74 ' idi. Her iki grupta da cinsiyet, VKİ, sigara, alkol ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.216$, $p=0.812$, $p=0.548$, $p=0.644$, $p=0.157$). Biyolojik ajan alan ve almayan hastaların sosyal alışkanlıkları sorgulandığında, sigara kullanımı alkol kullanımından daha yüksek olarak saptandı. Her iki grupta da VKİ açısından normal kilolular, fazla kilolular ve obezler eşit olarak dağılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların diğer demografik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Biyolojik Ajan Durumununa göre Temel İstatistikler

Değişken	Kategori	Biyolojik Ajan Alan	Biyolojik Ajan Almayan	p*
		n(%)**	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	22(44.0)	16(32.0)	0.216
	Kadın	28(56.0)	34(68.0)	
VKİ(kg/m ²)	Normal	15(30.0)	16(32.0)	0.812
	Fazla Kilolu	18(36.0)	15(30.0)	
	Obez	17(34.0)	19(38.0)	
Sigara	Sigara İçiyor	25(50.0)	22(44.0)	0.548
	Sigara İçmiyor	25(50.0)	28(56.0)	
Alkol	Alkol İçiyor	14(28.0)	11(22.0)	0.644
	Alkol İçmiyor	36(72.0)	39(78.0)	
Yaş	Ort±SS	54.82±12.91	51.02±13.74	0.157

*Ki-kare testi **Sütun yüzdesi

Biyolojik ajan alan ve almayan hastaların hastalık süreleri, aktif tedavi süreleri ve tedavi gecikmeleri değerlendirildi. Biyolojik ajan alan hastaların ortalama hastalık süresi 11 ± 6.1 yıl iken biyolojik ajan almayan hastalarda bu süre ortalama 6.3 ± 6.7 yıldır. Biyolojik ajan alan ve almayanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$). Her iki grup karşılaştırıp aktif tedavi süresi değerlendirildiğinde biyolojik ajan almayan hastalarda ortalama aktif tedavi süresi daha az olduğu ve istatistiksel olarak da farkın anlamlı düzeyde olduğu görüldü ($p<0.001$). Tedavi gecikmesi biyolojik ajan alan grupta ortalama 1.7 ± 2.8 yıl iken biyolojik ajan almayan grupta 0.8 ± 1.2 yıldır ve istatistiksel olarak gruplar arası bir fark yoktu ($p=0.169$).

Her iki grupta da RF ve Anti-CCP otoantikor düzeyleri değerlendirildi. Anti-CCP'deki 200'ün üzerindeki değerler laboratuvarda hesaplanamadığından maksimum değer 200 olarak istatistiksel analize eklendi. Her iki grup karşılaştırıldığında RF ve Anti-CCP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu (sırasıyla $p=0.091$, $p=0.174$). RF ve Anti-CCP düzeylerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Akut faz reaktanları olarak ESH ve CRP düzeyleri değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0.514$ ve $p=0.22$). Ortalama değerleri ve standart sapmaların maksimum ve minimum değerleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Biyolojik Ajan Kullanım Durumunun Hastalık Süresi ve Laboratuar Değerlerine Göre İstatistikleri

Değişkenler	Biyolojik Ajan Alan		Biyolojik Ajan Almayan		P*
	Ort $\pm$ SS	Min-Max	Ort $\pm$ SS	Min-Max	
Hastalık Süresi	11 ± 6.1	1-22	6.3 ± 6.7	0.2-35	<0.001
Aktif Tedavi Süresi	9.3 ± 5.3	1-22	5.5 ± 6.8	0.1-35	<0.001
Tedavi Gecikmesi	1.7 ± 2.8	0-15	0.8 ± 1.2	0-5	0.169
RF	263.3 ± 809	0.9-5650	79.9 ± 153.1	0.5-886	0.091
Anti-CCP	105.5 ± 112.1	0.5-500	74.1 ± 86.3	0.5-200	0.174
ESH	18.5 ± 14.1	2-66	21.4 ± 17.5	2-81	0.514
CRP	12.1 ± 15.9	2-99	13.6 ± 12.1	2-55	0.22

*Ki-kare testi

Her iki gruba yapılan anketler sonucunda DAS28 hastalık aktivite skorlaması, HAQ skorlaması ve CCI skorlaması değerlendirildi. Ortalama değerlerinin, standart sapmalarının, minimum ve maksimum değerlerinin istatistiksel analizi yapıldı (Tablo 10).

Biyolojik ajan alan grupta ortalama DAS28 skoru $3.37(\pm 0.93)$ hesaplandı; biyolojik ajan almayan grupta ise ortalama DAS28 skoru $3.5(\pm 0.94)$ olarak hesaplandı. Her iki grup karşılaştırıldığında DAS28 skorları açısından bir fark yoktu ($p=0.26$).

HAQ skorlaması 0'dan 1'e; hafif zorluklar ve orta derecede engellilik, 1'den 2'ye; orta ve şiddetli engellilik, 2'den 3'e; şiddetli ve çok ciddi engellilik olarak gruplanmıştır. Biyolojik ajan alan grupta ortalama skoru $0.85(\pm 0.54)$; biyolojik ajan almayan grupta ise ortalama skor $0.76(\pm 0.58)$ olarak hesaplandı. Her iki grup karşılaştırdığında HAQ skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.386$).

