


**T.C.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# ROMATOİD ARTRİT TANILI TÜRK HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİ VE HASARINI GÖSTEREN RAID İNDEKSİNİN GEÇERLİLİĞİ

Uzmanlık Tezi

DR. ÖZDEN ÖZLÜK

İSTANBUL 2016




**T.C.**

**MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# ROMATOİD ARTRİT TANILI TÜRK HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİ VE HASARINI GÖSTEREN RAID İNDEKSİNİN GEÇERLİLİĞİ

Uzmanlık Tezi

DR. ÖZDEN ÖZLÜK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RAFİ HANER DİRESKENELİ

İSTANBUL 2016

## ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Şubat 2012 tarihinde başlayan asistanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İ. Çetin ÖZENER başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez danışmanlığının yanı sıra asistanlığım boyunca benden ve tüm Marmara Dahiliye ailesinden desteğini ve emeğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübeleri ile bize her konuda ışık tutan, zorlaşmış koşullarımıza rağmen bizi eğitmeye olan inancından asla vazgeçmeyen tez danışmanım Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Çalışmanın istatistik aşamasında ve düzenlenmesinde olan katkılarından ve manevi desteğinden ötürü Prof. Dr. Gonca Mumcu'ya sonsuz teşekkürlerimi, saygılarımı ve sevgilerimi sunuyorum.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen başta Prof. Dr. Nevsun İNANÇ olmak üzere Romatoloji Bilim Dalı'ndan Dr. Gülsen ÖZEN ve Dr. Ali Uğur Ünal'a; tezimde desteği olan sevgili Aylin Durumer'e ve tüm Marmara Üniversitesi Romatoloji BD ailesine teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Sevgili aileme,

Dr. Özden Özlük
Temmuz-2016

# ÖZET

**GİRİŞ:** Romatoid artrit (RA) toplumda % 0,5-1 oranında gözüken, immun disregulasyon ile ilişkili inflamatuar değişiklikler ile karakterize, sistemik, progresif, otoimmun, kronik bir bağ doku hastalığıdır. Hastaların izleminde kullanılan hasta kökenli sonuçlar, ilk değerlendirme ve uzun dönemde hekimin fizik muayenesi, radyolojik değerlendirme ve laboratuvar verileri kadar önemli ve predikte edici olarak düşünülmektedir. Son yıllarda otörler tarafında hastanın perspektifinin hastayı değerlendirmede önem kazandığı, ancak şu 3 hasta bazlı sonucun: ağrı, fonksiyon ve genel hasta değerlendirmesi, bunu yeterli ve uygun bir şekilde yansıtamadığı görüşü yaygınlaşmıştır. Bunun üzerine EULAR'ın desteği altında yapılan çalışmada hem pratikte, hem klinik çalışmalarda kullanabilmek üzere RA tanılı hastaların perspektifinden sağlık ve hastalık etkisinin beraber değerlendirildiği bir RA Hastalık Hasarı Skoru- *RA Impact of Disease Score (RAID)* oluşturulmuştur. Bu çalışmanın amacı toplumda görece sık görülen ve hayat kalitesini etkileyen Romatoid Artrit hastalığına sahip Türk hasta populasyonunda RAID indeksinin geçerliliğini değerlendirmektir.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çalışmaya Mayıs 2015 ve Ocak 2016 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde izlenen ve 2010 ACR/EULAR (Amerikan Romatoloji Derneği / Avrupa Romatoloji Derneği) Romatoid Artrit sınıflandırma kriterlerine göre tanı almış 207 RA hastası dahil edildi. RA hastalarının hastalık aktivite durumlari DAS-28 (*Disease Activity Score*- Hastalik Aktivite Skoru 28 eklem ile), VAS (*Visual Analogue Scale*- Vizuel Analog Skala) degerleri (Hasta-*Patient (Pt)* VAS, Doktor-*Physician (Ph)* VAS, Ağri-*Pain* VAS), HAQ (*Health Assesment Questionnaire*- Sağlık Değerlendirme anketi), SF-36 (*Short Form 36* -Kısa Form 36) ve RAID ( *Rhematoid Arthritis Impact of Disease* - Romatoid Artrit Hastalik Hasari ) skorları bir sağlık personeli yardimi ile kaydedildi, hasta değerlendirmeleri ışığında, doktor muayenesi ile birlikte, bir doktor tarafından hesaplandı. Ayrıca hastaların sosyo-demografik özellikleri, tanı ve semptom süreleri, almış oldukları tedaviler, RA eklem dışı tutulumları ve ek hastalık bilgileri ve laboratuar incelemelerinden hemoglobin (Hgb) değeri, akut faz reaktanları (C-Reaktif Protein (CRP) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı- *Erythrocyte Sedimentation Rate* (ESR)), RF, Anti-CCP değerleri

de birlikte kaydedildi. Hastalık aktivitesini gösteren skorlar, hastaların sosyo-demografik özellikleri, eklem dışı tutulum, ek hastalık ve tedavi durumlarına göre ayrılmış gruplarda T-test ile karşılaştırıldı. RAID'in hastalık aktivite ölçekleri ve yukarıda adı geçen diğer hasta kökenli ölçütler ile ilişkisini değerlendirmek için Pearson korelasyonu yapıldı. Normal dağılımın olmadığı grup analizlerinde non-parametrik Mann-Whitney U ve Spearman korelasyon testi kullanıldı.

**SONUÇ VE TARTIŞMA:** Hastaların sosyo-demografik özelliklerine, eklem dışı tutulum ve ek hastalık durumlarına göre ayrılan gruplarda bakılan ve ayrıca diğer hastalık aktivite skorları ile yapılan korelasyon analizine göre, istatistiksel anlamda diğer hastalık aktivasyon skorları ile korele gözüken RAID skoru, yalnızca SF-36 MCS (SF-36 Mental Komponent Skoru) ile korele olarak bulunmamıştır. Onun dışındaki DAS-28, VAS, Pt-VAS, Ph-VAS, HAQ, SF-36 PSC (SF-36 Fiziksel komponent) ile koreledir ($p<0.0001$). Diğer ölçeklerde yer alan ağrı, işlevsel özürlülük, fiziksel ve duygusal iyilik kavramlarını kapsayan ve diğer ölçeklerde yer almayan, hastaların uyku, yorgunluk ve başa çıkabilme durumlarını da değerlendiren RAID indeksinin, hem kapsamlı, hem pratik olması ve günümüze kadar yaygın olarak kullanılmış diğer aktivasyon ölçekleri ile uyumu, RAID'in güvenli ve geçerli bir yeni indeks olduğunu göstermektedir.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic, progressive, autoimmune connective tissue disease which appears in 0.5 to 1% of population , that associated with immune dysregulation and characterized by inflammatory changes. Patient reported outcomes which used in patient follow-up is considered to be as so important and predictive in the initial assessment and long term, as the physician's physical examination, radiological and laboratory data. In recent years, the experts considered that the side of the patient's perspective is important in the evaluation of patients, but widespread opinion is that these 3 patient reported outcomes: pain, function and patient overall assessment; is not sufficient and properly reflects the situation. Because of that, RA impact of Disease Score(RAID) score, which shows us the perspective of health and disease impact has been established under the roof of EULAR to use in practice and in clinical trials and studies in patients with RA. The aim of this study is to assess the validity of the RAID index in Turkish population with rheumatoid arthritis, the disease relatively common in society, and that affects the quality of life of patient.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 207 patients who has full filled the 2010 ACR/EULAR (American Association of Rheumatology/European Association for Rheumatology) classification criteria for rheumatoid arthritis and followed outpatient in the Rheumatology Clinic of Marmara University Pendik Training and Research Hospital between May 2015 and June 2016. States of RA patients disease activity DAS28 (Disease Activity Score – 28 joints ) , VAS (Visual Analog scale), Pt-VAS (Patient-VAS), Ph-VAS (Physician-VAS), VAS (Pain-VAS) , HAQ (Health assessment questionnaire) , SF-36 (Short Form 36) and the RAID ( Rheumatoid Arthritis Impact of Disease ) scores recorded with the help of a healthcare staff, in the light of the evaluations by a patient, calculated along a doctor with physical examination. Furthermore, the patients ' socio-demographic characteristics , disease and symptom durations, treatments, non-joint RA involvements, additional diseases and laboratory investigations hemoglobin (Hgb), acute phase reactants (C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate-rate( ESR)), RF and anti-CCP values were recorded along with.

Disease activity scores of the patients compared with t-test according to groups defined by socio-demographic characteristics, non-joint involvement, additional disorder and treatment status. Pearson's correlation was performed to assess RAID's relationship with other disease activity indexes and other patient reported outcomes mentioned above. In not normally distributed groups we used Mann Whitney-U test and Spearman correlation test.

**RESULTS AND CONCLUSION:** According to the analyses of disease activity scores between the groups based on patients socio-demographic characteristics, non-joint involvement, additional disease status , the RAID score seems to be in statistical sensible correlation with other disease activity scores. Only the SF-36 mental component has not been found to be correlated with. Except that, the DAS-28, VAS, Pt-VAS, Ph-VAS, HAQ, SF-36 physical component were found to be correlated with RAID. ($p<0.0001$) The topics that situated on the other scales like pain, functional disability, and physical and emotional wellbeing of patients and also topics that are not included in the other scales like situations of sleep, fatigue, and coping are all evaluating in the RAID score. Because it is an extensive and feasible scale and also compatible with other commonly used disease activation scales, suggest that RAID is a new, safe and valid index.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

RA : Romatoid Artrit

ACR : American Collage of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Derneği)

EULAR : European League Againist Rheumatism (Avrupa Romatoloji Derneği)

DAS : Disease Activity Score (Hastalık Aktivite Skoru)

SDAI : Simplified Disease Activity Index (Sadeleştirilmiş Hastalık Aktivite Ölçütü)

CDAI : Clinical Disease Activity Index (Klinik Hastalık Aktivite Ölçütü)

MOI-RA : Mean Overall Index of RA (RA'nın Ortalama Genel İndeksi )

PAS : Patıent Activity Scale (Hasta Aktivite Skalası)

RAPID 3 : Routıne Assesment of Patient Index Data 3 (Hasta Ölçüt Bilgilerinin Rutin Değerlendirmesi 3)

HAQ : Health Assesment Questionnaire (Sağlık Değerlendirme Anketi)

SF-36 : Short Form-36 (Kısa Form- 36)

PCS : Physical Component Score (Fiziksel İçerik Skoru)

MCS : Mental Component Score (Mental İçerik Skoru)

AIMS : Arthritis Impact Measurement Scale (Eklem Hasarı Ölçüm Skalası)

OMERACT : Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (Romatoloji Klinik Çalışmalarında Sonuç Değerler)

RF : Romatoid Faktor

MHC : Major Histocompability Complex (Büyük Histokompabilite Kompleksi)

HLA : Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

APC : Antigen Presenting Cells (Antijen Sunucu Hücreler)

ACPAS :Anti Citrullinizated Protein Antibodies (Sitrulinlenmiş Proteine Karşı Antikorlar)

Anti-CCP : Cyclic Citrullinated Peptide Antibody (Siklik Sitrulinize Peptid Antikoru)

CRP : C-Reaktif Protein

ESR : Erythrocyte Sedimentation Rate (Eritrosit Sedimentasyon Hızı)

MKF : Metakarpofalengeal

MTF : Metatarsofalengeal

PIF : Proksimal İnterfalengeal

DIF : Distal İnterfalengeal

DMARDs : Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs ( Hastalik Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar)

USE : Ulusal Sağlık Enstitüsü

HKSOBS : Hasta Kökenli Sonuçlar Ölçme Bilgi Sistemi

SS : Sjögren Sendromu

KTS : Karpal Tünel Sendromu

**İÇİNDEKİLER**


| | Sayfalar |
|---|---|
| **Önsöz** | **i** |
| **Özet** | **ii** |
| **Abstract** | **iv** |
| **Simgeler ve Kısaltmalar Dizini** | **vi** |
| **1. Giriş ve Amaç** | **1** |
| **2. Genel Bilgiler** | **3** |
| **2.1. Romatoid Artrit** | **3** |
| **2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji** | **3** |
| **2.1.2. Romatoid Artrit Tarihçesi** | **4** |
| **2.1.3. Romatoid Artrit Patolojisi ve Patogenezi** | **4** |
| **2.1.4. Romatoid Artrit Tanısı ve Bulguları** | **5** |
| **2.1.5.Romatoid Artritte Eklem Bulguları** | **8** |
| **2.1.6. Romatoid Artritte Tedavi** | **8** |
| **2.2. Romatoid Artritte Hasta Kökenli Değerlendirme Ölçütleri** | **9** |
| **2.2.1. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)** | **9** |
| **2.2.2. Kısa Form-36 (SF-36)** | **9** |
| **2.2.3. Ağrı Vizuel Analog Skala (VAS)** | **10** |
| **2.2.4. Romatoid Artrit Hastalık Hasarı Skoru (RAID)** | **10** |
| **2.2.5. Hastalık Aktivite Skoru** | **13** |
| **3. Materyal Metod** | **15** |
| **3.1. Hasta Grubu ve Verilerin Toplanması** | **15** |
| **3.2. İstatistik** | **16** |
| **4. Bulgular** | **17** |
| **5. Tartışma** | **34** |
| **6. Kaynaklar** | **40** |

**TABLOLAR**

**Tablo-1 : Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri**

**Tablo-2: Hastaların Ortalama Semptom ve Tanı Süreleri ve Yaşları**

**Tablo-3: Hastaların Eklem Cerrahisi Oranları**

**Tablo-4: Hastaların Eklem Dışı Tutulum Durumları**

**Tablo-5: Hastaların Tedavi Modaliteleri**

**Tablo-6: Hastaların Alkol ve Sigara Kullanma Oranları**

**Tablo-7: Hastaların Ek Hastalıkları Tablosu**

**Tablo-8: Ek (Komorbid) Hastalık Tablosu**

**Tablo-9: Seropozitif ve Seronegatif Hastaların Dağılımı**

**Tablo-10: Laboratuar İncelemeleri Tablosu**

**Tablo-11: Kullanılan Hastalık Aktivasyon Skorları Ortalama Değerleri**

**Tablo-12: RF Pozitif ve Negatif Olan Hastaların Karşılaştırılması**

**Tablo-13: Anti-CCP Pozitif ve Negatif Olan Hastaların Karşılaştırılması**

**Tablo-14: Remisyon ve Aktif Hastalik Gruplarında Hastalık Aktivasyon Skorlarının ve Laboratuar Değerlerinin Karşılaştırılması**

