

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KARDİYAK REHABİLİTASYON

Dr. HÜLYA PEYNİRCİ CERŞİT

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2015



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KARDİYAK REHABİLİTASYON

Dr. HÜLYA PEYNİRCİ CERŞİT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İLKER YAĞCI

İSTANBUL 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR..... i

TÜRKÇE ÖZET..... ii

İNGİLİZCE ÖZET..... iv

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ..... vi

TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ..... viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ..... 1

2. GENEL BİLGİLER..... 1

2. 1 ROMATOİD ARTRİT TANIM..... 1

2. 2. TARİHÇE..... 2

2. 3. EPİDEMİYOLOJİ..... 3

2. 4. ETİYOPATOGENEZ..... 3

2. 4. 1. Genetik faktörler..... 4

2. 4. 2. Çevresel faktörler..... 5

2. 4. 3. Sinovyumda inflamatuar olaylar..... 6

2. 4. 4. Kemik ve kıkırdak hasarı 7

2. 4. 5. Doğal ve adaptif immünitenin rolü..... 8

2. 4. 6. Sinyal ileti yolakları 9

2. 5. KLİNİK BULGULAR..... 9

2. 5. 1. Klasik Romatoid Artrit 10

2. 5. 2. Klasik eklem bulguları 10

2. 5. 3. Palindromik Romatizma..... 12

2. 5. 4. Monoartrit 12

2. 5. 5. Geç başlangıçlı RA..... 12

2. 5. 6. Erken Romatoid Artrit 12

2. 6 ROMATOİD ARTRİTTE LABORATUAR..... 13

2. 6. 1. Romatoid Faktör 13

2. 6. 2 Anti Sitrüline Peptid Antikorları 14

2. 6. 3. Anti SA ve Anti- MCV Antikorları..... 14

2. 6. 4. Akut Faz Reaktanları..... 14

2. 7. ROMATOİD ARTRİTTE RADYOLOJİ 15

2. 8. ROMATOİD ARTRİTTE KLİNİK GİDİŞ VE PROGNOZ..... 16

2.9. EKSTRAARTİKÜLER TUTULUM 17

2. 10. ROMATOİD ARTRİTTE KALP TUTULUMU..... 20
2. 11. RA ve ATEROSKLEROZ 21
2. 12. KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORU HESAPLAMASI..... 23
2. 12. 1 SCORE risk analizi 25
2. 13. TANI..... 26
2. 14. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 28
2. 15. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME 29
2. 16. REMİSYON KRİTERLERİ..... 31
2. 17. TEDAVİ..... 32
2. 17. 1. Nonfarmakolojik tedavi..... 32
2. 17. 2. Farmakolojik tedavi..... 33
3. GEREÇ ve YÖNTEM..... 36
3. 1. Çalışmada Kullanılan Değerlendirme Parametreleri..... 38
3.2. Uygulanan rehabilitasyon yaklaşımları 42
3. 3. İstatistiksel analiz..... 43
4. BULGULAR..... 44
4. 1. Demografik veriler ve hastaların gruplara göre dağılımı..... 44
4. 2. Tedavi Takip Parametreleri..... 48
5. TARTIŞMA 60
6. SONUÇ..... 70
7. KAYNAKLAR..... 72
8. EKLER..... 80
8.1 Etik Kurul Onay Formu..... 80
8.2 Takip Formu 81

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin boyunca ihtiyaç duyduğum her konuda bana destek olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım; tezimin hazırlanma sürecinde de yardım ve emeğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. İlker YAĞCI'ya,

Eğitim sürecim içerisinde bilgi ve deneyimleriyle bana çok şey katan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Osman Hakan GÜNDÜZ olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Gülseren Derya AKYÜZ, Prof. Dr. Önder KAYHAN, Prof. Dr. Mehmet Tuncay DURUÖZ ve Doç. Dr. Evrim KARADAĞ SAYGI'ya,

Tezimdeki destek ve yardımlarından dolayı Kardiyak Rehabilitasyon hemşiremiz Selma GÖÇMEN 'e,

Eğitimim boyunca destek, hoşgörü ve dostluklarını esirgemeyen başta Dr. Canan ŞANAL TOP, Dr.Özge KENİŞ COŞKUN ve Dr. Esra GİRAY olmak üzere birlikte çalıştığım uzman, asistan ve fizyoterapist ve hemşire arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili anne ve babama, her zaman yanımda desteğini hissettiğim sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimle.