CCI skorlamasında 0 komorbidite yok, 1-2 arası düşük, 3-4 arası orta, ≥ 5 olan yüksek olarak değerlendirildi. Biyolojik ajan alan grupta ortalama skor $3.14(\pm 2.03)$, biyolojik ajan almayan grupta ortalama skor $2.24(\pm 1.66)$ olarak hesaplandı ve her iki grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p=0.024$). Biyolojik ajan almayan grupta ise ortalama CCI skoru daha düşük olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10. Skorlamaların Biyolojik Ajan Kullanım Durumuna Göre İstatistikleri

	Biyolojik Ajan Alan			Biyolojik Ajan Almayan			p*
	Ortalama $\pm$ SS	Min	Max	Ortalama $\pm$ SS	Min	Max	
DAS28 Skoru	$3.37(\pm 0.93)$	1.50	5.25	$3.5(\pm 0.94)$	1.61	5.24	0.26
HAQ Skoru	$0.85(\pm 0.54)$	0.10	2.05	$0.76(\pm 0.58)$	0.05	2.15	0.386
Modifiye Charlson Skoru	$3.14(\pm 2.03)$	0.00	7.00	$2.24(\pm 1.66)$	0.00	7.00	0.024

*Ki-kare testi

Biyolojik ajan alan ve almayan her iki grup HAQ skoru ve CCI skoru gruplaması açısından değerlendirildi. HAQ skoru biyolojik ajan alan ve almayan grupta benzerdi. Her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.633$). Şiddetli-çok ciddi engelliliğe sahip hastalar ise her iki grupta çok düşük yüzdelerde saptandı. (Tablo 11).

CCI skoru gruplamasında herhangi bir komorbiditeye sahip olmayan hasta sayısı biyolojik ajan alan grupta 5(%10); biyolojik ajan almayan grupta 8(%16) idi. CCI skoru düşük, orta ve yüksek olan hasta sayıları her iki grupta da yaklaşık olarak aynı sayıda idi ($p=0.307$). Hastaların sayı ve yüzdeleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Skorlama Gruplarının Biyolojik Ajan Kullanım Durumuna Göre İstatistikleri

		Grup		p*
		Biyolojik Ajan Alan n%**	Biyolojik Ajan Almayan n%	
HAQ Skoru Gruplama	Hafif Zorluklar-Orta Derece Engellilik	28(56.0)	31(62.0)	0.633
	Orta Zorluklar-Şiddetli Derece Engellilik	21(42.0)	17(34.0)	
	Şiddetli Zorluklar-Çok Ciddi Derece Engellilik	1(2.0)	2(4.0)	
Charlson Skoru Gruplama	Yok	5(10.0)	8(16.0)	0.307
	Düşük	16(32.0)	22(44.0)	
	Orta	15(30.0)	12(24.0)	
	Yüksek	14(28.0)	8(16.0)	

*Ki-kare testi ** Sütun yüzdesi

Biyolojik ajan alan ve almayan hastaların kullandıkları ilaçların istatistikleri yapıldı. İlaç kullanımları ana başlıklar altında toplandı. DMARD grubu ilaçları ayrı ayrı belirtilmeyip ana başlıklar altında toplandı ve sayılarına göre tekli ve kombine DMARD ilaç alan hastalar olarak değerlendirip istatistikleri yapıldı.

Biyolojik ajan alan gruptaki hastaların en sık kullandığı ilaç Anti-TNF α ve DMARD kombinasyonu olarak saptandı 14(%28). İkinci sıklıkta hastaların kullandığı ilaç Anti-TNF α grubundan bir ilaç olmuştur 12(%24). Rituksimab, Rituksimab ve DMARD kombinasyonu, JAK2 İnhibitörü ve DMARD kombinasyonu alan hasta sayıları ve yüzdeleri yaklaşık olarak aynı sayı ve orandadır.

Hastaların en az kullandığı ilacın Tocilizumab ve DMARD kombinasyonu olduğu görüldü.

Biyolojik ajan almayan grupta hastalar; tek bir DMARD grubu ilaç alan ve kombine DMARD grubu ilaç alanlar olarak iki ayrı grupta değerlendirildi. Her iki grup ilacı kullanan hastaların sayısı ve yüzdesini yaklaşık olarak aynı saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Biyolojik Ajan Alan ve Almayan Hastalarda Kullanılan İlaç İstatistikleri

İlaç Adı	Grup		Total
	Biyolojik Ajan Alan n* %	Biyolojik Ajan Almayan n %	
Anti-TNFα Grubu Bir İlaç Alan	12 (24)	0	12
Rituksimab	7 (14)	0	7
Anti-TNFα ve DMARD Kombinasyonu Alan	14 (28)	0	14
Rituksimab ve DMARD Kombinasyonu Alan	8 (16)	0	8
JAK2 İnhibitörü ve DMARD Kombinasyonu Alan	6 (12)	0	6
Tocilizumab ve DMARD Kombinasyonu Alan	3 (6)	0	3
Tek Bir DMARD Grubu İlaç Alan	0	24 (48)	24
DMARD Kombinasyonu Alan	0	26 (52)	26

*Sütun yüzdesi

Hastaların CCI skoru anketinde yer alan 19 hastalıktan en çok saptanan 8 hastalık istatistiğe dahil edildi. Her iki grupta da en çok saptanan hastalık peptik ülser olarak bulundu. Biyolojik ajan alan grupta 30(%60); biyolojik ajan almayan grupta 25(%50) olarak saptandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.315$).

Tüm komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde biyolojik ajan alan grupta DM dışında diğer tüm komorbiditeler daha yüksek oranda saptandı, ancak istatistiksel olarak bir fark yoktu (Tablo 13).

Her iki grupta da en az saptanan komorbid hastalıklar lösemi, kalp yetmezliği ve herhangi bir tümör varlığıdır.