**Tablo-15: Cinsiyete Göre Gruplar Arasındaki Farklar**

**Tablo-16: Hastaların Eğitim Durumuna Göre Farklılık Gösteren Skorları**

**Tablo-17: Hastaların Gelir Düzeylerine Göre Farklılık Gösteren Skorlari ve Laboratuar Değerleri**

**Tablo-18: Hastaların Sigara İçme Durumlarına Göre Farklılık Gösteren Skorları ve Laboratuar Değerleri**

**Tablo-19: Sekonder Sjögren Sendromu Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Hastalık Aktivasyon Skorlarının ve Laboratuar Değerlerinin Karşılaştırılması**

**Tablo-20: Diyabetes Mellitusu Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Hastalık Aktivasyon Skorlarının Karşılaştırılması**

**Tablo-21: Hastaların Tedavi Modalitelerinin Dağılımı**

**Tablo-22: Biyolojik Tedavi Alan ve Almayan Hasta Gruplarının Hastalık Aktivasyon Skorlarının ve Laboratuar Değerlerinin Karşılaştırılması**

**Tablo-23: RAID Skorunun Diğer Skorlar İle Korelasyonu**

**Tablo-24: RAID Skorunun RAID Alt Soruları İle Korelasyonu**

**Tablo-25: RAID Skorunun Korele Olmadığı Skorlar**

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) toplumda % 0,5-1 oranında gözüken, immun disregulasyon ile ilişkili inflamatuar değişiklikler ile karakterize, sistemik, progresif, otoimmun, kronik bir bağ doku hastalığıdır [1]. RA önceleri daha çok hekimlerce yapılan fizik muayene, laboratuvar testleri ve radyolojik grafiler ile değerlendilirken, günümüzde RA değerlendirmesinde hasta perspektifinin de yer aldığı değerlendirmeler önem kazanmıştır. Hasta kökenli sonuçların, ilk değerlendirme ve uzun dönem izlemde hekimin fizik muayenesi, radyolojik değerlendirme ve laboratuvar verileri kadar önemli ve predikte edici olarak düşünülmektedir [2].

Hekim hastasına 'nasılsınız?' diye sorduğunda alacağı cevapla da hastası hakkında genel bir değerlendirme yapabilir, ancak bu noktada hastanın hangi noktalara vurgu yaptığı net değildir [3]. Güncel RA değerlendirme ölçütlerinde sıklıkla hasta bazlı olarak ağrı, fonksiyonel işlev güçlüğü ve/veya hastanın genel değerlendirmesi ölçülmektedir. Bu değerlendirme ölçütleri Amerikan Romatoloji Derneği -*American College of Rheumatology (ACR)*- ve Romatizmaya Karsi Avrupalilar Toplulugu -*European League Against Rheumatizm (EULAR)*- tarafından geçerli kabul edilmiş ve en sık kullanılan Hastalik Aktivite Skoru -*Disease Activity Score (DAS)*- yanında daha basit Sadeleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi -*Simplified Disease Activity Index (SDAI)*-, Klinik Hastalik Aktivite Indeksi -*Clinical Disease Activity Index (CDAI)*- ve RA`nin Ortalama Genel İndeksi -*Mean Overall Index of RA (MOI-RA)*-, Hasta Aktivite Skalası -*Patient Activity Scale (PAS)*- ve Hastanin Rutin Degerlendirmesi İndeksi 3 Bilgisi - *Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID 3)* gibi farklı indeksler geliştirilmiştir. Ancak bu değerlendirmeler hasta kökenli sonuçların yalnızca kısıtlı bir miktarını içermektedir ve hastanın perspektifinden bakıldığında sağlıkla ilgili diğer boyutların da önemli olduğu düşünülmektedir. Bazı diğer önemli boyutlar çok boyutlu Sağlık Değerlendirme Anketi -*Health Assesment Questionnaire (HAQ)*- içinde değerlendirilmektedir. Birçok diğer başlıkları da içeren ve daha kompleks hayat kalitesi değerlendirme ölçekleri olan Kısa Form 36 -*Short Form 36 (SF 36)*- ve Artrit Hasar Değerlendirme Skalası -*Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS)*- mental sağlık ve sosyal fonksiyonellik kavramlarını da değerlendirmişlerdir [2].

Sonuçta son yıllarda uzmanlar tarafından hastanın perspektifinin hastayı değerlendirmede önem kazandığı ancak şu 3 hasta kökenli sonucun: ağrı, fonksiyon ve genel hasta değerlendirmesi; bunu yeterli ve uygun bir şekilde yansıtamadığı görüşü yaygınlaşmıştır [3]. Romatoloji Klinik Çalışmalarında Sonuç Değerler -*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT)*- uluslararası toplantısı 2002'de yapılmıştır ve birçok grup çalışmasında RA tanılı hastaların yorgunluk, iyi halde olma ve uyku paterni gibi özelliklerinin de önemli olduğu anlaşılmıştır [2].

Bunun üzerine EULAR'ın desteği ile hem pratikte, hem klinik çalışmalarda kullanılabilmek üzere RA tanılı hastaların perspektifinden sağlık ve hastalık etkisinin beraber değerlendirildiği bir RA Hastalık Hasarı Skoru -*RA Impact of Disease Score (RAID)*- oluşturulmuştur [4]. Bu skorun RA çalışmalarında hasta kökenli sonuç belirten standart ölçüt olabileceği hem sadeliği, hem uygulanabilirliği sayesinde öngörülmüştür [2]. Bu noktada 'impact' kavramı sağlık durumunu değerlendirmede hasta perspektifini yansıtan ve hem aktivite, hem hasar değerlendirmesini kapsamlı ve pratik olarak belirten bir terim olarak ortaya çıkmıştır [5]. Avrupa'da 2012 yılında 12 ülkenin katıldığı ve RA tanılı 570 hasta üzerinde yapılan bir kesitsel çalışmada RAID indeksinin sağlam güvenilirlik gösterdiği ve değişimlere hassas olduğu valide edilmiş ve hasta kökenli ölçütlerin öneminin ileriki yıllarda artacağı görüşü belirtilmiştir [3, 6].

Bizim çalışmamızın amacı, toplumda görece sık görülen ve hayat kalitesini, uyku paternini ve yorgunluk durumunu da etkileyen Romatoid Artrit hastalığına sahip Türk hasta populasyonunda RAID indeksinin geçerliliğini değerlendirmektir.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1 Romatoid Artrit

Romatoid artrit progresif, sistemik, kronik, inflamatuar, sinovyal eklemleri etkileyen bir hastalıktır. Öncelikli olarak bir eklem hastalığı görünümünde olmakla beraber, çeşitli eklem dışı tutulumları da olan bir hastalıktır [7]. Hastalık, aktivasyon ve remisyonlarla gitmektedir. Tüm sinovyal eklemleri tutabilir. Sıklıkla metakarpofalengeal, proksimal interfalengeal ve metatarsofalengeal eklemlerde başlar ve ardından el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Tipik olarak uzun dönemde eklem, kıkırdak, tendon hasarlarına neden olmaktadır. Her ne kadar eklem bulguları ön planda olsa da RA sistemik, inflamatuar bir hastalıktır [8].

### 2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Tüm dünya popülasyonunda RA yıllık insidansı yaklaşık 100.000'de 40 olarak raporlanmıştır. Hastalığın prevelansı Beyaz ırkda yaklaşık %1 olmakla beraber kırsal Afrika kesiminde %0.1 ve Pima, Blackfeet ve Chippewa kızılderililerinde %5 olarak görülmüştür [9, 10]. Kadınlarda erkeklerden iki-üç kat daha sık görülür. RA hastalarda her yaşta ortaya çıkabilir. Başlangıç yaşı en sık 50-75 arasındadır. Yetişkinlerde hayat boyu RA riski kadınlarda %3.6 (28 kişide 1 kişi) ve erkeklerde %1.7 dir (59 kişide 1 kişi). Kadınlarda 65 yaşının üstünde risk %5'e kadar yükselir [11]. Romatoid artritin etiyolojisi net olarak bilinmemektedir. RA için risk faktörleri; cinsiyet spesifik faktörler (ilişkisi halen net anlaşılamamıştır), genetik yatkınlık [12], sigara (özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde daha güçlü ilişki), infeksiyöz ajanlar (başlangıcını tetiklediği düşünülmekte, halen net bir etken ortaya konamamıştır), otoantikorlar (genetik faktörlerle birlikte bulunduklarında RA geliştirme riskini arttırırlar), yaş (ileri yaş riski arttırır), obezite (riski arttırır), alkol (az miktarda kullanımı riski azaltır) olarak gösterilmiştir [13].

### 2.1.2 Romatoid Artrit Tarihçesi

Romatoid Artrit (RA) ismi ilk kez 1859 yılında Sir Alfred Garrod tarafından verilmiştir. 1907 yılında Alfred Garrod'un oğlu Archibald Garrod Osteoartrit ile RA arasındaki modern ayırımı yapmış ve RA denildiğinde tek bir hastalıktan bahsedilmeye başlanmıştır [14]. 1940 yılında *Waaler* ve 1948 yılında *Rose* ve arkadaşlarının Romatoid Faktör (RF)'ü bulması ile de RA'da otoimmün mekanizmaların rolü olduğu anlaşılmıştır [14].

### 2.1.3 Romatoid Artrit Patolojisi ve Patogenezi

RA başlangıcında genetik ve çevresel etkenler ortak rol oynar. Genetik etkenler içerisinde en dominant olarak klas II major histokompabilite kompleks –*Major Histocompability Complex Class 2 (MHC-II)*- ve en belirgin olarak insan lökosit antijeni –*Human Leucocyte Antigen (HLA)*-DR dikkati çeker [15]. Fakat günümüzde 100'den fazla gen polimorfizmi RA ile ilişkilendirilmiştir. RA'daki sürecin en erken belirteci doğal immünitenin aktivasyonudur. Sonrasında eklemde antijen sunucu hücrelerin -*Antigen Presenting Cells (APC)*- otoantijenlerle veya değişmiş doğal peptitlerle yüklenmesi süreci takip eder. APC'lerin T hücrelerine antijen sunması ile B hücreleri de aktive olur ve sinoviyuma geri göç ederler [16]. T-hücresi aracılı adaptif immunitede birçok antijenin T hücresi tarafından tanınması ile B hücreleri tarafından otoantikor üretimi ya da yardımcı T hücresi alt grubu T helper-17 gibi hücrelerin aktivasyonu oluşur. Patojenik faktör olarak birçok otoantijen sistem mevcuttur, tip-2 kolajen (eklem kıkırdağında bulunur), kıkırdak antijen glikoprotein-39 (sinoviyal hücre ve kondrositlerden salınır), immunglobülin G (IgG'ye karşı olan antikorlara Romatoid Faktor –RF- adı verilir), anti sitrulinize protein antikorlari -*Anti Citrullinated Protein Antibodies ACPAs*- ve karbamilize proteinler ve peptidler RA`ya spesifiktir [17]. Glukoz-6-fosfataz izomeraz antikorlarının ise eklem dışı bulgularla ilişkili olduğu Hollandalılar üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiş, bulunma oranı komplike olmayan hastalarda %5, romatoid nodülü olan hastalarda %18, romatoid vaskülitli hastalarda %45 ve Felty sendromu olan hastalarda %92 olarak gösterilmiştir [18].

### 2.1.4. Romatoid Artrit Tanısı ve Bulguları

RA tanısı klinik ve laboratuar özellikler ile konulmaktadır. İnflamatuar artritin üç veya daha fazla eklemde bulunması, semptomların altı haftadan daha uzun sürmesi, Romatoid Faktör (RF)'ün ve/veya anti-sitrulinize peptid antikoru (anti-siklik sitrülinize peptid *Anti-Cyclic Citrullinated Peptide –CCP* gibi) pozitifliği, c-reaktif protein (*C-Rective Protein-CRP)* veya eritrosit sedimentasyon hızının (*Erithrocyte Sedimentation Rate -ESR)* yükselmiş olarak bulunması, benzer klinik özelliklere sahip psöriatik artrit, akut viral poliartrit, gut ve sistemik lupus gibi hastalıkların ekarte edilmesi ile tanı konur. Amerikan Romatizma Derneği (*American College of Rheumatology –ACR)* ilk olarak 1958 yılında RA tanı kriterlerini geliştirmiş, 1987 yılında revize etmiştir. Erken tanının prognozu iyileştirmek, hastalığı daha etkin şekilde tedavi etmek ve tedaviye ait yan etkileri azaltmak bakımından önemli olduğu düşünüldüğünden Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR) ve ACR tarafından 2010 yılında kullanmakta olduğumuz tanı kriterlerinde değişiklikler yapılmıştır [19]. Bu yeni tanı kriterleri klinik bulgulara (eklem bulguları ve semptom süresi) ve laboratuar (akut faz reaktanları ve serolojik testler) sonuçlarına dayanmaktadır.

Bu dört ayrı kategori (eklem tutulumları, otoantikorlar, akut faz reaktanları ve semptom süresi) kendi içinde skorlanarak puanlandırılır. RA tanısı için skor altı puan ve üzerinde olmalıdır.