ÖZET

Romatoid artrit (RA), simetrik periferik sinovyal eklem tutulumu ile karakterize, doku ve organ hasarı ile sistemik tutulum yapabilen, kronik inflamatuar bir hastalıktır. RA'da en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler tutulumdur. RA'da kardiyovasküler riskin tüm hastalar için değerlendirilmesi, kılavuzlarda yapılan önerilerden bir tanesidir. Ancak riskin belirlendikten sonra, riskin azaltılması için neler yapılması gerektiği net değildir. Çalışmamızın birincil amacı, orta hastalık aktivitesine sahip RA hastalarında kardiyak rehabilitasyon programının hastalık aktivitesi üzerine etkisinin ortaya konulmasıdır. Bu amacın yanı sıra iki farklı egzersiz programının fonksiyonel durum, zindelik ve risk skoru üzerine olan etkileri de karşılaştırılacaktır.

Çalışmamıza, Romatizmal Hastalıklar Polikliniği'nde takip ve tedavileri yapılmakta olan, 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerini karşılayan 47 RA hasta alındı. 25 hasta kardiyak rehabilitasyon, 22 hasta ise ev egzersiz programı grubuna randomize edildiler. Kardiyak rehabilitasyon grubuna haftada 3 gün, ısınma, bisiklet ergometre, üst ve alt eksremite güçlendirme, soğuma ve germe egzersizlerinden oluşan rehabilitasyon programı verildi. Onuncu haftadan sonra hastalar ev egzersiz programına devam ettiler. Ev egzersiz grubuna ise 24 hafta boyunca aerobik ve güçlendirme egzersizinden oluşan bir program uygulamaları istendi. Hastalar başlangıçta, 10. ve 24. haftalarda egzersiz tolerans testi, 6 dakika yürüme testi, DAS28 skoru, SCORE risk profili analizi, HAQ (Stanford sağlık değerlendirme anketi), SF36 (kısa form-36) ve Beck depresyon ölçeği ile değerlendirildiler

Çalışmanın 10. hafta değerlendirmesinde, kardiyak rehabilitasyon programı uygulanan hastalarda, VO2 maksimum, MET düzeyi, DAS28, HAQ, SF36-ağrı, Beck depresyon ölçeği parametrelerinde ev egzersiz grubuna göre anlamlı iyileşme saptandı. SCORE üzerine herhangi

bir etki görülmedi. 24. haftada ise 10. haftada görülen olumlu etkiler azalmakla birlikte devam etmekteydi. Ev egzersiz programında anlamlı düzelme saptanmadı.

Sonuç olarak kardiyak rehabilitasyon programı zindelik ve fonksiyonel durumu artırırken hastalık aktivitesi üzerinde olumlu etki oluşturmaktadır. SCORE risk analizi 10 yıllık kardiyovasküler riski belirlemede faydalıdır ancak riskin takibinde uygun bir yöntem değildir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, Kardiyak rehabilitasyon, Hastalık aktivitesi, Kardiyovasküler risk

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by symmetric peripheral synovial joint involvement and can produce tissue and organ damage with systemic involvement. The most common mortality cause in RA is cardiovascular involvement. Recent guidelines recommends assessment of cardiovascular risk, however the management of cardiovascular risk is not clear. The primary aim of the study is effect of cardiac rehabilitation on disease activity measures in patients with moderate disease activity. The secondary aims are; comparing effects of two distinct exercise program on functional status, fitness and cardiovascular risk score.