Tablo 13. Komorbiditelerin Biyolojik Ajan Kullanım Durumuna Göre İstatistikleri

Değişkenler		Biyolojik Ajan Alan	Biyolojik Ajan Almayan	p*
		n%**	n%	
Peptik Ülser	Var	30(60.0)	25(50.0)	0.315
	Yok	20(40.0)	25(50.0)	
Koroner Arter Hastalığı	Var	16(32.0)	9(18.0)	0.106
	Yok	34(68.0)	41(82.0)	
Kronik Akciğer Hastalığı	Var	16(32.0)	8(16.0)	0.101
	Yok	34(68.0)	42(84.0)	
Hafif Düzey Karaciğer Hastalığı	Var	14(28.0)	12(24.0)	0.82
	Yok	36(72.0)	38(76.0)	
Diyabetes Mellitus	Var	9(18.0)	18(36.0)	0.072
	Yok	41(82.0)	32(64.0)	
Lösemi	Var	2(4.0)	2(4.0)	1.00
	Yok	48(96.0)	48(96.0)	
Kalp Yetmezliği	Var	2(4.0)	0(0.0)	0.495
	Yok	48(96.0)	50(100.0)	
Herhangi Bir Tümör	Var	4(8.0)	2(4.0)	0.678
	Yok	46(92.0)	48(96.0)	

*Ki-kare testi **Sütun yüzdesi

Biyolojik ajan alan ve almayan grupların hastalık sürelerinin, aktif tedavi sürelerinin ve tedavi gecikmelerinin CCI skoruna göre istatistiksel analizleri yapıldı. Biyolojik ajan alan grupta hastalık süresi, aktif tedavi süresi ve tedavi gecikmesi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $r=0.586$, $p<0.001$, $r=0.517$, $p<0.001$, $r=0.508$, $p<0.001$).

Biyolojik ajan almayan grupta ise hastalık süresi, aktif tedavi süresi ve tedavi gecikmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (sırasıyla $r=0.196$, $p=0.172$, $r=0.098$, $p=0.499$, $r=0.132$, $p=0.362$).

Biyolojik ilaç kullanım durumunun, otoantikör, VKİ ve CCI skorlaması ile ilişki durumunun istatistiksel analizi yapıldı. Biyolojik ajan alan hastalarda RF ve Anti-CCP düzeyi ile CCI skoru arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $r=0.153$, $p=0.29$, $r=0.1$, $p=0.49$). Biyolojik ajan alan

hastaların VKİ ile CCI skoru arasında negatif yönde bir ilişki saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0.115$, $p=0.428$).

Biyolojik ajan almayan hastalarda RF düzeyi ile CCI skoru arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=0.089$, $p=0.537$). Anti-CCP düzeyi ile CCI skoru arasında negatif yönde bir ilişki saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r=-0.131$, $p=0.364$). Biyolojik ajan almayan hastaların VKİ ile CCI skoru arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0.454$, $p=0.001$).



5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları ve Romatoloji kliniğinde takip edilen biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan 100 RA hastasının sosyodemografik verileri, hastalık ve aktif tedavi süreleri, akut faz reaktanları olarak ESH ve CRP değerleri, otoantikör düzeyleri, DAS28, HAQ ve CCI skorları, hastaların RA ile ilgili kullandıkları ilaçlar ve hastaların komorbiditelerini değerlendirdik.

RA'da daha önceden birçok kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. CCI skorunun RA'da prognostik bir belirteç olup olmadığını göstermeyi amaçladık. İkincil amacımız eşlik eden komorbidit hastalıkların, RA hastalık aktivitesini, tedavi seçimini ve CCI skorunun biyolojik ajan gereksinimini arttırıp arttırmayacağını göstermekti.

Literatürde RA'nın kadın hastalarda daha fazla görüldüğü bilinmekte olup, kadın erkek oranı 2-3'tür (72). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde kadın erkek oranını 1.68 bulduk. Yapılan çalışmalar hastalığın insidansının yaş ile doğru orantılı şekilde arttığını göstermiştir ve ortalama 40 yaş civarında hastalara tanı konulmaktadır (73). Çalışmamızda da ortalama tanı yaşı biyolojik ajan alan grupta 54.8 ± 12.91 ; biyolojik ajan almayan grupta ise 51.02 ± 13.74 olup literatür bilgisiyle benzerdir.

Sigara içiciliği RA oluşumu için çevresel risk faktörleri içerisinde en çok sorumlu tutulan ajandır. Yapılan bir çalışmada günde en az 25 adet sigara içen kadınlarda 20 yıl sonra RA gelişimi sigara içmeyen gruba göre 1.4 kat daha fazla bulunmuştur (74). Yaptığımız çalışmada biyolojik ajan alan ve almayan her iki grupta da sigara kullanımını %50 oranında bulduk. Bu durum biyolojik ajan gereksiniminden bağımsız olarak RA gelişiminde sigaranın önemli bir çevresel risk faktörü olabileceğini göstermiştir.

Literatürde alkol kullanımının da sigara gibi RA gelişiminde bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir, ancak aradaki ilişki daha düşük olarak tespit edilmiştir (75). Çalışmamızda da alkol kullanan grubu biyolojik ajan alanlarda 14(%28), biyolojik ajan almayanlarda 11(%22) kişi olarak bulduk.

Dünya Sağlık Örgütü RA hastalarıyla ilgili yayınladığı kılavuzda hastaların %48'inin normal VKİ'ye sahip olduğunu, %20'sinin fazla kilolu olduğunu, %32'sinin ise obez olduğunu ortaya koymuştur (76). Yaptığımız çalışmada ise biyolojik ajan alan ve almayan grupta normal kiloluları, fazla kiloluları ve obez hastaları benzer sayı ve yüzdelerde bulduk. Bu durum VKİ'nin biyolojik ajan kullanımına etkisi olmadığını düşündürmektedir.

RA tedavisinde biyolojik ajanlar tek olarak veya cDMARD ile kombine şekilde kullanılabilir. Bizim yaptığımız çalışmada biyolojik ajan kullanan grupta en sık kullanılan biyolojik ajanı %28'i cDMARD ile kombine şekilde, %24'ü tekli ajan şeklinde Anti-TNF α olarak bulduk. İkinci sırada Rituksimab yer almaktadır. Biyolojik ajan kullanmayan grupta da monoterapi alan ve kombine cDMARD kullanan hastaları benzer yüzdede saptadık.