**2010 EULAR / ACR ROMATOİD ARTRİT TANI KRİTERLERİ**

**Hedef kişiler (kimler test edilmeli?):**

- En az 1 eklemde kesin olarak klinik sinoviti (şişliği) olanlar. *
- Sinoviti başka bir hastalıkla daha iyi açıklanamayanlar. **

**Romatoid artrit (RA) için sınıflandırma kriteri**

(A'dan D'ye tüm kategorilerde karşılık gelen puanlar toplanır. ≥ 6/10 ise hasta RA olarak sınıflandırılabilir) ***

**A. Eklem tutulumu †**

- 1 büyük eklem ††: 0 puan
- 2-10 büyük eklem: 1 puan
- 1-3 küçük eklem ††† (beraberinde büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir): 2 puan
- 4-10 küçük eklem (beraberinde büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir): 3 puan
- >10 eklem (en az biri küçük eklem) ‡: 5 puan

**B. Seroloji (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekmektedir)**

- Negatif RF ve negatif ACPA ‡‡: 0 puan
- Düşük pozitif RF ya da düşük pozitif ACPA: 2 puan
- Yüksek pozitif RF ya da yüksek pozitif ACPA: 3 puan

**C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekmektedir)**

- Normal CRP ve normal ESR ‡‡‡: 0 puan
- Anormal CRP ya da anormal ESR: 1 puan

**D. Semptomların süresi #**

- <6 hafta: 0 puan
- ≥6 hafta: 1 puan

* Bu kriterler ile yeni başvuran hastaların daha iyi sınıflandırılması amaçlanmıştır. Bunlara ek olarak romatoid artrite özgü erozif hastalığı olanlar da, 2010 kriterlerini karşılayan öyküleri varsa, RA olarak sınıflandırılır. Uzun süreli hastalığı olanlardan (inaktif hastalığı olanlar dahil) retrospektif verilere göre 2010 kriterlerini karşılayanlar da RA olarak sınıflandırılmalıdır.

** Hastanın özelliklerine göre ayırıcı tanı çeşitlilik gösterir. Sistemik lupus eritematozus, psöriyatik artrit ve gut düşünülmelidir.

*** Puanı <6/10 olan hastalar RA olarak sınıflandırılamasa da durumları zaman içinde tekrar değerlendirilebilir ve kriterleri tamamlayabilirler.

† Eklem tutulumu muayenede herhangi şiş ya da hassas eklemi içerir. Sinovitin görüntüleme kanıtı ile doğrulanabilir. Distal interfalangial eklemler, birinci karpometakarpal eklemler ve birinci metatarsofalangeal eklemler değerlendirme dışı tutulur.

†† Büyük eklemler omuz, dirsek kalça ve ayak bileklerini içerir.

††† Küçük eklemler metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler, 2-5 metatarsofalangeal eklemler, başparmak interfalangeal eklemler ve el bileklerini içerir.

‡ Bu kategoride etkilenen eklemlerden en az biri küçük eklem olmalıdır. Diğer eklemler büyük eklem ya da diğer tipteki küçük eklemlerden oluşabilir (temporomandibular, akromiyoklavikular, sternoklavikular, vb).

‡‡ Negatif değerler normalin üst sınırına eşit ya da ondan daha düşük IU seviyelerini ifade eder. Düşük pozitif değerler normalin üst sınırından yüksek ancak 3 katından yüksek olmayan değerleri ifade eder. Yüksek pozitif değerler normalin üst sınırının 3 katından daha yüksek değerleri ifade eder. RF sadece pozitif ya da negatif olarak raporlanıyorsa, pozitif sonuç düşük pozitif değer olarak puanlanır. (ACPA = anti sitrülinize protein antikoru)

‡‡‡ Normal/anormal değerleri yerel laboratuar standartlarına göredir.

# Semptomların süresi, değerlendirme esnasında klinik olarak etkilenmiş eklemlere ait sinovit belirtilerinin (ağrı, şişlik, hassasiyet) süresine dair hastanın beyanına göre hesaplanır. Tedavi durumundan etkilenmez.

Bu dört ana kriter dışında tanı koymak için artık sabah tutukluğu, romatoid nodül varlığı ve radyolojik bulgu gerekmemektedir. Semptomların 6 haftadan uzun olması şart değildir. En az bir eklemde sinovit ve skorlamada 6 – 10 arası puan varsa ve sinoviti açıklayan daha iyi başka bir tanı yoksa hastalık RA'dır diyebiliriz.

Yeni tanı kriterlerinde laboratuar bulguları önem kazanmıştır. Bu nedenle Romatoid Faktör (RF), Anti-CCP, Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESR) ve C-Reaktif Protein (CRP) tanı amaçlı yakınması olan her hastada tetkik edilmelidir.

### 2.1.5. Romatoid Artritte Eklem Bulguları

Romatoid artrit inflamatuar bir hastalıktır. Eklemlerde şişlik, ağrı, hassasiyet ve 1 saatten fazla süren sabah sertliği eşlik eder. Eklem tutulumu olan ancak inflamatuar olmayan hastalıklardan ayırmada sabah sertliğinin varlığı önemli yer tutar. En sıklıkla tutulan eklemler metakarpofalengeal (MKF), proksimal interfalengeal (PİF) eklemler ve el bileği eklemidir. Büyük eklem tutulumu daha az sıklıkta görülmekle beraber diz eklemi hastaların az bir kısmında ilk tutulan eklem olabilir. Vertebra tutulumu servikal bölge ile sınırlıdır ve özellikle servikal (C)1 ve C2 tutulumu gözlenir [20]. RA'da dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalengeal (DIF) eklemlerin genellikle tutulması beklenmez, kalça eklemleri de çok seyrek tutulur [21].

Eklem şişliği sinovyal hipertrofiden, eklem kapsülünün kalınlaşmasından ve sinovyal sıvı birikiminden kaynaklanmaktadır. Hastalığın ilerlemesi sonucu deformiteler gelişmeye başlar [20].

### 2.1.6. Romatoid Artritte Tedavi

Amerikan Romatoloji Derneği (The American College of Rheumatology (ACR)) tarafından 2008'de yayınlanan RA rehberi 2012 ve en son 2015'te güncellenerek yayınlandı. Bu yeni rehberde 6 major konu başlığı üzerinde duruldu: 1) Geleneksel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaclarin *(Disease Modifying Antirheumatic Drugs -DMARD)* kullanimi (geleneksel/konvansiyonel DMARDlar), biyolojik DMARD'lar ve tofasitinib, azaltılarak kesilen ilaçlar dahil olmak üzere, tedaviden hedefe yaklaşım 2) Glukokortikoidlerin kullanımı 3) Yüksek riskli populasyonda (hepatitli, konjestif kalp yetmezlikli, maliniteli ve ciddi enfeksiyonlari olan hastalarda) biyolojiklerin ve DMARD'larin kullanımı 4) DMARD veya

biyolojik başlanan ve almakta olan hastalarda aşıların kullanımı 5) Biyolojik veya tofasitinib bağlamında tüberküloz icin tarama 6) Geleneksel DMARD kullaniminda laboratuar izlemi [22]. Rehberde de belirtildiği gibi RA tedavileri geleneksel/konvansiyonel DMARD'lar, biyolojikler, tofasitinib ve gluko-kortikoidler olarak özetlenebilir.

## 2.2 Romatoid Artritte Hasta Kökenli Değerlendirme Ölçütleri

Hasta kökenli değerlendirme ölçütleri, RA tedavi cevabını değerlendirmede merkezde yer alır. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) hesaplamaları global sağlık, hastalık aktivitesi, ağrı ve fiziksel fonksiyon parametlerini içerir. Randomize klinik çalışmalarda ek olarak yorgunluk kriterinin de değerlendirilmeye alındığı hasta kökenli ölçütler çoğunlukla kullanılır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (USE) tarafından Hasta Kökenli Sonuçlar Ölçme Bilgi Sistemi (HKSOBS) geliştirilirken, RA'da etkilenebilecek bütün semptomları hassas bir bütünleme ile ölçebilecek, psikometrik ileri genel sağlık ölçümlerini de içeren ve bu sayede geçerlik ve klinik anlamda anlamlı sonuçlar elde eden belirteçler üzerinde durulmaktadır [23]. Son yıllarda birçok grup tarafından hastalığın semptomlarını ve hayatı etkilemesini yansıtan ve hastaların en çok ilgisini çeken noktalardaki sonuçların, klinik çalışmalarda kullanılması gerektiği üzerinde durulmaktadır [24]. Hasta kökenli sonuçlarda doktor yorumu olmaksızın direkt olarak hasta değerlendirmeleri alınması uygundur [25].

Amerikan Romatoloji Derneği Temel Hasta Kökenli Sonuçları RA'da klinik deneylerde 3 sonucun değerlendirmesinin öne çıktığı (hastanın global hastalık aktivitesi değerlendirmesi, ağrı ve işlev kısıtlılığı) ve bunlara doktor muayenesi ile laboratuar sonuçlarının eklendiği temel değerlendirme ölçütleri belirlenmiştir [26].

### 2.2.1 Sağlık Değerlendirme Anketi *(Health Assessment Questionnaire -HAQ)*

Yetişkin artritli hastalarda kullanılan, hastalığa bağlı işlev kusuru ve rahatsızlık gibi boyutları değerlendirebilen bir ankettir. HAQ'ın işlev kusuru indeksi (20 soru), ağrı skalası (1 soru) ve global sağlık durumunu (1 soru) değerlendiren alt bölümleri mevcuttur. HAQ'ın işlev kusuru indeksinde sekiz alan ve her alanda 2-3 soru olmak üzere toplam 20 soru vardır. Bu alanlar; giyinme ve kendine bakım, kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, erişme, kavrama

ve normal günlük aktivitelerdir. Ankette son 1 hafta sorgulanır. Hastanın bu aktivitelerdeki zorlanmaları değerlendirilir [27].

### 2.2.2 Kısa Form 36 (*Short Form 36 – SF 36*)

SF-36 jenerik ölçütler içerisinde en yaygın kullanılan ve daha yüksek skorun daha iyi sağlık durumunu ifade ettiği, yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli bir ölçüttür. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir. Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir.

Fiziksel fonksiyon (PF), fiziksel rol kısıtlanması (RP), emosyonel rol kısıtlanması (RE), vücut ağrısı (BP), sosyal fonksiyon (SF), mental sağlık (MH), canlılık (VT), genel sağlık (GH) olmak üzere sekiz alt skalada 36 soru içerir. Fiziksel komponent (Physical Component Scale, PCS) ve mental komponent (Mental Component Scale, MCS) olmak üzere iki özet skalası vardır. Fiziksel komponent özet skalası; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, vücut ağrısı ve genel sağlık alt skalalarından, mental komponent özet skalası ise; canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık alt skalalarından oluşur [28].

### 2.2.3 Ağrı Vizuel Analog Skalası *(Pain Visual Analog Scale -VAS)*

Diğer hasta kökenli sağlık ölçütlerinden farklı olarak, cevap gerektiren sorular içermek yerine direkt olarak hastanın sağlık ve iyilik durumunu bir skala üzerinde puanlamasına dayanır. Hasta tipik olarak ölüm hissi ile mükemmel sağlık hissi arasında bir noktayı kendisi için kaydeder. Romatoid artritte kullanımı sırasında ise çok şiddetli ağrı ile ağrı olmaması durumu 0 ile 10 puan arasında derecelendirilir [29]. Bu sade yöntem birçok farklı alanda da kullanılabilmektedir [30]. Bu çalışmada VAS üç farklı grupta ele alınarak kaydedildi, ilki hastanın kendi hastalık aktivasyonu ile ilgili değerlendirmesi olan Hasta -*Patient (Pt)*- VAS, ikincisi doktorun hastanın genel hastalık aktivitesi izlenimini belirten Doktor -*Physician (Ph)* – VAS ve son olarak da görsel ağrı skalası olarak hastanın kendi ağri durumunu belirttiği genel VAS.

### 2.2.4 Romatoid Artirit Hastalık Hasarı (*Rheumatoid Arthritis Impact of Disease -RAID*) Skoru

Geniş hasta katılımı ile birçok açıdan ele alınan hasta kökenli sonuç başlıkları EULAR tarafından belirlenmiştir; sonuçta ağrı, fonksiyonel işlev kusuru, yorgunluk, uyku, fiziksel/duygusal iyilik hali, başa çıkma gibi kavramların her biri kendi içerisinde farklı puanlama sistemi ile dizayn edilerek RAID skoru oluşturulmuştur [6]. Bu başlıklar belirlenirken önce 10 ayrı Avrupa ülkesinden 10'ar hastanın alındığı 96 kişilik hasta grubunun fikirleri alınmış, sonrasında literaturdeki psikometrik ölçümler ile uzmanların görüşü birleştirilerek en önemli olarak görülen 7 ana başlık belirlenmiştir. Daha sonra 505 hastaya toplam 100 puanı bu 7 başlık içerisinde önem sırasına gore dağıtmaları istenerek, bu şekilde elde edilmiş ağrı 21 puan, fonksiyonel işlev kusuru 16 puan, yorgunluk 15 puan, duygusal iyilik 12 puan, fiziksel iyilik 12 puan, uyku 12 puan ve başa çıkabilme 12 puan olarak dağılımı göz önüne alınmış ve RAID skorunun hesaplanma biçimi belirlenmiştir [31]. Çok uluslu 570 hastayı içeren bir çalışmada en yüksek korelasyonu RAID'in DAS28 ve VAS ile gösterdiği görülmüş ve aynı çalışma ile ön doğrulaması yapılmıştır [6].

RAID skorunun anlamlı klinik değişim gösteren eşik değerleri ve hasta tarafından kabul edilebilir semptom durumu, yakın zamanda başka bir çalışma ile test edilmiştir. Aynı çalışmada değerlerin net bir şekilde belirlenebilmesi için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç bulunduğu belirtilmektedir [32].