Forty seven patients with RA who had filled ACR/EULAR 2010 classification criteria were enrolled to the study .The patients were randomized to cardiac rehabilitation (25 patients) and home exercise program (22 patients) groups. The intervention in cardiac rehabilitation group included warming, bicycle ergometer, upper and lower extremity stregthening, cooling and stretching exercises. The patients had received cardiac rehabilitation three times a week for 10 weeks. Individualized home exercise program was given to cardiac rehabilitation group after 10th week. The patients in home exercise program were encouraged to do aeorobic and stregthening exercises. The patients were evaluated at baseline, 10th and 24th week with exercise tolerance test, 6 minute walking test, DAS28 score, analysis of SCORE risk profile, HAQ (Stanford Health Assessment Questionnaire), SF36 (Short Form-36) and Beck Depression Scale.

The results demonstrated that significant improvement in the VO2 max, MET level, DAS28, HAQ, SF36- pain, Beck Depression Scale parameters in cardiac rehabilitation group when compared to home exercise group. There was no effect on SCORE. The improvements in

fitness, functional status and disease activity were also observed at 24 week in cardiac rehabilitation program.There was no improvement in home exercise group. SCORE risk analysis was seemed to be useful to evaluate cardiovascular risk for 10 years but not for appropriate technique for risk follow.

Key words: Rheumatoid arthritis, Cardiac rehabilitation, Disease activity, Cardiovascular risk

SİMGE VE KISALTMALAR

RA	Romatoid artrit
GWAS	Genome-wide association
ACPA	Anti Citrulinated Peptid Antigen
VCAM-1	Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
UDPGD	Proteoglikan sentezleyen enzim üridin difosfoglukoz dehidrogenaz
MMP	Matriks metaloproteinaz
FLS	Fibroblast benzeri sinovyosit
TNF-α	Tumor necrosis factor alfa
TIMP	Endojen metalloproteinaz doku inhibitörü
MCSF	Makrofaj koloni uyarıcı faktör
MAPK	Mitojenle aktive olan protein kinaz
MKF	Metakarpofalangeal eklemler
PIF	Proksimal interfalangeal eklemler
DIF	Distal interfalangeal eklemler
MTF	Metatarsofalangeal eklemler
ERA	Erken Romatoid Artrit
RF	Romatoid faktör
ANCA	Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
ANA	Antinükleer antikor
GPI	Glukoz-6-fosfat izomeraz
IgG	İmmünglobülin G
US	Ultrasonografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
HAQ	Stanford sağlık değerlendirme anketi
İMK	İntima media kalınlığı
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HQ	Hidroksiklorokin
VKİ	Vücut kitle indeksi
PsA	Psöriatik artrit
AS	Ankilozan spondilit
EULAR	European league against rheumatism
MTX	Metotreksat
KV	Kardiyovasküler
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	C reaktif protein
ACR	American College of Rheumatology
DAS28	Hastalık aktivite skoru
SDAI	Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi
CDAI	Klinik hastalık aktivite indeksi
RAPİD3	Hasta indeks verisinin rutin değerlendirmesi
GHA	Hastalık aktivitesinin global değerlendirmesi
AIMS	Artrit etki ölçüm skalaları
RAQoL	RA yaşam kalitesi ölçeği

SF36	Kısa form 36
NHP	Nottingham Sağlık Profili
DMARD	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
SSZ	Sülfosalazin
LEF	Leflunamid
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
6DYT	6 dakika yürüme testi
HKH	Hedef kalp hızı
RM	Repetation maksimum
HT	Hipertansiyon
DM	Diabetes mellitus
HL	Hiperlipidemi
KAH	Koroner arter hastalığı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
PAH	Periferik arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
mSCORE	Modifiye SCORE
GAS	Görsel analog skala
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor

ŞEKİL DİZİNİ

		Sayfa no
Şekil 1	SCORE risk faktörü tablosu……	25
Şekil 2	Çalışma akış şeması…….	37
Şekil 3	MET değerinin zaman içerisinde değişim grafiği……..	49
Şekil 4	SF-36 ağrı parametresinin zaman içerisinde değişim grafiği…..	52
Şekil 5	HAQ skorlarının zaman içerisinde değişim grafiği…….	53
Şekil 6	DAS28 skorunun zaman içerisindeki değişimi……..	55
Şekil 7	mSCORE risk profilinin zaman içerisindeki değişimi……	58

TABLO DİZİNİ

		Sayfa no
Tablo 1	ACR 1987 tanı kriterleri…….	26
Tablo 2	2010 ACR/EULAR Sınıflandırma kriterleri……..	27
Tablo 3	DAS28'e göre hastalık aktivitesi……	28
Tablo 4	DAS28'e göre başlangıçtan itibaren iyileşme…….	28
Tablo 5	ACR 2008 kılavuzunda başlıca medikal tedavi dışı öneriler……..	32
Tablo 6	Gruplara göre yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ), ejeksiyon fraksiyonu (EF), romatoid faktör (RF) ve sitruline karşı gelişen peptid antijen (ACPA) ortalamaları ve bağımsız değişken t testi analizi…….	45
Tablo 7	Gruplara göre eğitim düzeyi, meslek ve medeni durumun ki kare analizi……..	45
Tablo 8	Gruplara göre özgeçmiş özelliklerinin dağılımı ve ki kare testi ile istatistik analizi……..	46
Tablo 9	Gruplara göre medikal tedavilerin dağılımı……	47
Tablo 10	Gruplara göre sigara kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve ekstraartiküler tutulum varlığının dağılımı ve ki kare testi ile istatistik analizi……..	47
Tablo 11	Zindelik ölçümlerinin ortalama±standart sapma değerleri ile tekrarlayan ölçümler için genel lineer model analizi……..	48
Tablo 12	Fonksiyonel ölçümler ile ilgili parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri ile tekrarlayan ölçümler için genel lineer model analizi……..	50
Tablo 13	Hastalık aktivitesi ile ilgili parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri ile tekrarlayan ölçümler için genel lineer model analizi……..	54
Tablo 14	Kardiyovasküler risk ile ilgili parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri ile tekrarlayan ölçümler için genel lineer model analizi……..	57
Tablo 15	Gruplara göre mSCORE risk profili dağılımları…….	58

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) katılım kısıtlılığı ve aktivite azalmasına neden olabilen ve toplumda çok sık rastlanan inflamatuar bir hastalıktır. RA'da en önemli mortalite nedeni artmış kardiyovasküler hastalık sıklığıdır. Bu nedenle RA tedavisi ile ilgili kılavuzlarda RA'nın kardiyovasküler riski ile ilgili öneriler yapılmaktadır. RA'da risk artışına neden olan faktörler arasında geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra hastalığın getirdiği inflamasyon yükü ön plana çıkmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması için inflamasyonun kontrol edilmesi gerekmektedir. Ancak bu hastalarda şu ana kadar yalnızca riskin belirlenmesi üzerine çalışılmıştır. Riskin nasıl yönetileceği üzerinde yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Örneğin geleneksel risk faktörleri olan fiziksel inaktivite, RA için ciddi bir sorundur. Değiştirilebilir bir risk faktörü olmasından dolayı fiziksel aktivitenin artırılması riski azaltabilir. Fiziksel aktivitenin riski azaltıp azaltmadığı, bir azalma varsa bunu hangi mekanizmalar ile yaptığı üzerinde çalışılması gereken bir durumdur(1,2,3,4).