Biyolojik ajan alan ve almayan grupların RF ve Anti-CCP pozitifliğini her iki grupta da yaklaşık üçte iki oranında pozitif saptadık ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

RA'da tanı gecikmesi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bodur ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli RA çalışmasında hastalık süresi hesaplanmıştır ve 11.5 ± 7.9 yıl olarak bulunmuştur. Tanı süresi ise 8.9 ± 6.4 yıl olarak hesaplanmıştır (77). Polonya'da yapılan bir çalışmada da tedavi gecikmesinin 4 ay ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (78). Bizim yaptığımız çalışmada biyolojik ajan alan grupta hastalık süresini 11 ± 6.1 yıl ve aktif tedavi süresini 9.3 ± 5.3 yıl ve tedavi gecikmesini 1.7 ± 2.8 yıl olarak bulduk. Bu bulgu Bodur ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerdi, ancak biyolojik ajan almayan grupta bu süreyi daha kısa olarak bulduk. Hastalık süresini 6.3 ± 6.7 yıl ve aktif tedavi süresini 5.5 ± 6.8 yıl ve tedavi gecikmesini 0.8 ± 1.2 yıl idi. Polonya'da yapılan çalışmaya göre bizim çalışmamızda tedavi gecikmesini her iki grupta da daha uzun olarak bulduk. Bu durumun hastaların sağlık merkezine erişiminde bir kısıtlılığa bağlı olarak oluşabileceği veya ülkemizde sık

kullanılan NSAİ ilaçlara erişimiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Tüm bu faktörlerin tedavi gecikmesini uzatabileceği başka bir çalışmada da gösterilmiştir (78). Biyolojik ajana ihtiyaç duyma gereksiniminin hastalık süresi ve aktif tedavi süresinin uzunluğu ile doğru orantılı olduğunu, ancak tedavi gecikme süresi ile ilişkisinin olmadığını düşündürmektedir.

RA hastalarında, DMARD grubuna ilaveten eklenen bir biyolojik ajanın uzun dönemdeki etkinliği ve güvenilirliğinin araştırıldığı 4 yıllık ARMADA çalışmasında araştırmanın sonundaki DAS28 skoru 5.3'ten 3'e gerilemiştir, HAQ skoru ise 1.5'tan 0.7'e gerilemiştir (79). Bizim çalışmamızda biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan gruplar arasında DAS28 skoru ile HAQ skoru açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Hastaların DAS28 ve HAQ skorunun gerilemesinde biyolojik ajan kullanımı dışında başka faktörler de etken olabilir.

Hastalarımızın CCI skorunu hesapladığımızda biyolojik ajan kullanan grupta daha yüksekti ($p=0.024$). Bu durum istatistiksel açıdan anlamlıydı. Bu sonuç biyolojik ajan kullanan RA hastalarının CCI skorunun yüksek olmasının komorbidite yükünün fazlalığıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir. RA hastalarında CCI skoru yüksekliği ile biyolojik ajan kullanımı arasında pozitif korelasyon olduğunu, DAS28 ve HAQ skoru gibi hastalık aktivitesini gösteren ölçekleri değerlendirirken sadece ilaç kullanımının değil RA'ya eşlik eden komorbiditelerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda RA'nın kötü prognoz kriterleri arasında CCI'nın da değerlendirmeye alınabileceği düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada hastaların komorbidite durumları CCI ile değerlendirilmiş ve hastaların DAS28 ve HAQ skorunun artan CCI skoru ile arttığı tespit edilmiştir. Komorbidite skoru yüksek olan hastaların, hastalık aktivitesi aynı olsa bile olmayan hastalarla RA tedavilerinden aynı derecede fayda göremeyebileceği vurgulanmıştır (80).

Komorbiditesi fazla olan hastalarda, hastalık aktivitesini gösteren DAS28 ve HAQ skorunun daha az gerilediğini gördük. Mevcut olan komorbiditelerin hastalık aktivitelerinin baskılanmasında olumsuz etkisi vardır. Eşlik eden komorbiditelerin düzensiz ilaç kullanımına neden olabileceğini düşündük.

İnflamasyon artışı RA'da erken ateroskleroz ile ilişkisi en güçlü olan faktördür dolayısıyla kardiyovasküler mortalite ile de yakından ilişkilidir (80).

RA'da kardiyak tutulum sıklığı yüksek olarak görülmektedir. Yapılan pek çok çalışmada hastaların kardiyovasküler mortalitesinin artmış olduğu ve mortalitenin %35-50'sine kardiyovasküler hastalıkların sebep olduğu gösterilmiştir. RA hastaları normal populasyon ile karşılaştırıldığında %0.9-3 arasında artmış bir mortaliteye sahiptirler. RA'da bu mortalite artışının başlıca nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Yapılan tüm bu çalışmalar RA'nın koroner arter hastalığı insidansını arttırdığını göstermiştir (82). Yaptığımız CCI skorlamasında koroner hastalık oranını biyolojik ajan alan grupta %32, biyolojik ajan almayan grupta %18 olarak saptadık. Biyolojik ajan alan gruptaki bu yüksekliğin sebebini, artan yaşla ve hastalık süresi ile beraber hastaların biyolojik ajana ihtiyacının artması ve buna bağlı olarak ileri yaştaki hastaların koroner arter hastalık riskinin artabileceğini düşündürmektedir.

Hastalara yapılan CCI anketinde en çok saptanan hastalığı peptik ülser olarak bulduk, ikinci sırada ise Diyabetes Mellitus (DM) vardı. Nakajima ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir araştırmada en sık saptadıkları hastalık bizimkinin aksine kronik akciğer hastalığı, ikinci sırada ise peptik ülser ve DM olduğu görüldü (80). Ülkemizde peptik ülser gelişiminin daha fazla olma nedeni NSAI ilaçların sık kullanımı ile ilişkili olabilir. Diğer bir durum biyolojik ajan kullanmayan hastalarda DM %36 iken biyolojik ajan kullanan grupta %18 idi. Bu durumun nedeni kullanılan glukokortikoid kullanımı, VKİ gibi faktörlerle ilişkili olabilir.