## RAID (Romatoid Artrit Hastalık Hasarı) Skoru Anketi

### 1. Ağrı

Geçen hafta romatoid artritinize bağlı hissettiğiniz ağrıyı en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Yok | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Aşırı |

### 2. İşlevsel özürlülük değerlendirimi

Geçen hafta romatoid artritinize bağlı günlük fiziksel aktivitelerinizi yapmakta çektiğiniz güçlüğü en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zorluk yok | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Aşırı zorluk |

### 3. Yorgunluk

Geçen hafta romatoid artritinize bağlı ne kadar yorgunluk hissetiğinizi en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Yorgunluk yok | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Tamamen bitap düşmüş |

### 4. Uyku

Geçen hafta romatoid artritinize bağlı hissetiğiniz uyku güçlüklerini (ör. gece dinlenirken) en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zorluk yok | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Aşırı zorluk |

## 5. Fiziksel iyilik

Genel olarak hastalığınızı göz önüne aldığınızda, geçen haftaki fiziksel iyilik halinizi nasıl değerlendirirsiniz? Fiziksel iyilik halinizi en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Çok iyi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Çok kötü |

## 6. Duygusal iyilik

Genel olarak hastalığınızı göz önüne aldığınızda geçen haftaki duygusal iyilik halinizi nasıl değerlendirirsiniz? Duygusal iyilik halinizi en iyi tarif eden rakamı yuvarlak içine alınız.

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Çok iyi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Çok kötü |

## 7. Başa çıkabilme

Genel olarak hastalığınızı göz önüne aldığınızda geçen hafta hastalığınızla nasıl başa çıkabildiniz ?(idare etmek, dayanmak)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Çok iyi | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Çok kötü |

## 2.2. Hastalık Aktivite Skoru 28 *(Disease Activity Score -DAS 28)*

Günümüze kadar DAS-28 skoru RA hastalarının hastalık aktivasyonunu göstermede tek altın standart yöntem idi [33]. DAS-28, Avrupa Romatoloji Derneği (European League Againist Rheumatism -EULAR) tarafından da tavsiye edilmektedir [34]. DAS-28 esas olarak hassas ve şiş eklem sayısı (28 eklem) üzerinden hastanın hastalık aktivitesini kendi VAS ile değerlendirmesi ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH-*ESR*) / C-Reaktif Protein (CRP) hesaba katılarak bulunan bir sonuçtur. Biz çalışmamızda ESR ile olan hesabı kullandık.

DAS-28 = (0.56 x hassas eklem /2) + (0.28 x şiş eklem /2) + (0.7 x ESR) + (0.014 X VAS)

# 3. MATERYAL METOD

## 3.1. Hasta Grubu ve Verilerin Toplanması

Çalışma Mayıs 2015 ve Ocak 2016 tarihleri arasında yapılmış olup çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde izlenen RA tanılı hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma grubu 2010 ACR / EULAR (Amerikan Romatoloji Birliği / Avrupa Romatoloji Birliği) Romatoid Artrit sınıflandırma kriterlerine [35] göre tanı almış 207 RA hastasından oluşturulmuştur.

Hastaların poliklinik ziyaretleri sırasında ayrıntılı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapılmış ve almakta oldukları tedaviler kayıt edilmiştir. RA hastalarında her hasta için ESR değeri ve eklem bulguları göz önüne alınarak DAS-28 skoru hesaplanmıştır [36]. Hastalara kontrole geldiklerinde doktor muayenesinden önce bir sağlık personeli tarafından çalışmamızla ilgili sağlık kayıtları oluşturulmuştur. Bunlar içerisinde hastaların kendi belirledikleri VAS değerleri ile sağlık durumlarını ve genel iyilik hallerini anlamamıza yarayacak olan anketlerimiz yer almıştır. Öncelikle hastalara hastalıklarına bağlı olarak hissettikleri ağrıları 0 (sıfır -hiç ağrı olmaması durumu) ile 10 (on -çok şiddetli ağrı olması durumu) arasında bir sayı ile belirtmeleri istenmiş ve bu ağrıyı belirten skor VAS olarak dosyalarına kaydedilmiştir. Hastanın eş zamanlı olarak mevcut hastalık aktivasyonunu kendi içinde 0 (sıfır -hiç aktif olmamasi durumu) ile 10 (on -aşırı aktif olmasi durumu) arasında bir skorlama yapması istenmiş ve bu skor Pt-VAS (Hasta -*Patient VAS*) olarak kaydedilmiştir. Benzer bir skorlama yine 0 (sıfır) ile 10 (on) arasında hastayı muayene eden doktorun hastanın hastalık aktivasyon derecesi ile ilgili fikrini belirtmek amacı ile Ph-VAS (Doktor – *Physician VAS*) olarak kaydedilmiştir. Tüm hastalara aynı sağlık personelimizin yardımı ile HAQ, SF-36 ve RAID anketleri doldurulmuştur. Anketlerdeki skor hesaplamaları sonrasında bir doktor tarafından yapılmıştır [37] [4, 38]. Ayrıca hastaların sosyo-demografik özellikleri ve Hgb, CRP, ESH, RF, Anti-CCP değerleri anketlerle eş zamanlı olarak kaydedilmiştir.

### 3.2. İstatistik

RAID skoru için normal dağılımın olduğu ikili karşılaştırılmalarda eşleşmemiş T-test kullanıldı. RAID skorunun; hastalık süresi, hastanın yaşı, hastalık aktivite ölçekleri DAS-28, HAQ, VAS ve alt grupları ile SF-36'nın alt komponentleri PCS, MCS arasındaki korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Normal dağılımın olmadığı ya da örnek sayısının az olduğu alt grup analizlerinde non-parametrik Mann-Whitney U ve Spearman korelasyon testi kullanıldı. Araştırmanın analizinde SPSS 16.0 (Illinois, USA) kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

# 4. BULGULAR

Çalışma Marmara Ünivesitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde RA tanısı ile takip edilen 207 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların %24,6'si (n=51) erkek, %75,4'ü (n=156) ise kadın idi.

Hastaların medeni durumları %13,5'i bekar (n=28) ve %86,5'i evli (n=179) olarak görüldü.

Gelir düzeyleri 3 grupta incelendi; geliri 1000 TL ve altında olanlar %61,4 (n=127) oranında çoğunluğu oluştururken, geliri 1000tl ile 3000 TL arasında olanlar %35,3 (n=73) ve geliri 3000 TL ve üzerinde olanlar ise %3,4 (n=7) oranında bulundu.

Eğitim düzeyleri öncelikle 5 grupta kaydedildi; hastalarin %6,3'ünün (n= 13) herhangi bir eğitimi bulunmazken, %9,7 (n=20) oranında okur-yazar, %59,9 (n=124) oranında çoğunluğu oluşturan ilköğretim, %19,3 (n= 40) oranında lise ve %4,8 (n=10) oranında üniversite mezunu olduğu kaydedildi. (Tablo 1)

**Tablo-1 : Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri**

| Sosyo-Demografik Özellikler | Alt gruplar | n | % |
|---|---|---|---|
| **Cinsiyet** | Kadın | 156 | 75,4 |
| | Erkek | 51 | 24,6 |
| | **Toplam** | **207** | **100** |
| **Medeni durum** | Bekar | 28 | 13,5 |
| | Evli | 179 | 86,5 |
| | **Toplam** | **207** | **100** |
| **Gelir düzeyi (TL)** | =/<1000 | 127 | 61,4 |
| | 1000-3000 | 73 | 35,3 |
| | =/>3000 | 7 | 3,4 |
| | **Toplam** | **207** | **100** |
| **Eğitim Durumu** | Eğitimi Yok | 13 | 6,3 |
| | Okur-Yazar | 20 | 9,7 |
| | İlköğretim | 124 | 59,9 |
| | Lise | 40 | 19,3 |
| | Üniversite | 10 | 4,8 |
| | **Toplam** | **207** | **100** |

Hastaların semptom süresi ortalama 14 ± 7.5 yıl iken tanı süresi 11 ± 6.1 yıl olarak bulundu.

Hastaların yaş ortalamaları 51.4 ± 12.40 yıldı. (Tablo 2)

**Tablo-2: Hastaların Ortalama Semptom ve Tanı Süreleri ile Yaşları**

| | Ortalama | Std. Sapma (SS) | Medyan |
|---|---|---|---|
| **Yaş (Yıl)** | 51 | 12,4 | 52,0 |
| **Semptom süresi (Yıl)** | 14 | 7,5 | 12,0 |
| **Tanı süresi (Yıl)** | 11 | 6,1 | 10,0 |

Eklem cerrahisi anamnezleri de kaydedilen hastaların %91.3 (n=189) oranında eklem cerrahisi öyküsü bulunmazken, %8,7 (n= 18) oranında eklem cerrahisi öyküsü bulunduğu kaydedildi. (Tablo 3)

**Tablo-3: Hastaların Eklem Cerrahisi Oranıları**

| Eklem Cerrahisi Durumu | n | % |
|---|---|---|
| **Eklem Cerrahisi yok** | 189 | 91,3 |
| **Eklem Cerrahisi var** | 18 | 8,7 |
| **Toplam** | **207** | **100** |

Eklem dışı tutulumlar açısından incelenen hastaların %76,8 (n=159) oranında eklem dışı tutulumu bulunmazken en sık görülen eklem dışı tutulum %19,3 (n=40) ile sekonder Sjögren Sendromu (SS) olarak görüldü. Karpal Tunel Sendromu (KTS) %1,9 (n=4) oranında kaydedildi. Reynoud Fenomeni %1 oranında (n=2) saptanırken diğer eklem dışı tutulumlar arasında Pulmoner tutulum ve Nöropati eşit oranda (%0,5, n=1) görüldü. (Tablo 4)

**Tablo-4: Hastaların Eklem Dışı Tutulum Durumları**

| Eklem Dışı Tutulum | n | % |
|---|---|---|
| **Eklem Dışı Tutulum Yok** | 159 | 76,8 |
| **Sekonder Sjögren Sendromu** | 40 | 19,3 |
| **Karpal Tünel Sendromu** | 4 | 1,9 |
| **Reynoud Fenomeni** | 2 | 1 |
| **Nöropati** | 1 | 0,5 |
| **Pulmoner Tutulum** | 1 | 0,5 |
| **Toplam** | **207** | **100** |

Tedavi bakımından incelenen hastaların %15,9 (n=33) oranında tekli ajanla tedavi oldukları, %84,1 (n=174) oranında ise çoklu ajan aldıkları görüldü.

Hastaların %11,1 (n=23)'i oral tedavi almazken, %10,1 (n=21)'i birinci basamak tedavileri (Hidroksiklorokin, Sülfosalazin) almakta, %78,7 (n=163)'si ise ikinci basamak tedavileri (Metotreksat, Leflunomid) almakta idi.

Biyolojik tedavi (Etanercept, Adalimumab, Influksimab, Rituksimab) alanlar hastaların %58,5 (n=121)'i ile çoğunluğunu oluştururken, almayanlar %41,5 (n=86)'ini oluşturdu. (Tablo 5)

**Tablo-5: Hastaların Tedavi Modaliteleri**

| | | n | % |
|---|---|---|---|
| **Tedavi Modalitesi** | Tek Ajan ile Tedavi | 33 | 15,9 |
| | Çoklu Ajan tedavi | 174 | 84,1 |
| | **Toplam** | **207** | **100** |
| **Oral Tedavi Gruplaması** | Oral tedavi yok | 23 | 11,1 |
| | Primer tedavi (HCQ,SAZ) | 21 | 10,1 |
| | Sekonder tedavi (MTX, Lef.) | 163 | 78,7 |
| | **Toplam** | **207** | **100** |
| **Biyolojik Ajan ile Tedavi** | Biyolojik tedavi yok | 86 | 41,5 |
| | Biyolojik alıyor | 121 | 58,5 |
| | **Toplam** | **207** | **100** |

Sigara öyküsü olan hastalar tüm grupta %19,8 (n=41) oranında bulundu.

Alkol alan hastalar tüm grupta %2,4 (n= 5) olarak gözlendi. (Tablo 6)

**Tablo-6: Hastaların Alkol ve Sigara Kullanma Oranları**

| | | n | % |
|---|---|---|---|
| **Alkol durumu** | Alkol Almayanlar | 202 | 97,6 |
| | Alkol Alanlar | 5 | 2,4 |
| | **Toplam** | **207** | **100** |
| **Sigara durumu** | Sigara Öyküsü Var | 41 | 19,8 |
| | Sigara Öyküsü Yok | 166 | 80,2 |
| | **Toplam** | **207** | **100** |

Ek (komorbid) hastalığı olanlar %65 (n=134) ile grubun çoğunluğunu oluştururken, ek tanısı olmayanlar %35 (n=73) olarak bulundu. (Tablo 7)

**Tablo-7: Hastaların Ek Hastalık Oran Tablosu**

| Ek Hastalık | n | % |
|---|---|---|
| **Ek Hastalığı Olanlar** | 134 | 65 |
| **Ek Hastalığı Olmayanlar** | 73 | 35 |
| **Toplam** | **207** | **100** |

Ek hastalıkların detayı aşağıdaki Tablo-8'da görüldüğü gibidir.

**Tablo-8: Ek (Ko-morbid) Hastalık Tablosu**

| Ek Hastalık Alt Grupları | n | % |
|---|---|---|
| **Diyabetes Mellitus** | 28 | 13,5 |
| **Hipertansiyon** | 40 | 19,3 |
| **Aterosklerotik Damar Hastalığı** | 10 | 4,9 |
| **Hiperlipidemi** | 7 | 3,4 |
| **Osteoporoz** | 6 | 2,9 |
| **Tiroid hastalığı** | 7 | 3,4 |
| **Peptik Ülser** | 3 | 1,4 |
| **Malinite** | 2 | 1 |
| **Psikiyatrik Hastalık** | 6 | 2,9 |
| **İnflamatuar Barsak Hastalığı** | 4 | 1,9 |
| **Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı** | 6 | 2,9 |
| **Kronik Böbrek Hasarı** | 4 | 1,9 |
| **Astım** | 6 | 2,9 |
| **Kronik Kalp Yetmezliği** | 5 | 2,4 |
| **Toplam** | **134** | **65** |

Hastaların seropozitif ve seronegatif (referans değerlerine göre) olma oranlarına bakıldığında grubun büyük çoğunluğunun seropozitif olduğu görüldü. Hastalarin RF ve Anti-CCP durumlarına göre dağılımları aşağıdaki Tablo 9'da görüldüğü gibidir.