Bu çalışmada amacımız orta derecede hastalık aktivitesine sahip hastalarda iki ayrı egzersiz programının hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, zindelik ve risk skoru hesaplamasına olan etkisini karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. ROMATOİD ARTRİT TANIM

RA, eroziv sinovit ile karakterize periferik eklemlerde simetrik tutuluma neden olan ancak sadece eklemlerle sınırlı kalmayıp diğer organlarda da tutuluma yol açabilen sistemik,

kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. RA, dünya üzerinde görülen en sık inflamatuar artrittir. Önemli oranda sakatlığa neden olmasından dolayı ciddi bir sağlık problemidir (1).

2. 2. TARİHÇE

Romatoid artritin bilinen ilk kayıtlarına M.Ö. 1500 'de Ebers papirüsünde rastlanmaktır. G. Elliot yaptığı bazı çalışmalarda Mısır mumyalarında romatoid artritin sık görüldüğünü saptamıştır. M.Ö. 200-300 yıllarında Hint literatüründe ağrı, eklem şişliği ve fonksiyon kaybından bahseden bir durumdan bahsedilmektedir. Bu dönemlerde Hipokrat artriti tanımlamış ancak spesifik tiplerine ayırmamıştır. Galen ilk kez romatizma tanımını kullanmış ve bu hastaların hepsinde daha önceden gut hastalığı olduğunu bildirmiştir. 1493-1511 yıllarında Paracelcus artritin idrarla atılamayan maddelerin eklemde birikmesi ile geliştiğini öne sürmüştür. 1600' lü yıllarda Thomas Sydenham ilk kez kronik artriti tanımlamıştır, Brodie ise hastalığın kronik seyri üzerinde durmuş ve sinovyal inflamasyon, sinovit ve kıkırdak hasarını bulmuştur. Sauvage 1763'de gut ve romatizmal ateşten farklı bir hastalık olduğunu vurgulamıştır. Terminolojik olarak ilk kullanılan kelimeler artritis deformans ve romatizmal gut iken Alfred Baring Garrod ilk kez 1859'da bugünkü ismini kullanmıştır (2).

Tanımlamaların netleşmeye başlamasından sonra 1900'lü yıllardan itibaren ise hastalıkla ilgili bilgilerde ciddi değişiklikler olmuştur. Günümüzde RA erken dönemde tanı konulan ve erken agresif tedavi ile hastalık aktivitesinin baskılanmaya çalışılan bir hastalık haline gelmiştir.

2. 3. EPİDEMİYOLOJİ

Romatoid artrit dünya üzerinde görülen en sık inflamatuar artrittir. Sıklığı yaklaşık olarak %1'dir (%0,03-2,1). Ülkemizden bildirilen bir seride ise RA prevalansı %0,36 olarak saptanmıştır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Tüm dünyada görülebilir ve tüm ırkları tutabilir. RA her yaşta başlayabilir. Ancak tipik başlangıç yaşı 30 ile 50 arasındadır (1,3,5).

2. 4. ETİYOPATOGENEZ

RA'nın etiyopatogenezi diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde multifaktöryeldir. Tipik olarak T hücre ilişkili bir hastalıktır. Eklem tutulumu ön planda olduğu ancak beraber sistemik tutulumun da görüldüğü bir hastalık olan RA da temel bulgu; sinovyumun inflamatuar hücreler ile infiltrasyonu, sinoviyal hiperplazi, anjiyogenez ve kemik ve kıkırdak hasarıdır. En erken olay bilinmeyen bir uyarı tarafından başlatılan ve sinovyumun döşeyici tabakasının altında makrofaj ve diğer mononükleer hücrelerin birikmesi ile karakterize spesifik olmayan inflamatuar bir yanıttır. Sinovyumu infiltre eden hücreler ve T hücrelerinden bu süreçte salınan sitokinlerin hastalığın patogenezinde önemli görevleri vardır. Proinflamatuar ve anti inflamatuar görevlere sahip sitokinler arasındaki denge proinflamatuar sitokinler yönüne kaymıştır (5). Proinflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi kemik ve kıkırdak hasarının yanı sıra hastalığın sistemik bulgularının gelişmesine neden olur.