Son dönem verileri RA ile malignite birlikteliğinin mortalite artışı üzerinde genel populasyona göre önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. Bu oran normal populasyona göre %10 artmış olarak saptanmıştır. Sık görülen malign hastalıkların lenfoma ve akciğer kanseri olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında da rölatif riski en fazla saptanan malignite lenfomadır (83). Yaptığımız CCI skorlamasında biyolojik ajan alan grupta herhangi bir kanser varlığını %8, biyolojik ajan almayan grupta ise %4 olarak saptadık ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Biyolojik ajan grubunda, hastalık süresi, tedavi süresi ve tedavi gecikmesinin CCI skoru ile istatistiksel olarak pozitif korelasyon saptadık. Komorbiditesi daha fazla olan ve biyolojik ajan alan hastaların hastalık süresinin, aktif tedavi süresinin ve tedavi gecikmesinin daha uzun olduğunu bulduk. Hastalık süresinin ve tedavi

süresinin biyolojik ajan alan grupta daha yüksek olmasının sebebini hastaların daha ileri yaşta olmalarıyla ilişkili olabileceğini düşündük. Ayrıca literatürde değinildiği gibi tedavi gecikmesinin sebebi, hastaların komorbiditelerinden dolayı hastaneye ulaşımındaki zorluğa bağlı olabilir (78). Hastaların komorbiditelerinin fazlalığının tedaviye yanıtıslığı ve tedavi ihtiyacını etkileyebileceğini düşündük.

Obezite RA patofizyolojisinde etkilidir. Obezitede leptin miktarı da artmaktadır. Artan leptin molekülü inflamasyonu tetiklemektedir ve RA'ya benzeyen inflamatuvar hastalıklarda artış yapabilmektedir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda leptin seviyesinin RA hastalarında daha yüksek olduğu saptanmıştır (83). Biyolojik ajan alan ve almayan gruplar arasında VKİ ile CCI skoru arasında pozitif korelasyon saptadık. VKİ artışının, CCI skorunu arttırdığını gördük. Bu bağlamda kilo artışının, inflamasyonu ve buna bağlı olarak komorbiditeyi arttırabileceğini ve RA hastalarında kilo kontrolü önemli olabileceğini düşündük.

Çalışmamızın kısıtlılıkları kesitsel oluşu ve tek merkezli olmasıdır. Çalışmamızın daha fazla hasta katılımının olduğu çok merkezli çalışmalarla aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda biyolojik ajan kullanan RA hastalarında, biyolojik ajan kullanmayan hastalara göre CCI skorunun daha yüksek olduğunu bulduk. Hastaların komorbiditelerinin fazla olmasının daha yoğun tedavi gereksinimi ve kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. RA hastalarında CCI skorunu hastalık süresi ve biyolojik ajan kullanımını etkileyebilmektedir. CCI skorunun RA’da kötü prognostik kriterler içerisinde değerlendirmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Amy M Wasserman Diagnosis and management of rheumatoid arthritis, Am Fam Physician 2011 Dec 1;84(11):1245-52
2. Berkanovic E, Hurwicz ML. Rheumatoid arthritis and comorbidity. J Rheumatol 1990;17:888-92
3. Rupp I, Boshuizen HC, Jacobi CE, Dinant HJ, van den Bos GA. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31:58-65.
4. Berkanovic E, Hurwicz ML. Rheumatoid arthritis and comorbidity. J Rheumatol 1990;17:888-92.
5. Van Der Heijde Dmf, Van't Hofma, Van Riel Plcm, Vande Puttelba: Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. J Rheumatol 1993; 20: 579-81
6. Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in crosscultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis Care Res 2004;51(1):14-9.
7. Nicolau G, Yogui MM, Gianini R J, Laurindo IM, Novaes G. Sources of discrepancy in patient and physician global assessments of rheumatoid arthritis disease activity. J Rheumatol 2004;31:1293-6.
8. Yazıcı Y, Erkan D, Peterson MGE, Kagen LJ. Morning stiffness: how common is it and does it correlate with physician and patient global assessment of disease activity. J Rheumatol 2001;28:1468-9.
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
10. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Artritte iki komorbidite aracının karşılaştırması . J Clin Epidemiol (1999) 52 (12): 1137–42.10.1016 / S0895-4356 (99) 00124-9
11. J Cell Physiol. 2019 Jul;234(7):10018-10031. doi: 10.1002/jcp.27860. Epub 2018 Dec 7.PMID: 30536757
12. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American college ofrheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Arthritis Rheum1996; 39: 713-722.Rheum 2002; 46: 328-346.
13. Semble EL. Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation andmanagement. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76: 190-201.
14. Kutsal. Y. and M. Beyazova. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2011.