**Tablo-9: Seropozitif ve Seronegatif Hastaların Dağılımı**

| | | n | % |
|---|---|---|---|
| **RF** | RF (+) | 135 | 65.2 |
| | RF (-) | 59 | 28.5 |
| **Anti-CCP** | Anti- CCP (+) | 138 | 66.6 |
| | Anti-CCP (-) | 51 | 24.6 |

Hastaların laboratuar incelemelerini özetleyecek olursak, ortalama Hgb 12,8 ± 1,3 g/dl, ortalama C-Reaktif Protein (CRP) 7,2 ± 13,7 mg/L Sedimentasyon (ESH) 29,6 ± 20,06 mm/st olarak bulundu. (Tablo 10)

**Tablo-10: Laboratuar İncelemeleri Tablosu**

| Lab Degerleri | Ort. | SS | Medyan |
|---|---|---|---|
| **Hemoglobin- Hgb (g/dL)** | 12,8 | 1,33 | 13,0 |
| **C-Reaktif Protein- CRP (mg/L)** | 7,2 | 13,71 | 3,30 |
| **Eritrosit Sedimentasyon Hızı- ESH (mm/st)** | 29,6 | 20,06 | 24,0 |

Tüm gruptaki hastaların hesaplanan DAS-28 skoru ortalama 3,19 ± 0,98 ve RAID skoru ortalama 3,86 ± 2,37 olarak bulundu. Skorların ortalama değerleri ile ilgili detaylar aşağıdaki Tablo 11'de görüldüğü gibidir.

**Tablo-11: Kullanılan Hastalık Aktivasyon Skorları Ortalama Değerleri**

| Skor | Ort. | SS | Medyan |
|---|---|---|---|
| **DAS-28 (Hastalık Aktivite Skoru)** | 3,19 | 0,98 | 3,13 |
| **Ph-VAS (Doktor- VAS)** | 2,63 | 1,96 | 3,0 |
| **Pt-VAS (Hasta- VAS)** | 4,66 | 4,22 | 5,0 |
| **VAS (Görsel Ağrı Skalası)** | 4,85 | 2,55 | 5,0 |
| **HAQ (Sağlık Değerlendirme Anketi)** | 0,977 | 0,92 | 0,87 |
| **RAID (RA Hastalık Hasarı Skoru)** | 3,86 | 2,37 | 4,0 |
| **SF36-PCS (SF-36 Fiziksel Komponent)** | 38,71 | 24,6 | 35,10 |
| **SF36-MCS (SF-36 Mental Komponent)** | 48,7 | 34,6 | 47,40 |

Hastalar RF ve anti-CCP değerlerine göre (referans değerlere göre) seropozitif ve seronegatif olarak ayrıldı ve bu gruplarda CRP ve ESH değerleri ile hastalık aktivitesi skorları arasındaki karşılaştırmaya bakıldı. Sonuçlarda anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı. Karşılaştırmalar aşağıdaki Tablo 12 ve 13'te görüldüğü gibidir.

**Tablo-12: RF Pozitif ve Negatif Olan Hastaların Karşılaştırılması**

| | RF | n | Ort. | SS | Medyan | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **CRP (mg/L)** | RF(+) | 134 | 6,51 | 10,72 | 3,30 | 0.48* |
| | RF(-) | 58 | 9,65 | 19,84 | 3,30 | |
| **ESH (mm/st)** | RF(+) | 133 | 31,28 | 20,03 | 29,0 | 0.070* |
| | RF(-) | 58 | 26,38 | 19,98 | 21,0 | |
| **DAS-28** | RF(+) | 135 | 3,19 | 0,92 | 3,20 | 0.727* |
| | RF(-) | 59 | 3,20 | 1,06 | 3,11 | |
| **HAQ** | RF(+) | 135 | 1,00 | 0,91 | 1,00 | 0.52* |
| | RF(-) | 59 | 0,95 | 1,02 | 0,67 | |
| **RAID total** | RF(+) | 135 | 3,83 | 2,38 | 4,12 | 0.78* |
| | RF(-) | 59 | 3,94 | 2,32 | 3,91 | |
| **VAS** | RF(+) | 135 | 4,90 | 2,50 | 5,00 | 0.45* |
| | RF(-) | 59 | 4,66 | 2,60 | 5,00 | |
| **Pt- VAS** | RF(+) | 135 | 4,77 | 4,90 | 5,00 | 0.84* |
| | RF(-) | 59 | 4,38 | 2,46 | 5,00 | |
| **Ph-VAS** | RF(+) | 135 | 2,63 | 1,89 | 3,00 | 0.97* |
| | RF(-) | 59 | 2,67 | 2,16 | 3,00 | |
| **SF-36 PCS** | RF(+) | 135 | 40,21 | 29,43 | 36,10 | 0.24* |
| | RF(-) | 59 | 36,26 | 10,88 | 34,50 | |
| **SF-36 MCS** | RF(+) | 135 | 49,88 | 42,47 | 47,40 | 0.90* |
| | RF(-) | 59 | 46,64 | 8,60 | 47,50 | |

*: Non- parametrik olarak Mann Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

**Tablo-13: Anti-CCP Pozitif ve Negatif Olan Hastaların Karşılaştırılması**

| | Anti-CCP | n | Ortalama | SS | Medyan | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **CRP (mg/L)** | (+) | 138 | 7,35 | 13,60 | 3,30 | 0.58* |
| | (-) | 49 | 7,54 | 16,12 | 3,30 | |
| **ESH (mm/st)** | (+) | 136 | 29,64 | 21,29 | 23,50 | 0.83* |
| | (-) | 50 | 28,70 | 17,00 | 25,0 | |
| **DAS-28** | (+) | 138 | 3,19 | 1,00 | 3,13 | 0.81* |
| | (-) | 51 | 3,20 | 0,90 | 3,20 | |
| **HAQ** | (+) | 138 | 0,99 | 0,99 | 0,87 | 0.83* |
| | (-) | 51 | 0,89 | 0,75 | 0,67 | |
| **RAID total** | (+) | 138 | 3,94 | 2,47 | 4,04 | 0.76* |
| | (-) | 51 | 3,80 | 2,34 | 3,88 | |
| **VAS** | (+) | 138 | 4,91 | 2,65 | 5,00 | 0.57* |
| | (-) | 51 | 4,74 | 2,37 | 5,00 | |
| **Pt- VAS** | (+) | 138 | 4,84 | 4,94 | 5,00 | 0.75* |
| | (-) | 51 | 4,33 | 2,11 | 5,00 | |
| **Ph-VAS** | (+) | 138 | 2,65 | 2,02 | 3,00 | 0.86* |
| | (-) | 51 | 2,64 | 1,69 | 3,00 | |
| **SF-36 PCS** | (+) | 138 | 39,64 | 29,39 | 35,35 | 0.92* |
| | (-) | 51 | 37,86 | 10,24 | 38,70 | |
| **SF-36 MCS** | (+) | 138 | 49,49 | 42,01 | 47,15 | 0.24* |
| | (-) | 51 | 47,79 | 8,84 | 47,90 | |

*: Non- parametrik olarak Mann Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

DAS-28 skorlarına gore 3,2'nin altı (remisyonda hastalık) ve 3,2 ve üstü (aktif hastalık) olarak ikiye ayrıldı. Gruplarda VAS, Pt-VAS, Ph-VAS, RAID total ve tüm RAID soruları, SF-36 PCS ve MCS, HAQ skorlarının DAS-28 ile anlamlı uygunluk gösterdiği görüldü. Aynı zamanda remisyondaki hastaların semptom sürelerinin ve tanı sürelerinin (yıl) aktif hastalara göre anlamlı ölçüde kısa olduğu görüldü. Yine remisyondaki hastaların aktif hastalara göre CRP ve ESH değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Hastaların yaş ve hemoglobin düzeylerinde ise anlamlı farklılık olmadığı dörüldü. Aşağıdaki Tablo 14'te durum özetlendi.

**Tablo-14: Remisyon ve Aktif Hastalık Gruplarında Hastalık Aktivasyon Skorlarının ve Laboratuar Değerlerinin Karşılastırılması**

| | Remisyon (n=109) | | | Aktif (n=98) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ortalama** | **SS** | **Medyan** | **Ortalama** | **SS** | **Medyan** | **p** |
| **DAS-28** | 2,45 | 0,52 | 2,50 | 4,00 | 0,66 | 3,88 | **0.000*** |
| **Semptom Süresi (Yıl)** | 12,89 | 7,53 | 11,00 | 15,39 | 7,44 | 14,00 | **0.009*** |
| **Tanı Süresi (Yıl)** | 10,82 | 6,26 | 10,00 | 12,16 | 5,88 | 11,00 | 0.049* |
| **VAS** | 3,48 | 2,11 | 4,00 | 6,37 | 2,11 | 7,00 | **0.000*** |
| **Pt- VAS** | 3,19 | 1,99 | 3,00 | 6,29 | 5,32 | 5,00 | **0.000*** |
| **Ph-VAS** | 1,75 | 1,57 | 1,50 | 3,62 | 1,89 | 3,00 | **0.000*** |
| **RAID-total** | 2,71 | 1,92 | 2,62 | 5,13 | 2,18 | 5,08 | **0.000*** |
| **RAID 1** | 3,34 | 2,33 | 4,00 | 5,89 | 2,58 | 7,00 | 0.000* |
| **RAID 2** | 2,82 | 2,39 | 3,00 | 5,32 | 2,73 | 6,00 | 0.000* |
| **RAID 3** | 3,3 | 2,56 | 3,50 | 5,46 | 2,69 | 5,00 | 0.000* |
| **RAID 4** | 2,1 | 2,52 | 1,00 | 4,42 | 3,13 | 4,00 | 0.000* |
| **RAID 5** | 2,64 | 2,33 | 3,00 | 5,23 | 2,46 | 5,00 | 0.000* |
| **RAID 6** | 2,53 | 2,5 | 2,00 | 4,88 | 2,7 | 5,00 | 0.000* |
| **RAID 7** | 2,21 | 2,05 | 2,00 | 4,59 | 2,58 | 5,00 | 0.000* |
| **SF-36 PCS** | 41,97 | 9,56 | 41,55 | 35,08 | 34,14 | 30,90 | **0.000*** |
| **SF-36 MCS** | 47,98 | 8,19 | 49,00 | 49,63 | 49,74 | 45,70 | 0.013* |
| **HAQ** | 0,56 | 0,58 | 0,50 | 1,43 | 1,01 | 1,37 | **0.000*** |
| **Yaş (Yıl)** | 49,76 | 13,58 | 52,00 | 52,52 | 10,93 | 52,00 | 0.238* |
| **Hgb (g/dL)** | 12,82 | 1,5 | 13,00 | 12,78 | 1,11 | 13,00 | 0.496* |
| **CRP (mg/L)** | 4,43 | 5,1 | 3,20 | 10,34 | 18,67 | 3,30 | 0.034* |
| **ESH (mm/st)** | 21,24 | 14,94 | 19,00 | 38,91 | 20,99 | 38,0 | 0.000* |

*: Non- parametrik olarak Mann Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

Hastaların cinsiyete göre ayrılması ile yapılan incelemede, erkeklerde anlamlı olarak yüksek yaş ve hemoglobin değeri dışında diğer skorlarda anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. (Tablo 15)

**Tablo-15: Cinsiyete Göre Gruplar Arasındaki Farklar**

| | Kadin (n=156) | | | Erkek (n=51) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ortalama** | **SS** | **Medyan** | **Ortalama** | **SS** | **Medyan** | **p** |
| **Yaş (Yıl)** | 49,74 | 12,18 | 51,0 | 55,11 | 12,49 | 55,0 | 0.018* |
| **Hgb (g/dL)** | 12,54 | 1,3 | 13,0 | 13,61 | 1,06 | 13,50 | 0.000* |

Hastalar arasındaki eğitim iki grup halinde ilköğretim ve altı, lise ve üstü olarak ele alındığında eğitim seviyesi düşük olanlarda Pt-VAS değerlerinin (4,91 ± 4,67) eğitim seviyesi yüksek olanlara göre (3,88 ± 2,19) anlamlı ölçüde (p=0.047) yüksek bulunduğu görüldü. Diğer skorlar açısından anlamlı farklılığa rastlanmadı. (Tablo 16)

**Tablo-16: Hastaların Eğitim Durumuna Göre Farklılık Gösteren Skorları**

| **Egitim** | **Eğitimsiz/OkurYazar/İlköğretim (n=157)** | | | **Lise/Universite (n=50)** | | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ort** | **SS** | **Medyan** | **Ort** | **SS** | **Medyan** | |
| **Pt-VAS** | 4,91 | 4,67 | 5,0 | 3,88 | 2,19 | 4,0 | 0.047* |
| **RAID-total** | 3,94 | 2,36 | 4,08 | 3,59 | 2,41 | 3,40 | 0.431* |

*: Non- parametrik olarak Mann Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

Tüm hastalar arasındaki gelir düzeyi ikiye ayrılarak incelendiğinde iki grupta hastalık aktıvite skorları açısından anlamlı farklılığa rastlanmadı. (Tablo 17)

**Tablo-17: Hastaların Gelir Düzeylerine Göre Farklılık Gösteren Skorları ve Laboratuar Değerleri**

| **Gelir Duzeyi (TL)** | **=/<1000tl (n=127)** | | | **>1000tl (n=80)** | | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ort** | **SS** | **Medyan** | **Ort** | **Sd** | **Medyan** | |
| **RAID total** | 3,94 | 2,34 | 4,12 | 3,73 | 2,43 | 3,71 | 0.511* |