RA'da genetik, etiyolojide büyük rol oynamaktadır. Genetik çalışmalarda RA ile HLA-DR4, DRB1 bölgeleri arasında ilişki bulunmuştur. Genome-wide association (GWAS)

çalışmalarında ise RA ve diğer otoimmün hastalıklarla ilgili STAT4 geni ve CD40 lokusu ile ilişki tanımlanmıştır (6).RA gelişimi ve prognozu çevresel faktörlerden de etkilenebilmektedir. Sigara kullanımı, özellikle genetik zemini olan kişilerde RA ile ilişkili en önemli çevresel tetikleyici faktör olarak gözükmektedir (7). Enfeksiyonların RA'daki otoimmün cevabın ortaya çıkmasında rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır, ancak şimdiye dek spesifik bir patojen tanımlanamamıştır (6). Etiyopatogenezdeki olmazsa olmaz faktörün genetik altyapı olduğu ifade edilmektedir.

2.4.1. Genetik faktörler;

RA ile ilişkili tüm genetik katkının %30-50'sini HLA lokusu oluşturmaktadır. HLA bölgesi DRB1 zinciri 70-74. Pozisyonunda QKRAA, QRRAA ve RRRAA aminoasit sıralaması taşıyanlarda hastalık ilişkisi belirgindir. Bu aminoasit sırası 'ortak epitop' olarak adlandırılmaktadır ve HLA-DRB1*04'ün yanı sıra HLA-DRB1*01 ile de ilişkilidir. Bu ortak epitopu kodlayan HLA-DRB1 alleli ile sadece Anti Citrulinated Peptid Antigen (ACPA) pozitif RA'lılarda ilişki saptanmıştır. Hastalık bu alleli taşımayanlarda daha hafif ve seronegatif seyretmekte iken, homozigot pozitiflerde daha şiddetli olmasının yanı sıra daha sık ekstraartiküler tutulumu ile birliktedir.

HLA alleli dışında RA da genetik risk faktörü olarak gösterilen peptidilarginin deaminaz tip 4 (PADI4) isimli gen tanımlanmıştır. PADI1 geninin kodladığı protein, arginini sitrüline çeviren enzimi kodlamaktadır.

Yukarıda bahsedilen gen bölgesi dışında protein tirozin fosfataz nonreseptör tip 22 (PTPN22), CTLA4, TRAFI/C5, STAT4, TNFAIP3, CD40 gen bölgesi gibi birçok aday gen bölgesinin de RA ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur.

Bu genetik varyasyonların çoğu ACPA pozitif grupla birliktelik gösterirken çok az bir grupta ACPA negatif hastalıkla birliktelik göstermiştir. ACPA pozitif RA hastalarında 20'ye yakın gen bölgesi bulunmuş, bu gen bölgelerinin immünolojik yolaklarda önemli rol oynayan

gen bölgelerine yakın olduğu gösterilmiştir. Bu RA patogenezinde immün sistemin rolünü ortaya koymaktadır (6,8).

2.4.2. Çevresel faktörler;

Etiyopatogenezde %60 genetik faktörler sorumlu tutulurken, geri kalan kısımda ise çevresel faktörler rol oynamaktadır. RA etiyopatogenezinde birçok çevresel faktör yer almakla beraber en önemlisi sigara kullanımıdır. Sigara dışında hormonal faktörler, oral kontraseptif kullanımı, hava kirliliği, D vitamini yetersizliği ve antioksidan içeren diyet, alkol tüketimi ve infeksiyonlar da şuçlanmaktadır.

Sigara kullanımı, RA ile ilişkisi net olarak tanımlanmış, modifiye edilebilir bir risk faktörüdür. Özellikle HLA-DRB1 ortak epitop taşıyıcı ve sigara kullanımı olanlarda ACPA pozitif RA gelişiminin 2 kat arttığı gösterilmiştir (7,9). Silika gibi bronşiyal stres faktörlerine maruziyet de özellikle HLA-DRB1 alleli taşıyanlarda RA geliştirme riskini arttırmaktadır (6).