15. Silman. A.J. and J.E. Pearson. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2002. 4(S3): p. S265.
16. Silman. A. et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Rheumatology*. 1993. 32(10): p. 903-907.
17. Wakitani. S. et al. The relationship between HLA-DRB1 alleles and disease subsets of rheumatoid arthritis in Japanese. *British journal of rheumatology*. 1997. 36(6): p. 630-636.
18. Barton. A. et al. Association between rheumatoid arthritis and polymorphism of tumor necrosis factor receptor II. but not tumor necrosis factor receptor I. in Caucasians. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001. 44(1): p. 61-65.
19. MacGregor. A.J. et al.. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000. 43(1): p. 30-37.
20. John. S. et al. Linkage of cytokine genes to rheumatoid arthritis. Evidence of genetic heterogeneity. *Annals of the rheumatic diseases*. 1998. 57(6): p. 361- 365.
21. Begovich. A.B.. et al.. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *The American Journal of Human Genetics*. 2004. 75(2): p. 330-337.
22. Svendsen. A.J. Junker P. Housen G ve ark. Incidence of chronic persistent rheumatoid arthritis and the impact of smoking: a historical twin cohort study. *Arthritis care & research* 2017; 69: 616-624.
23. Schmickler J. Rupprecht A. Patschan S ve ark. Cross- sectional evaluation of periodontal status and microbiologic and rheumatoid parameters in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Journal of periodontology* 2017; 88: 368-379.
24. Azzi L. Rania S. Vinci R ve ark. Periodontal microbioma and rheumatoid arthritis: The role of *Porhyromonas gingivalis*. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 2017; 31: 97-103.
25. Svendsen. A.J. Junker P. Housen G ve ark. Incidence of chronic persistent rheumatoid arthritis and the impact of smoking: a historical twin cohort study. *Arthritis care & research* 2017; 69: 616-624.
26. Masi AT. Feigenbaum SL. Chatterton RT. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: Convergent effects with immunologic and microvascular systems. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(1):1–27.
27. Wildler. R.. Rheumatoid Arthritis. Epidemiology. Pathology and Pathogenesis. in *Primer on the Rheumatic Diseases*. R. Schumacher. Editor. 1993: Atlanta. 53
28. Harris. E.. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. in *Textbook of Rheumatology*. W. Kelley. et al.. Editors. 1993: Philadelphia. p. 833-73.

29. Pamuk. Ö.N. and S. Dönmez. Romatoid Artrit Patogenezi. Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics. 2012. 5(2): p. 1-7.
30. Bluml. S.. et al.. Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis. Int Immunol. 2012. 24(5): p. 275-81.
31. Astry. B.. E. Harberts. and K.D. Moudgil. A cytokine-centric view of the pathogenesis and treatment of autoimmune arthritis. J Interferon Cytokine Res. 2011. 31(12): p. 927-40.
32. Wislowska. M.. [Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis]. Przegl Lek. 1996. 53(10): p. 755-60.
33. Edwards. J.C.. et al.. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004. 350(25): p. 2572-81
34. Ragan C. Farrington E: The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. JAMA 1999; 282: 16.
35. Prof. Dr. G. İlişin. Prof. Dr. K. Biberoğlu. Prof. Dr. G. Süleymanlar; Temel iç hastalıkları. Romatoid artrit. Erten Matbaası 2003; sf: 2702-2713.
36. Lipsky PE. Romatoid Artrit. (Özdemirel AE. Ataman Ş. Çeviri). Fauci AS. Harrison Romatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2014: 82-100.
37. Hutchinson RM. Davis P. Jayson MIV. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1983; 42: 545-54.
38. Farr M. Scott DL. Constable DJ. Hawker R. Hawkins CF. Stuart J. Thrombocytosis of active rheumatoid disease. Ann Rheum Dis 1983; 42: 545-549.
39. Schrohenloher. Koopman WJ. Rheumatoid Factor. In: Mc Carty DJ. Koopman WJ (ed.). Arthritis and Allied conditions 12th. Lea and Febiger. Philadelphia. 1993: 861-876.
40. Keser G. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. J Int Med Sci 2006; 2(25): 31-34.
41. Devlin J. Gough A. Huissoon A. Perkins P. Holder R. Reece R. Arthur V. Emery P. The acute phase and functions in early rheumatoid arthritis. Rheumatol 1997; 24: 9-13.
42. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S. Harris ED. Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001: 967-1000.
43. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Fauci AS. Braunwald E (eds). Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. USA. McGraw-Hill Companies; 1998: 1880-1888.
44. Baum J. Zwiilich SH. Ziff M. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Mc Carty DJ. Koopman WJ (ed.). Arthritis and Allied conditions. 12th. Lea and Febiger. Philadelphia. 1993: 841-860.

45. Sanmarti R. Gomez-Centeno A. Ercilla G. Larrosa M. Vinas O. Vazquez I. Gomez- Puerta JA. Gratacos J. Salvador G. canete JD. Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1111-8.
46. Smolen J. S. Aletaha D. Koeller M. Weisman M. H. Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861–74.
47. Smolen J.S. Landewé R. Bijlsma J. Burmester G. Chatzidionysiou K. Dougados M ve ark. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *BMJ*. 2017;76:960–977
48. Lanza FL. A guideline for the treatment and preventi-on of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the AmericanCollege of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-46
49. Savran Y. Akkoç N. Romatoid artrit tedavisi Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005; 12(4): 167-174.
50. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 142-6.
51. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1791-801.
52. Wolfe F. Cush JJ. O'Dell JR. et al. Consensus recommendations for the assessment and treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1423-30.
53. Khanna D. Park GS. Paulus HE. et al. Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid: Post hoc analysis from two randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3030-8.
54. Plosker GL. Croom KF. Sulfasalazine: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005; 65: 1825-49.
55. Felson DT. Anderson JJ. Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1449-61.
56. Alarcon GS. Tracy IC. Blackburn WD Jr. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum* 1989;32: 671-6.
57. Khanna D. Park GS. Paulus HE. et al. Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid: Post hoc analysis from two randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3030-8.