Tüm grupta sigara içenlere bakıldığında, sigara içenlerde HAQ değerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu (0,67 ± 0,56 vs 1,05 ± 0,97, p=0.027), Hgb değerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu (13,39 ± 1,1 vs 12,66 ± 1,34, p= 0.001), RF değerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu (217,9 ± 255,6 vs 123,7 ± 180,6, p= 0.027) ve işlevsel özürlülük sorgulayan RAID indeksinin 2. sorusunun anlamlı düşük (3,19 ± 2,6 vs 4,21 ± 2,87, p= 0.046) olduğu bulundu. (Tablo 18)

**Tablo-18: Hastaların Sigara İçme Durumlarına Göre Farklılık Gösteren Skorları ve Laboratuar Değerleri**

| | Sigara Yok (n=166) | | | Sigara Var (n=41) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Ortalama** | **SS** | **Medyan** | **Ortalama** | **SS** | **Medyan** | **p** |
| **RAID-total** | 3,98 | 2,38 | 4,09 | 3,38 | 2,29 | 3,50 | 0.180* |
| **RAID 2 (işlevsel özürlülük)** | 4,21 | 2,87 | 4,00 | 3,19 | 2,6 | 4,00 | 0.046* |
| **HAQ** | 1,05 | 0,97 | 1,00 | 0,67 | 0,56 | **0,63** | **0.027*** |
| **Hgb (g/dL)** | 12,66 | 1,34 | 13,0 | 13,39 | 1,1 | 13,00 | 0.001* |
| **RF (IU/ml)** | 123,73 | 180,59 | 43,00 | 217,97 | 255,6 | 49?,00 | 0.027* |

*: Non- parametrik olarak Mann Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

Sekonder Sjögren Sendromu (SS) olmayanlarda DAS-28 skoru (3,11 ± 0,99) olanlara göre (3,46 ± 0,87) anlamlı düşük bulundu (p= 0.017**).** Sekonder SS olmayanların (10,9 ± 6,03) olanlara göre (12,62 ± 5,5) tanı süreleri anlamlı olarak (p=0.040) daha kısa ve RAID total değerleri ve RAID içerisindeki 7 sorunun her birinin kendi istatistigi anlamlı düşük (RAID total: 3,58 ± 2,28 vs 4,98 ± 2,42 p= 0.001) , SF-36 MCS anlamlı daha yüksek (50,27 ± 39,04 vs 43,33 ± 10,59 p=0.03) olarak bulundu. Aşağıdaki tabloda sekonder SS olanlar ile olmayanlar arasındaki farklar ve anlamlılık değerleri görülmektedir. (Tablo 19)

**Tablo-19: Sekonder Sjögren Sendromu Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Hastalık Aktivasyon Skorlarının ve Laboratuar Değerlerinin Karşılaştırılması**

| | Sekonder SS yok (n=159) | | | Sekonder SS var (n=40) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ortalama | SS | Medyan | Ortalama | SS | Medyan | p |
| DAS-28 | 3,11 | 0,99 | 3,08 | 3,46 | 0,87 | **52,50** | **0.017*** |
| Semptom Süresi (yıl) | 13,53 | 7,61 | 12,0 | 15,35 | 7,12 | 13,0 | 0.117* |
| Tanı Süresi (yıl) | 10,93 | 6,03 | 10,0 | 12,62 | 5,5 | 11,0 | 0.040* |
| VAS | 4,69 | 2,6 | 5,00 | 5,45 | 2,46 | 5,00 | 0.106* |
| Pt-VAS | 4,57 | 4,66 | 5,00 | 4,92 | 2,39 | 5,00 | 0.125* |
| Ph-VAS | 2,49 | 1,94 | 3,00 | 3,22 | 2,01 | 3,00 | 0.056* |
| RAID-total | 3,58 | 2,28 | 3,78 | 4,98 | 2,42 | 5,29 | **0.001*** |
| RAID 1 | 4,37 | 2,78 | 4,00 | 5,3 | 2,51 | 5,00 | 0.052* |
| RAID 2 | 3,77 | 2,88 | 4,00 | 4,87 | 2,57 | 5,00 | 0.026* |
| RAID 3 | 4,05 | 2,84 | 4,00 | 5,55 | 2,62 | 5,10 | 0.002* |
| RAID 4 | 2,88 | 2,9 | 2,00 | 4,47 | 3,32 | 4,00 | 0.004* |
| RAID 5 | 3,54 | 2,67 | 4,00 | 5,07 | 2,74 | 5,00 | 0.002* |
| RAID 6 | 3,36 | 2,72 | 3,00 | 4,85 | 3,15 | 5,00 | 0.007* |
| RAID 7 | 2,99 | 2,47 | 3,00 | 4,7 | 2,71 | 5,00 | 0.000* |
| SF-36 PCS | 39,52 | 27,54 | 36,20 | 35,86 | 10,07 | 34,50 | 0.417* |
| SF-36 MCS | 50,27 | 39,04 | 47,50 | 43,33 | 10,59 | 41,15 | 0.030* |
| HAQ | 0,91 | 0,94 | 0,75 | 1,14 | 0,82 | 1,25 | 0.062* |
| Yaş (yıl) | 50,12 | 12,75 | 51,0 | 54,82 | 10,99 | 52,50 | 0.091* |
| Hgb (g/dL) | 12,76 | 1,43 | 13,0 | 12,96 | 0,87 | 13,0 | 0.42* |
| CRP (mg/L) | 7,29 | 13,43 | 3,30 | 7,39 | 15,83 | 3,30 | 0.742* |
| Sedimentasyon (mm/st) | 29 | 20,45 | 23,0 | 31,6 | 18,75 | 26,00 | 0.305* |
| RF (IU/ml) | 142,49 | 209,63 | 52,00 | 139,74 | 167,99 | 91,00 | 0.247* |
| Anti-CCP (IUml) | 122,58 | 281,29 | 23,00 | 99,69 | 136,88 | 39,00 | 0.358* |

*: Non- parametrik olarak Mann Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

Komorbid hastalık varlığıyla birlikte incelediğimizde en sık görülen eşlik eden hastalığın Tip-2 Diyabetes Mellitus (DM) olduğunu gördük. Diyabeti olmayan hastaların olanlara göre VAS, Pt-VAS, Ph-VAS, RAID-total ve RAID indeksinin ağrıyı sorgulayan ilk, işlevsel özürlülük sorgulayan ikinci ve uykuyu sorgulayan dördüncü sorularının diyabeti olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunduğunu gördük. Aynı zamanda diyabeti olan hastaların olmayanlara göre anlamlı ölçüde daha ileri yaşta olduklarını saptadık.

Hastaların geriye kalan HAQ ve SF-36 değerlerinde ve bakılan tüm diğer sayısal parametrelerinde anlamlı farklılık saptamadık. (Tablo 20)

**Tablo-20: Diyabetes Mellitusu Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Hastalık Aktivasyon Skorları ve Yaşlarının Karşılastırılması**

| | DM-yok (n=182) | | | DM-var (n=25) | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ortalama | SS | Medyan | Ortalama | SS | Medyan | |
| **DAS-28** | 3,13 | 0,94 | 3,10 | 3,59 | 1,13 | 3,49 | 0.059* |
| **VAS** | 4,67 | 2,43 | 5,00 | 6,16 | 3,09 | 6,50 | **0.020*** |
| **Pt-VAS** | 4,52 | 4,36 | 5,00 | 5,64 | 2,91 | 5,00 | 0.021* |
| **Ph-VAS** | 2,51 | 1,87 | 3,00 | 3,56 | 2,41 | 3,00 | **0.022*** |
| **RAID-total** | 3,73 | 2,28 | 3,00 | 4,8 | 2,8 | 5,43 | **0.024*** |
| **RAID 1** | 4,36 | 2,69 | 4,00 | 5,92 | 2,95 | 6,50 | 0.006* |
| **RAID 2** | 3,85 | 2,78 | 4,00 | 5,12 | 3,12 | 6,00 | 0.024* |
| **RAID 3** | 4,2 | 2,7 | 4,00 | 5,2 | 3,61 | 5,00 | 0.107* |
| **RAID 4** | 3,02 | 2,94 | 2,00 | 4,52 | 3,54 | 5,50 | 0.020* |
| **RAID 5** | 3,8 | 2,7 | 4,00 | 4,32 | 2,89 | 5,00 | 0.25* |
| **RAID 6** | 3,56 | 2,78 | 3,00 | 4,28 | 3,23 | 5,00 | 0.18* |
| **RAID 7** | 3,25 | 2,55 | 3,00 | 3,92 | 2,91 | 4,00 | 0.17* |
| **SF-PCS** | 39,39 | 25,94 | 36,20 | 33,74 | 10,94 | 33,45 | 0.17* |
| **SF-MCS** | 49,27 | 36,77 | 47,50 | 45,03 | 9,83 | 43,85 | 0.28* |
| **HAQ** | 0,95 | 0,93 | 0,75 | 1,13 | 0,83 | 1,00 | 0.230* |
| **Yaş (yıl)** | 50,4 | 12,49 | 51,00 | 55,92 | 11,19 | 56,00 | 0.015* |

*: Non- parametrik olarak Mann Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

Hastaların tedavi modaliteleri 5 ana grupta özetlendi; ilk grupta hastalık seyrini değiştirici tedavi olmaksızın Steroid Olmayan Anti Enflamatuar İlaçlar (*Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs -NSAIDs*) ve steroid kullanımı alındı. Sonrasında primer tedavi olarak sınıfladığımız hidroksiklorokin ve sülfosalazin kullanımı, sekonder tedavi olarak grupladığımız metotreksat ve leflunomid kullanımı ve son olarak ise biyolojik tedavi alanlar

yer aldı. Kombinasyon olarak sekonder tedavi alan hastalar beraberinde primer tedavi de alıyor olsalar bile sekonder tedavi grubu içinde yer aldılar. Aşağıdaki Tablo 21'de hastaların tedavi modalitelerine genel bir bakış yer almaktadır.

**Tablo-21: Hastaların Tedavi Modalitelerinin Dağılımı**

| Tedavi Modalitesi | n | % |
|---|---|---|
| **Steroid/ NSAIDs** | 7 | 3,4 |
| **Primer Tedavi (HCQ, SAZ)** | 13 | 6,3 |
| **Sekonder Tedavi (MTX, Lef.)** | 66 | 31,9 |
| **-Toplam Non-Biyolojik Tedavi** | 86 | 41,5 |
| **Primer Tedavi + Biyolojik Ajan** | 9 | 4,3 |
| **Sekonder Tedavi+ Biyolojik Ajan** | 97 | 46,9 |
| **Tekli Biyolojik Ajan** | 15 | 7,2 |
| **-Toplam Biyolojik Tedavi** | 121 | 58,5 |
| **Toplam** | **207** | **100,0** |

Biyolojik tedavi alan ve almayan hastalara bakıldığında, DAS-28, VAS, Pt-VAS, Ph-VAS, RAID, SF-36 MCS ve HAQ değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmazken, SF-36 PCS biyolojik almayan grupta daha yüksek bulundu (p=0.020). Diğer sayısal parametrelerde anlamlı farklılığa rastlanmadı. (Tablo 22)

**Tablo-22: Biyolojik Tedavi Alan ve Almayan Hasta Gruplarının Hastalık Aktivasyon Skorlarının ve Laboratuar Değerlerinin Karşılaştırılması**

| | Biyolojik yok (n=86) | | | Biyolojik var (n=121) | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ortalama | SS | Medyan | Ortalama | SS | Medyan | |
| **DAS- 28** | 3,07 | 0,96 | 3,10 | 3,27 | 0,98 | 3,20 | 0.131* |
| **Semptom Süresi (yıl)** | 13,22 | 7,73 | 11,50 | 14,69 | 7,43 | 14,0 | 0.107* |
| **Tanı Süresi (yıl)** | 10,59 | 6,23 | 9,50 | 12,07 | 5,97 | 10,00 | 0.08* |
| **VAS** | 4,61 | 2,78 | 5,00 | 5,02 | 2,38 | 5,00 | 0.274* |
| **Pt-VAS** | 4,13 | 2,43 | 5,00 | 5,03 | 5,11 | 5,00 | 0.145* |
| **PhVAS** | 2,59 | 2,03 | 3,00 | 2,66 | 1,92 | 3,00 | 0.822* |
| **RAID-total** | 3,58 | 2,49 | 3,43 | 4,06 | 2,27 | 4,10 | 0.152* |
| **SF-PCS** | 39,29 | 11,3 | 38,85 | 38,3 | 30,88 | 33,60 | 0.020* |
| **SF-MCS** | 45,56 | 9,36 | 48,05 | 51,03 | 44,58 | 46,70 | 0.330* |
| **HAQ** | 0,83 | 0,8 | 0,50 | 1,07 | 0,99 | 1,00 | 0.060* |
| **Yaş (yıl)** | 50,66 | 14,5 | 51,00 | 51,35 | 10,8 | 52,00 | 0.46* |
| **Hgb (g/dL)** | 12,63 | 1,39 | 13,00 | 12,92 | 1,27 | 13,00 | 0.62* |
| **CRP (mg/L)** | 8,22 | 15,76 | 3,30 | 6,57 | 12,08 | 3,20 | 0.363* |
| **Sedimentasyon (mm/st)** | 30,89 | 21,14 | 24,00 | 28,66 | 19,29 | 24,00 | 0.511* |
| **RF (IU/ml)** | 159,92 | 221,61 | 64,00 | 129,22 | 182,86 | 50,00 | 0.613* |
| **Anti-CCP (IU/ml)** | 141,61 | 347,54 | 37,00 | 95,63 | 148,74 | 23,0 | 0.343* |

*: Non- parametrik olarak Mann Whitney-U testi ile hesaplanmıştır.

RAID Skorunun diğer skorlar ile korelasyonuna baktığımızda, DAS-28, Pt-VAS, Ph-VAS, HAQ ve RAID'in alt soruları ile korele, SF-36 PCS ile negatif korele olduğu görüldü. SF-36 MCS, ESH ve CRP ile korelasyon izlenmedi. Aşağıdaki Tablo 23, 24 ve 25'te detayları görülmektedir.