İnfeksiyonların moleküler benzerlik yoluyla tolerans kaybı ve otoimmünite gelişimine neden olarak RA gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Mycoplazma fermantus, proteus mirabalis, mycobacterium tuberculosis, E. coli, retrovirüsler, Ebstein-Barr virüsü, Herpes-Simpleks virüs Tip 6, Parvovirüs B-19, spiroketler gibi çesitli ajanlar suçlanmıştır. Son zamanlarda ise periodontal hastalıklara neden olan porphyromonas gingivalis'in RA ile ilişkisi gösterilmektedir. P. gingivalis infeksiyonunun sitrüline olmuş yeni antijenlerin ekspresyonuna neden olduğu, genetik yatkınlığı olanlarda RA'yı tetikleyen mukozal immün yanıt oluşturduğu düşünülmektedir.

RA'nın kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesi, hormonal faktörlerin rolünü ortaya koyarken, stresli ve olumsuz olayların da hastalık gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (9). Diyet ile RA gelişimi arasındaki ilişki incelenmiş, zeytinyağı ve balıkyağının RA gelişiminde koruyucu olduğu bulunmuştur. Selenyum ve bakır eksikliğinin ise RA ile bağlantısı olabileceği bildirilmiştir. D vitaminin eksikliği de RA ile ilişkili bulunmuş, hastalık aktivitesinin yüksek

seyrettiği bildirilmiştir. Sosyoekonomik düzeyin etiyolojideki rolü araştırıldığında ise hastalığın ortaya çıkışı ile arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır (6,9).

2. 4. 3. Sinovyumda inflamatuvar olaylar:

RA primer olarak sinovyumu etkilemektedir. Sinoviyumun özellikle T hücreler ve makrofajlar gibi mononükleer hücrelerle infiltrasyonu, fibrin oluşumu, sinoviyal intimal çizgi hiperplazisi, anjiyogenez ve sonucunda kemik ve kıkırdak hasarı hastalığın özellikleridir (6,10).

Sinovyanın iki hücre katmanı vardır. İç hücre dizisi "intimal lining" olarak adlandırılır, gevşek organize olmuştur ve avaskülerdir. Sinoviyal sıvının üretiminden sorumludur. Sinovya intimal zar hücreleri, sıkı bağlantılar ve bazal membran içermezler. Normal eklemde, sinovyal zar bir - iki hücre tabakası kalınlığında iken, RA'da dört ile on hücre kalınlığındadır. Sinovyal zar iki tip hücreden oluşmaktadır. Tip A sinoviyosit olarak bilinen makrofaj benzeri hücre ve tip B sinoviyosit denilen fibroblast benzeri hücre. Tip A, sinoviyositler ‘makrofaj benzeri’ hücrelerdir ve kemik iliğinden köken alır. Fagositoz, antijen sunumu, sitokinler, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentezi ve sekresyonu, birçok inflamatuar mediatörün ve doku yıkımına neden olan enzimlerin üretimi gibi görevleri vardır. Romatoid artritte makrofajlar intimal, subintimal tabakalarda ve kıkırdak pannus birleşiminde birikirler. Bu hücreler CD68 Fc reseptörleri, CD14 ve bol HLA-DR gibi makrofaj yüzey belirteçlerinin üretimini yaparken, tip B sinovyositler klas II MHC antijenlerin üretimini yapar. Makrofaj belirteçlerinden yoksundur ve dar bir endoplazmik retikuluma sahiptir. Tip B hücreleri mezenkimal kökenden gelirler ve "fibroblast benzeri" morfolojileri vardır. Mezenşimal hücreler için alışılmamış olan bazı proteinler üretir, bunlar vasküler hücre adhezyon molekülü-1(VCAM-1), CD55, DAF,cadherin11 ve proteoglikan sentezleyen enzim üridin difosfoglukoz dehidrogenazdır (UDPGD). Sitokinler, MMP (matriks metaloproteinaz)'ler ve araşidonik asit metabolitleri gibi birçok imflamatuar ve yıkım mediatörlerini sentezlerler. Kıkırdak ve kemik yıkımında birincil

etkin rol oynayan hücrelerdir. RA'da bu iki tip hücrenin artışı sinovyal intimal hiperplazi ile sonuçlanmaktadır (11).