58. Smolen JS, Sokka T, Pincus T. et al. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: Aggressive therapy. methotrexate. and quantitative measures. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5 Suppl 31): 209-10.
59. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician 2005; 72: 1037-47.
60. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: A preventive strategy. Ann Intern Med 1999; 131: 768-74.
61. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N Engl J Med 1996; 334: 1287-91.
62. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2010;49(1):91-8.
63. İnan M. Romatoid artrit tedavisinde tümör nekroz faktörü (TNF) antagonistleri. Akko N, İnan M (editörler). Romatolojide TNF Antagonistleri. 1. Baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık. 2004: 7-28.
64. Lee DM ve Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2001; 358: 903-11.
65. Alptekin D. Ö. Romatizmal hastalıkların kullanılan biyolojik ajanlara güncel bakış. Bidder Tıp Bilimleri Dergisi. 2011; Cilt 3. Sayı: 3. 41-49.
66. Alptekin D. Ö. Romatizmal hastalıkların kullanılan biyolojik ajanlara güncel bakış. Bidder Tıp Bilimleri Dergisi. 2011; Cilt 3. Sayı: 3. 41-49
67. Fleischmann R, Mysler E, Hall S. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet. 2017;390:457-468
68. Van Noord C, Hooijkaas H, Goorbergh BC, ve ark. Diagnostic value of anticyclic citrullinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2005; 64: 160–162
69. Ceceli E, Öken Ö, Kısaoglu S. et al. Romatoid artrit Keitel fonksiyonel indeksi. Fiziksel Tıp 2000; 3 (2-3): 131-134
70. Emery P, Luqomani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. Br J Rheumatol 1993; 32 (suppl 3): 3-8.

71. Szekanecz Z, Soos L, Szabo L et al. Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis: As Good as it Gets?. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 26-31
72. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, ve ark. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(1):1- 12.
73. Sullivan PW, Ghushchyan V, Huang X-Y, Globe DR. Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(3):544-9
74. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al. A retrospective ve cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*, 1999; 42:910.
75. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR. Blood transfusion, alcohol use, and anthropometric risk factors for rheumatoid arthritis in older women. *The Journal of Rheumatology*. 2002;29(2):246-54
76. T Uhlig, E. A. Haavardsholm, T. K. Kvien. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ(MHAQ)in patient with rheumatoid arthritis *Rheumatology*. 2005; 45(4): 454-458
77. Bodur H, Ataman S, Akbulut L, et al. Characteristics and medical management of patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008, 27: 1119-25.
78. Öztekin, C. , Doğan, İ. , Özkara, A. , Özbolat, F. & Yılmazel, G. (2019). Çorum Bölgesinde Yaşayan İnflamatuar Romatizmal Hastalıkları Olan Kişilerde Tanı ve Tedavi Gecikmesinin Değerlendirilmesi . *Konuralp Medical Journal* , 11 (3) , 344-349 . DOI: 10.18521/ktd.566301
79. M E Weinblatt, E C Keystone, D E Furst ve ark. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 753–759.
80. Nakajima, A., Inoue, E., Shimizu, Y. et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 34, 441–449 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2750-8>
81. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT ve ark. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clinical rheumatology* 2001; 20: 123-127.

82. Sattar N, McCarey WD, Capell H, et al. Explaining how " High-Grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108(24):2957-63.
83. Simon TA, et al. incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17:212.
84. Scotece M, Conde J, López V, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Leptin in Joint and Bone Diseases: New Insights. *Curr Med Chem* 2013; 20(27): 3416-25



8.EKLER

Ek-A Etik Kurul Onam Formu

HATAY MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan romatoid artritli hastaların modifiye charlson komorbidite indekslerinin karşılaştırılması		
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/48		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	[REDACTED] SI KLİNİK		
	AÇIK ADRESİ:	[REDACTED]		
	TELEFON	[REDACTED]		
	FAKS	[REDACTED]		
	E-POSTA	[REDACTED]		
BAŞYIRU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr. Muhammet Murat ÇELİK (Arş.Gör.Dr.Yusuf DİBEK'in uzmanlık tezi)		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi		
	DESTEKLEYİCİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİVE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
İlaç dışı klinik araştırma		☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan romatoid artritli hastaların modifiye charlson komorbidite indekslerinin karşılaştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/48

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25/03/2021-41	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		
	SİGORTA	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 12	Tarih: 06/05/2021		
	KARAR 12- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof Dr. Muhammet Murat ÇELİK'in (Arş.Gör.Dr.Yusuf DİBEK'in uzmanlık tezi) "Biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan romatoid artritli hastaların modifiye charlson komorbidite indekslerinin karşılaştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Klinik Araştırmalar Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kararı
Prof.Dr. Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi

ASL
Enver S
Etik

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan romatoid artritli hastaların modifiye charlson komorbidite indekslerinin karşılaştırılması					
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/48					
Doç.Dr. Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	
Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	
Gül Aysel GÜLPINAR	Öğretmen	MİBİ Eğitim Bakanlığı Hastalar İhtiyatları Okulu	E ☐	K ✓	E ☐	H ✓	
İbrahim PARA	Bilginayar	Esnel	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	
Hakan BORAZAN	Öğretmen	MİBİ Eğitim Bakanlığı İstanbul Yayıncılık İktisadi Okulu	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	
Dr. Öğr. Üyesi Muge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ✓	E ☐	H ✓	
Doç. Dr. Mehmet Hamdi KOKAÇYA	Rah Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	
Dr.Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	