**Tablo-23: RAID Skorunun Diğer Skorlar İle Korelasyonu**

| | | DAS-28 | Ph- VAS | Pt-VAS | VAS | HAQ | SF-36 PCS |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **RAID** | **r** | 0,598 | 0,547 | 0,395 | 0,739 | 0,532 | -0,307 |
| | **p** | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

**Tablo-24: RAID Skorunun RAID Alt Soruları İle Korelasyonu**

| | | RAID 1 (Ağrı) | RAID 2 (İşlevsel özürlülük) | RAID 3 (Yorgunluk) | RAID 4 (Uyku) | RAID 5 (Fiziksel iyilik) | RAID 6 (Duygusal iyilik) | RAID7 (Başa çıkabilme) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **RAID** | **r** | 0,858 | 0,869 | 0,848 | 0,787 | 0,868 | 0,816 | 0,878 |
| | **p** | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

**Tablo-25: RAID Skorunun Korele Olmadığı Skorlar**

| | | SF-MCS | CRP | ESH |
|---|---|---|---|---|
| **RAID** | **r** | -0,109 | 0,168 | 0,126 |
| | **p** | 0.118 | 0.160 | 0.730 |

**Tablo 26: RAID Puanının Artışı İle İlişkili Değişkenlerin Lojistik Regresyon İle Analizi**

| | B | S.E. | p | Odds ratio |
|---|---|---|---|---|
| Pt-VAS | 0,400 | 0,118 | **0.001** | 1,491 |
| VAS | 0,358 | 0,163 | **0.028** | 1,431 |
| SF-36 PCS | -0,060 | 0,017 | **0.001** | 0,941 |
| Sekonder Sjögren Sendromu | 0,840 | 0,491 | 0.087 | 2,316 |
| Sabit | -1,590 | 0,910 | 0,081 | 0,204 |

**Metod**

RAID puanının artışı (medyan ≥ 4: 1) ile ilişkili değişkenlerin tanımlanması için yapılan Lojistik regresyon analizinde; DAS28 (≥3.2; 1), Pt ve Ph VAS, VAS değerleri, HAQ, SF-36 PCS, Diyabetes Mellitus ve sekonder Sjögren Sendromu varlığı analize dahil edildi.

**Sonuç**

Logistik regresyon analizinde, RAID puanının artışı için Pt VAS (OR:1,491) ve VAS (1,431) puanlarındaki artış ile SF-36 PCS (OR:0,941) puanındaki azalmanın risk faktörleri olduğu belirlenmiştir.

# 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Romatoloji Polikliniği'nde takip edilen 207 RA tanılı hastanın, kontrol günlerinde kendilerine eş zamanlı olarak yapılmış kan tetkikleri ve anketler ile hesaplanmış DAS-28, Ph VAS, Pt VAS, VAS, HAQ, RAID, SF-36 skorlarının, sosyo-demografik özelliklere ve tedavilere göre karşılaştırılması, bu skorların kendi içlerindeki korelasyonları ve bunlar içerisindeki RAID skorunun geçerliliği değerlendirilmiştir. Böylece diğer skorlarda sorgulanmayan yorgunluk, genel iyilik hali ve uyku paterni gibi kavramları da içeren, hastalığın hem aktivitesini hem hasarını kolay ve kapsamlı şekilde gösteren RAID skorunun pratik anlamda kullanım geçerliliğini göstermek amaçlandı.

Güncel olarak hastalık aktivasyonunu gösteren belirteçler içerisinde DAS-28 hastanın laboratuar olarak ESH veya CRP değerlerini, aktif eklem bulgularını ve hastalığın hasta açısından aktivasyon derecesini içermekte; HAQ skoru hastaların daha çok fiziksel işlevini ve bu işlevlerde yardıma muhtaç olup olmadıklarını, günlük işlerdeki alet kullanımlarını sorgulamakta; Ph VAS hastanın genel anlamda tek bir cevabı ile hastalık aktivasyonunu belirtmekte; VAS hastalığa bağlı yalnızca ağrı durumunu sorgulamakta; SF-36 diğer testlerden daha geniş kapsamlı olmakla beraber yapılışı açısından hızlı poliklinik şartlarına uygun olamayacak kadar çok soru içermekte (genel sağlık sorgulaması 2 soru ile, ağrı ve genel hayata sosyal, duygusal, fiziksel yönden etkileri 20 soru ile, genel sağlık değerlendirmesi 4 soru ile ve duygu değerlendirmesi 10 soru ile) ve bununla birlikte RAID'de bulunan yorgunluk, uyku ve başa çıkabilme gibi parametreleri de sorgulamamaktadır. Bizim bu çalışmamızda geçerliliğini göstermek istediğimiz 7 sorudan oluşan RAID ise bu anketlerin tümünde yer alan başlıkları birer soru ile pratik anlamda sorgularken (ağrı, işlevsel özürlülük, fiziksel iyilik, duygusal iyilik) diğer anketlerde bulunmayan yorgunluk, uyku ve başa çıkabilme parametrelerini de birer soru ile pratik anlamda sorgulayıp kapsamlı bir değerlendirmeye kısa surede ulaşmakta ve kullanım kolaylığı ile hızlı poliklinik şartlarında da uygulanabilir görülmektedir. Diğer skorlama sistemleri yerine tek başına veya diğer skorlamaları desteklemek amacı ile klinik çalışmalarda kullanımı açısından yeterliliğini sorgulamak ve geçerliliğini gösterebilmek amacı ile çalışmamızı planladık.

Çalışmamızda kullandığımız aktivasyon ve ağrı durumunu belirten ölçeklerden DAS-28, VAS, Ph-VAS, Pt-VAS, HAQ, SF-36 Fiziksel komponenti ile korele olduğunu gördüğümüz RAID'in yalnızca SF-36'nın mental komponentini belirten SF-36 MCS ile korele olmadığını gördük.

Daha önce Hollandalı 23 hasta üzerinde RAID'in geçerliliğini göstermek için yapılan bir çalışmada VAS ile RAID'in korelasyon katsayısı r=0.76 olarak bulunmuş [39], bizim çalışmamızda da benzer olarak korelasyon katsayısı r=0.739 olarak bulundu. Aynı çalışmada kullanılan RAID indeksinin dili RAID'i geliştirenler tarafından çevrilmiş olup bizim çalışmamızda kullanılan çeviri de orjinal kaynağından alındığı şekli ile kullanılmıştır.
RAID'in tamamlanması ve validasyonu ile ilgili 2011'de 12 ayrı Avrupa ülkesinin katıldığı 570 hasta ile yapılmış bir çalışmada RAID in VAS ile korelasyon katsayısı r= 0.76 bulunmus, DAS-28 ile r=0.69, SF-36 PCS ile r= -0.59 ve SF-36 MCS ile r= -0.55 olarak gözlenmiştir. P değeri hepsinde $p<0.0001$ şeklindedir [6]. Bizim çalışmamızda ise DAS-28 ile korelasyon r= 0.598, SF-36 PCS ile r= -0.307 ve SF-36 MCS ile r= -0,109 olarak bulundu. SF-36 MCS ile karşılastırmada anlamlılık p=0.12 olmakla beraber diğer skorlarda $p<0.0001$ olarak gözlendi. Böylece SF-36 MCS skoru dışında diğer skorlar ile korelasyon calışmamızda gösterilmiş oldu.

Bizim çalışmamızda bakmış olduğumuz HAQ, SF-36, VAS, Pt-VAS ve Ph-VAS ile DAS-28 ölçeklerinin tamamının RA hastalarında RAID indeksi ile karşılaştırmasına bakan bir çalışmaya ise literaturde rastlamadik.

Çalışmaya aldığımız hastaların cinsiyet, eğitim, gelir düzeyi, sigara kullanımındaki farklılıkların karşılaştırmalara etkisi olabileceğini düşünerek demografik farklılıkları değerlendirdik.

Cinsiyete göre baktığımızda erkek grubunun Hgb düzeyinin ve yaşlarının kadın grubuna oranla daha yüksek bulunduğunu gördük. Bu farklılık daha önce başka çalışmalarda da gösterilmiş olan bir sonuçtu. Örneğin 2014 yılına ait bir çalışmada kadınların Hgb düzeylerinin erkeklere göre %12 oranında daha düşük olduğu gösterilmiştir [40]. Bizim çalışmamızda bu oran %8 olarak bulundu. Yine yaş ile ilgili yapılmış 1206 Asya kökenli hastayı içeren bir kohort çalışmasında, RA başlangıç yaşı olarak 60 yaşının üstünde ve altındaki hastalara bakıldığında, 60 yaşının üstünde RA başlangıcı olan grupta erkeklerin (%23.0) kadınlara (%14.7) göre olan oran farkı anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$)[41]. Bizim çalışmamızda ise takip edilen hastaların yaşları kesitsel olarak değerlendirildi. Erkeklerin ($55.11 \pm 12.49$) kadınlara ($49.74 \pm 12.18$) göre anlamlı oranda daha yüksek yaş ortalamasına sahip olduğu görülürken ($p=0.007$), RA başlangıç yaşı olarak bakıldığında 60 yaşından sonra

RA başlangıcı olan toplam 9 hastanın 6'sının kadın (%66.6) olması istatistiksel olarak kadın çoğunluğunu gösterse de kişi sayısının azlığı göz önüne alındığında anlamlı farklı değildir.

Eğitime göre ayırdığımız iki grubun eğitim düzeyi daha düşük olan grubunda, Pt-VAS değeri eğitim düzeyi yüksek olan gruba göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Diğer VAS, Ph-VAS, HAQ, RAID, SF-36 skorlarında ise eğitim düzeyi ile ilişkili anlamlı bir farklılık gözlenmedi. İsveçli 3021 hasta üzerinde 2015 yılında yapılmış bir çalışmada, eğitim düzeyi düşüklüğünün VAS ve HAQ değerlerinde anlamlı farklılığa yol açtığı gösterilmiş, eğitim düzeyi yüksek olanlarda VAS (49 (28-67) ) düşük olanlara göre (53 (33-71), $p < 0.0001$) ve HAQ (0.88 (0.50-1.38) vs. 1.00 (0.63-1.50), $p = 0.001$) anlamlı ölçüde düşük bulunurken DAS-28 düzeyinde ise anlamlı farklılık görülmemiştir[42]. Bununla beraber 2016'da yayınlanan çok uluslu COMORA çalışmasında 3920 hastaya bakılmış ve düşük eğitim düzeyinin yüksek DAS-28 ile ilişkili olduğu görülmüştür. (DAS-28 düzeyinde 0.35 yükselme). Aynı çalışmada daha düşük sosyo-ekonomik düzeydeki ülkede yaşamanın da yine hastalık aktivitesini yükselttiği (DAS-28 düzeyinde 0.98 yükselme) saptanmıştır [43].

Gelir düzeyine göre ayırdığımız iki grupta hastalık aktivite skorlarında anlamlı farklılık gözlemedik. Bizim çalışmamızdan farklı olarak 2015'te 1209 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sosyo-ekonomik durumun düşük olmasının DMARD tedavisini anlamlı ölçüde geciktirdiği ve bu gecikmeyle paralel olarak DAS-28 ve HAQ değerlerinde anlamlı yükseklik saptandığı belirtilmistir[44]. Literaturde bu konularla ilgili henüz RAID'in dahil edildiği bir çalışma yer almamaktadır.

Hastaları sigara içen ve içmeyen olarak iki gruba ayırdığımızda, sigara içen grupta işlevsel özürlülük sorgulayan RAID 2. sorusunun ve HAQ skorunun anlamlı derecede daha düşük olduğunu, Hgb ve RF düzeylerinin ise anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptadık. İsveç`te 1992-2005 yılları arasında 2800 hasta ile yapılmış bir çalışmada, hastaların sigara halen içiyor ya da sigarayi bırakmış/ hiç sigara içmemiş olmaları, hastaların hastalık aktivasyonunu bildiren HAQ, DAS28, VAS, Ph-VAS, CRP, ESR, değerlerinde anlamlı değişiklik yaratmamıştır [45]. 2010 yılında yayınlanmış 7307 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada ise sigara içmeyenlerin RF pozitiflik oranlarının daha yüksek olduğu (OR 1.32, $p<0.001$) ancak DAS-28 ve HAQ gibi klinik durum gösteren belirteçlerde bir farklılık olmadığı gösterilmiştir [46]. Yine 2000 yılında yayınlanmış 63 hasta ile yapılan bir çalışmada sigara içme ile daha yüksek RF düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Aynı çalışmanın, hastalar >20 paket/yıl sigara içenler, <20 paket/yıl sigara içenler ve sigara içmeyenler olarak 3 gruba ayrılmış şekliyle yapılan analizinde, 20 paket/yıldan çok sigara

içmiş olanlarda HAQ değeri, sigara içmemiş gruba gore anlamlı (p=0.002) oranda yüksek bulunmuştur [47].

Hastalarımızın seropozitif olan ve olmayan şeklinde 2 grup arasındaki karşılaştırmasında, laboratuar parametreleri ve hastalık aktivasyon ölçekleri bakımından anlamlı farklılığa rastlamadık. Literaturde bilindiği üzere seropozitif hastaların hastalık aktivitelerinin ve hastalık hasarlarının daha yüksek olacağı beklenmekte idi [48], ancak çalışma yaptigimiz grubun genel olarak remisyonda olmasından dolayı böyle bir farklılık gözlememiş olabiliriz. Benzeri şekilde daha önce 2014 yılında Tunus`ta 112 RA hastası ile yapılmış bir çalışmada, anti-CCP titresi ile RF pozitifliği korele olarak bulunurken, bakılan DAS-28 düzeyi ile RF ve anti-CCP arasında ilişki gösterilememiş olup, DAS-28 yalnızca HAQ ile korele bulunmuştur [49].

Hastaların eklem dışı tutulumları arasında en büyük grup olan sekonder Sjögren Sendromu (SS) hastalarının incelemesinde, sekonder SS olan hastaların DAS-28, RAID total ve tüm alt soru skorlarının anlamlı oranda daha yüksek, SF-36 MCS'nin anlamlı oranda daha düşük, tanı süresinin anlamlı oranda daha uzun olduğunu saptadık. Bu noktada en anlamlı p değerinin RAID'de (RAID p=0.001, DAS-28 p=0.045, SF-36 MCS p= 0.030), tüm alt soruları ile beraber olduğunu gördük. Literaturde daha önce sekonder SS hastalarına yönelik RAID ile yapılmış bir çalışma olmamasına karşın, RAID'in bu grubu ayırmada diğer skorlara göre daha hassas olabileceğini düşündük.

Literatürde 2012'de yayınlanmış 307 RA tanılı hasta ile yapılmış bir çalışmada, hastaların 86'sı (%28) sikka semptomlarının en az birine pozitif cevap vermiş olanlar ve 11'i (%3.6) hem pozitif Schirmer testine hem de stimule edilmemiş tükrük toplama testinde pozitif sonuca sahip hastalardan oluşmuş, bu hastaların sekonder SS olup olmamalarının, yaş, hastalık süresi, DAS-28 skoru ve anti-CCP pozitifliği açısından anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür [50]. Yine 2011'de yayınlanmis bir çalışmada alınan 87 RA tanılı hastanın 20 (%24.3)'sinde Amerika-Avrupa SS kriterlerinin karşılandığı görülmüş, SS olan hastalar ile olmayanların karşılaştırılmasında DAS-28 (p=0.31) ve RA süresi (p=0.95) açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır [51]. Bunlardan farklı olarak, 1999'da yayınlanmış 636 RA tanılı hasta içeren geniş ve detaylı bir çalışmada, hastalar sikka sendromu olmayanlar (semptomsuz, n=248), orta sikka sendromu olan grup (göz ve ağız semptomlarından biri pozitif olanlar, n=172) ve ileri sikka sendromu olan grup (göz ve ağız semptomlarından ikisi de pozitif olanlar, n=60) olarak üç gruba ayrılmıştır. Burada sikka sendromu olmayan hastalar ile sırasıyla orta sikka sendromu olan ve ileri sikka sendromu olan hastaların karşılaştırılmasında, hastaların yaşı ($p<0.001$, $p<0.01$), hastalık süresi (p=0.01, p=0.01), VAS

(p<0.001, p<0.001), DAS (p<0.001, p<0.001), HAQ (p<0.001, p<0.001), VAS'in ağri (p<0.001, p<0.001) ve yorgunluk (p<0.001, p<0.001) değerlerinde, orta sikka sendromu gruptan ileri sikka sendromu gruba doğru anlamlı oranda artış olduğu görülmüştür. Yine aynı gruplarda yapılan karşılaştırmada, hastaların kadın yüzdesi (p=0.11, p=0.16), Ph-VAS değeri (p=0.06, p=0.06), RF pozitifliği (p=0.89, p=0.86), ESR (p=0.96, p=0.76), CRP (p=0.07, p=0.50) değerleri ve deforme eklem sayısında (p=0.91, p=0.64) anlamlı değişiklik olmadiği kaydedilmiştir. [52] Bu çalışmadaki bulgular bizim çalışmamız ile paralellik göstermektedir.

Hastaların ek hastalıklarının incelemesinde en büyük kısmı alan DM tanılı hastalarda, ek hastalığı olmayanlara göre yaş, DAS-28, RAID, VAS, Ph-VAS ve Pt-VAS değerlerini anlamlı oranda daha yüksek bulurken, SF-36 ve HAQ skorları ile tanı süresinde anlamlı bir farklılığa rastlamadık. Daha önce Hint asıllı Amerikalı 60 kadın hasta ile yapılmış bir çalışmada hastalar sağlıklı grup, sadece DM olanlar, sadece RA olanlar ve DM+RA olanlar şeklinde dört gruba ayrılıp incelendiğinde, DM+RA olan grupta diğer gruplara göre yaşın anlamlı düzeyde ileri olduğu (p<0.05), tanı süresinde anlamlı fark olmadığı, ağrının 1-5 (bir-beş) arası skorlama şeklinde kaydedilmiş haliyle ağrı düzeyinin (p<0.001), fonksiyonel kaybın (p=<0.0001) ve HAQ skorunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu (p<0.0001), hayat kalitesi değerlendirmesinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu (p<0.0001) saptanmıştır [53]. Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızda kullandığımız DAS-28, VAS, RAID ölçeklerine yer verilmemiştir. RA ve DM birlikteliğindeki hastalar icin yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu durumda gerek sekonder SS olan hastalarda, gerek ek olarak DM tanısı olan hastalarda DAS-28 ile birlikte anlamlı farklılığa HAQ, SF-36 ve VAS skorları ile değil, RAID ile ulaşılmış olduğu bizim bu çalışmamızda ilk kez gösterilmiştir.

Hastaların kesitsel olarak baktığımız biyolojik tedavi alıp almamalarına göre yapılan grup ayrımında, biyolojik tedavi alan grupta tanı süresinin daha uzun ve SF-36 PCS'nin anlamlı daha yüksek olması dışında diğer parametrelerde anlamlı farklılığa rastlanmadı. Tedavi açısından bakıldığında, grubun hastalık aktivasyon parametrelerinin homojen dağılımda olduğu görüldü.

RAID indeksinin diğer skorlar ile korelasyonuna baktığımızda RAID'in tüm alt soruları, DAS-28, Pt-VAS, Ph-VAS, VAS, HAQ ve SF-36 PCS ile korele, SF-36 MCS, ESH ve CRP ile korele olmadığı görüldü. RAID skoru yeni kullanıma geçen bir skor olması sebebiyle literaturde bu konuda yapılmış benzer çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda RAID skorunun hem kapsamlı, hem pratik olması ve günümüze kadar yaygın olarak kullanılmış diğer aktivasyon ölçekleri ile uyumlu olması,

RAID’in güvenli ve geçerli bir yeni indeks olduğunu göstermektedir. Bu konu ile ilgili daha ileri düzeyde ve daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması, RA çalışmalarında kısa sürede verisi toplanabilen ve klinik kullanıma uygun RAID indeksinin yeri konusunda daha kapsamlı bilgi sağlayabilecektir.

# KAYNAKLAR


1. Sapir-Koren, R. and G. Livshits, *Rheumatoid arthritis onset in postmenopausal women: Does the ACPA seropositive subset result from genetic effects, estrogen deficiency, skewed profile of CD4 T-cells, and their interactions?* Mol Cell Endocrinol, 2016.
2. Gullick, N.J. and D.L. Scott, *Rheumatoid arthritis: clinical utility of the RAID (RA impact of disease) score.* Nat Rev Rheumatol, 2011. **7**(9): p. 499-500.
3. Her, M. and A. Kavanaugh, *Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis.* Curr Opin Rheumatol, 2012. **24**(3): p. 327-34.
4. Dougados, M., et al., *Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID).* Arthritis Research & Therapy, 2012. **14**(3): p. 1-14.
5. Heiberg, T., et al., *Performance of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score in relation to other patient-reported outcomes in a register of patients with rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 1080-2.
6. Gossec, L., et al., *Finalisation and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(6): p. 935-42.
7. Appelboom T, H.P.H.M., Silman AJ,Smolen JS, Weinblatt ME, and E. Weisman MH (Ed). . Mosby, s., *Rheumatology* Rheumatology (Oxford), 2003: p. 753-6.
8. van Boekel, M.A., et al., *Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value.* Arthritis Res, 2002. **4**(2): p. 87-93.
9. Spector, T.D., *Rheumatoid arthritis.* Rheum Dis Clin North Am, 1990. **16**(3): p. 513-37.
10. Peschken, C.A. and J.M. Esdaile, *Rheumatic diseases in North America's indigenous peoples.* Semin Arthritis Rheum, 1999. **28**(6): p. 368-91.
11. Crowson, C.S., et al., *The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases.* Arthritis Rheum, 2011. **63**(3): p. 633-9.
12. Hemminki, K., et al., *Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions.* Arthritis Rheum, 2009. **60**(3): p. 661-8.
13. Pedersen, M., et al., *Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides.* Arthritis Res Ther, 2006. **8**(4): p. R133.
14. Symmons, D.P., *Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16**(5): p. 707-22.
15. Okada, Y., et al., *Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.* Nature, 2014. **506**(7488): p. 376-81.
16. Snir, O., et al., *Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(1): p. 44-52.
17. Matsumoto, I., et al., *Arthritis provoked by linked T and B cell recognition of a glycolytic enzyme.* Science, 1999. **286**(5445): p. 1732-5.
18. van Gaalen, F.A., et al., *Association of autoantibodies to glucose-6-phosphate isomerase with extraarticular complications in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(2): p. 395-9.

19. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
20. Mellbye, O.J., et al., *Immunopathology of subcutaneous rheumatoid nodules.* Ann Rheum Dis, 1991. **50**(12): p. 909-12.
21. Khurana, R. and S.M. Berney, *Clinical aspects of rheumatoid arthritis.* Pathophysiology, 2005. **12**(3): p. 153-65.
22. Singh, J.A., et al., *2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2016. **68**(1): p. 1-25.
23. Orbai, A.M. and C.O. Bingham, 3rd, *Patient reported outcomes in rheumatoid arthritis clinical trials.* Curr Rheumatol Rep, 2015. **17**(4): p. 28.
24. Boers, M., et al., *Developing core outcome measurement sets for clinical trials: OMERACT filter 2.0.* J Clin Epidemiol, 2014. **67**(7): p. 745-53.
25. Frank, L., E. Basch, and J.V. Selby, *The PCORI perspective on patient-centered outcomes research.* Jama, 2014. **312**(15): p. 1513-4.
26. Felson, D.T., et al., *The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials.* Arthritis Rheum, 1993. **36**(6): p. 729-40.
27. Pincus, T., et al., *Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire.* Arthritis Rheum, 1983. **26**(11): p. 1346-53.
28. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Med Care, 1992. **30**(6): p. 473-83.
29. Mohammed, R.H., et al., *Predictors of European League Against Rheumatism (EULAR) good response, DAS-28 remission and sustained responses to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis: a prospective study in refractory disease.* Springerplus, 2015. **4**: p. 207.
30. Gift, A.G., *Visual analogue scales: measurement of subjective phenomena.* Nurs Res, 1989. **38**(5): p. 286-8.
31. Gossec, L., et al., *Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(11): p. 1680-5.
32. Dougados, M., et al., *Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID).* Arthritis Res Ther, 2012. **14**(3): p. R129.
33. Pincus, T., *The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis.* Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(5 Suppl 39): p. S109-13.
34. Smolen, J.S., et al., *Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(4): p. 631-7.
35. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.* Ann Rheum Dis, 2010. **69**(9): p. 1580-8.
36. Sengul, I., et al., *Comparison of the DAS28-CRP and DAS28-ESR in patients with rheumatoid arthritis.* Int J Rheum Dis, 2015. **18**(6): p. 640-5.
37. Revicki, D., et al., *Reliability and Validity of the Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis.* Value Health, 2015. **18**(8): p. 1008-15.

38. Ward, M.M., L.C. Guthrie, and M.I. Alba, *Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2014. **66**(12): p. 1783-9.
39. Ter Wee, M.M., et al., *Content validity of the Dutch Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: results of focus group discussions in established rheumatoid arthritis patients and comparison with the International Classification of Functioning, Disability and Health core set for rheumatoid arthritis.* Arthritis Res Ther, 2016. **18**: p. 22.
40. Murphy, W.G., *The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences.* Blood Rev, 2014. **28**(2): p. 41-7.
41. Tan, T.C., et al., *Comparison of elderly- and young-onset rheumatoid arthritis in an Asian cohort.* Int J Rheum Dis, 2016.
42. Jiang, X., et al., *Higher education is associated with a better rheumatoid arthritis outcome concerning for pain and function but not disease activity: results from the EIRA cohort and Swedish rheumatology register.* Arthritis Res Ther, 2015. **17**: p. 317.
43. Putrik, P., et al., *Lower education and living in countries with lower wealth are associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: results from the multinational COMORA study.* Ann Rheum Dis, 2016. **75**(3): p. 540-6.
44. Molina, E., et al., *Association of socioeconomic status with treatment delays, disease activity, joint damage, and disability in rheumatoid arthritis.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2015. **67**(7): p. 940-6.
45. Soderlin, M.K., et al., *Smoking at onset of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on disease activity and functional status: experiences from BARFOT, a long-term observational study on early RA.* Scand J Rheumatol, 2011. **40**(4): p. 249-55.
46. Naranjo, A., et al., *Smokers and non smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database.* Clin Exp Rheumatol, 2010. **28**(6): p. 820-7.
47. Masdottir, B., et al., *Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis.* Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(11): p. 1202-5.
48. Matuszewska, A., M. Madej, and P. Wiland, *[Immunological markers of rheumatoid arthritis]*. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2016. **70**: p. 251-7.
49. Hamad, M.B., et al., *Anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in south Tunisian patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity and severity.* J Clin Lab Anal, 2014. **28**(1): p. 21-6.
50. Haga, H.J., et al., *A study of the prevalence of sicca symptoms and secondary Sjogren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis, and its association to disease activity and treatment profile.* Int J Rheum Dis, 2012. **15**(3): p. 284-8.
51. Antero, D.C., et al., *Secondary Sjogren's syndrome and disease activity of rheumatoid arthritis.* Rev Assoc Med Bras, 2011. **57**(3): p. 319-22.
52. Uhlig, T., et al., *Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis.* Ann Rheum Dis, 1999. **58**(7): p. 415-22.
53. Poole, J.L., et al., *Quality of life in American Indian women with arthritis or diabetes.* Am J Occup Ther, 2010. **64**(3): p. 496-505.