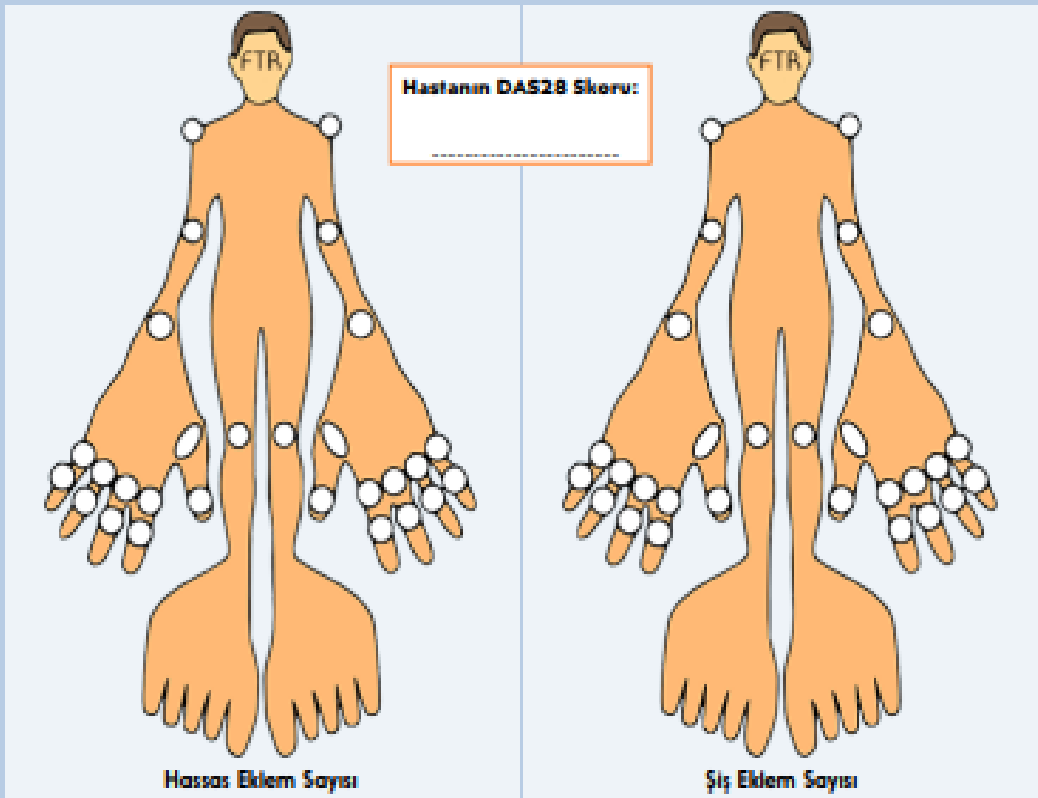
*:Toplantıda Bulunma

Ek-B Uygulanan Anketler

DAS28 (Disease Activity Score 28)

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:

			
Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı: 0 - 9,4)			
Şiş Eklem Sayısı: ŞES28			
Hassas Eklem Sayısı: HES28			
Eritrosit Sedimentasyon Hızı: ESH			
Global VAS (genel sağlık değerlendirme): VAS			
DAS28 = $(0,56 \times \sqrt{HES28}) + (0,28 \times \sqrt{ŞES28}) + (0,70 \times \ln ESH) + (0,014 \times VAS)$			
Remisyon: ≤ 2,6	Düşük Hastalık Aktivitesi: 2,6-3,2	Orta Şiddette Hastalık: 3,2-5,1	Yüksek Hastalık Aktivitesi: ≥ 5,1

Fransen, J., van Riel PL. (2005) Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 28):S60-9

Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson Comorbidity Index

Hastanın Adı Soyadı: Tarih:/...../.....

Charlson Komorbidite İndeksi		
		var yok
1	Miyokard enfarktüsü	☐ ☐
2	Konjestif kalp yetmezliği	☐ ☐
3	Periferik vasküler hastalık	☐ ☐
4	Serebrovasküler hastalık	☐ ☐
5	Demans	☐ ☐
6	Kronik Akciğer Hastalığı	☐ ☐
7	Konnektif doku hastalığı	☐ ☐
8	Peptik Ülser hastalığı	☐ ☐
9	Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	☐ ☐
10	Dişabet	☐ ☐
11	Hemipleji	☐ ☐
12	Orta-piddetli böbrek hastalığı	☐ ☐
13	Son organ hasarı yapan dişabet	☐ ☐
14	Herhangi tümör varlığı	☐ ☐
15	Lösemi	☐ ☐
16	Lenfoma	☐ ☐
17	Orta-piddetli karaciğer hastalığı	☐ ☐
18	Metastatik solid tümör	☐ ☐
19	AIDS	☐ ☐

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) J Chronic Dis. 40(5):373-83

Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi		
		var yok
1	Koroner arter hastalığı	☐ ☐
2	Konjestif kalp yetmezliği	☐ ☐
3	Periferik vasküler hastalık	☐ ☐
4	Serebrovasküler hastalık	☐ ☐
5	Demans	☐ ☐
6	Kronik Akciğer Hastalığı	☐ ☐
7	Konnektif doku hastalığı	☐ ☐
8	Peptik Ülser hastalığı	☐ ☐
9	Hafif düzeyde karaciğer hastalığı	☐ ☐
10	Dişabet	☐ ☐
11	Hemipleji	☐ ☐
12	Orta-piddetli böbrek hastalığı	☐ ☐
13	Son organ hasarı yapan dişabet	☐ ☐
14	Herhangi tümör varlığı	☐ ☐
15	Lösemi	☐ ☐
16	Lenfoma	☐ ☐
17	Orta-piddetli karaciğer hastalığı	☐ ☐
18	Metastatik solid tümör	☐ ☐
19	AIDS	☐ ☐

40 yaşından sonra her 10 yıl için ilave 1 puan eklenir.

Beddoe S, Brown FJ, Saeed M, Seddiker P, Zaidi M. (2020) Am J Med. 2020 Jan 15;138(1):626-33

Toplam Puan:

Sağlık Değerlendirme Anketi

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

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

	Rahatça Yapıyorum	Biraz Zorlanarak Yapıyorum	Çok zor Yapıyorum	Hiç Yapamıyorum
Giyinip Kuşanma				
Ayakkaabıbağlamak ve düğme iliklemek dâhil, kendiniz giyinebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Doğrulma				
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yemek Yeme				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yürüme				
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Hijyen				
Kendi kendinize yıkanıp, kurulatabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Tualete oturup kalkabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Uzanma				
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Kavrama				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Günlük İşler				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

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

9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ yılında ■■■■■■■■■■ doğdum. İlköğretimi Samandağ İlköğretim Okulu'nda bitirdim. Lise eğitimimi Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Ardından 2010-2017 yılları arası Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimi aldım. Mezun olduktan sonra Samandağ Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde görev aldım. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana bilim dalı'nda 2018 yılından beri uzmanlık eğitimimi sürdürmekteyim.