İkinci hücre katmanı dış hücre tabakasıdır ve "sublining" olarak adlandırılır. Daha az hücre tabakasına sahiptir, kan damarları ve fibroblastlar içerirler.

Romatoid sinovyumda sinovyal fibroblast benzeri sinovyosit (FLS) en fazla bulunan hücre grubudur. İnflamatuar kaskadın yönetilmesinde temel sorumlu hücrelerdir. FLS Th1 kaynaklı IL-27 ile inflamatuar proinflamatuar sitokin ve MMP ekspresyonuna neden olurlar. IL-32 aracılığıyla ise makrofaj ve dentritik hücrelerden tumor nekrosis factor alfa (TNF-α), IL-1,IL-18 ekspresyonuna katkıda bulunurlar. TNF- α'nın kendisi de FLS çoğalmasını uyarır. Sinovyumda artmış olan FLS hücreleri oksijeni tüketerek hipoksiyi ve angiogenezi tetikler (6,10,11).

2. 4. 4. Kemik ve kıkırdak hasarı

RA'da kıkırdak hasarının nedeni hiperplaziye uğramış olan sinovyumdur. Eklem kıkırdağı ve sinovyum arasında yer alan çıplak alanlar hipertrofik sinoviyumun yıkıcı etkilerinden korunamaz. Romatoid sinovyumun kıkırdak ve kemiği erozyona uğratan bu invaziv kısmına pannus adı verilmektedir.

Sinovyumun kıkırdak yüzündeki koruyucu özellikleri inflamasyon ile beraber bozulur. Aynı zamanda FLS tarafından metalloproteinaz (MMP) ve makrofaj benzeri hücreler tarafından serin proteaz ve katepsin B sentezlenir. Bu proteinazlar ise tip 2 kollagen yapısını bozarak fonksiyon bozukluğu yaratırlar. Normal dokuda MMP aktivasyonu endojen metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMP) tarafından engellenir ancak RA'da MMP/TIMP oranı MMP lehine bozulmuştur. Ayrıca IL-1 ve IL-17 gibi sitokinler kıkırdak dokuda apopitozu tetiklerler. Tüm bu süreç ve oluşan pannus dokusu kıkırdak yüzeyinde kayba eklem aralığında daralmaya neden olmaktadır (11,12).

Kemik erozyonları hastaların %80'inde ilk bir yıl içinde gerçekleşmektedir. Yıkımın derecesi inflamatuar süreçle ile ilişkilidir. Sinovyumda yer alan makrofaj koloni uyarıcı faktör (MCSF) ve RANKL osteoklast farklılaşması ve periostal yüzeyden komşu kemiğe invazyonu arttırır. TNF- α, IL-1, IL-6, IL-17 gibi sitokinler de osteoklast aktivasyonunda rol oynarlar. Son yıllarda TNF- α, IL-6 blokörü gibi ilaç tedavileri ile kıkırdak ve kemik hasarının önlendiği gösterilmiştir. Bununla birlikte RANKL inhibisyonu kemik hasarını önlemede etkili iken, kıkırdak doku kaybına engel olamamaktadır (12).

2. 4. 5. Doğal ve adaptif immünitenin rolü

Adaptif immünite RA patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Sinovyumda T hücreleri yoğun olarak bulunmaktadır. Tipik olarak Th1 hücreler ve ilişkili sitokin IL-27 asıl sorumludur. Yapılan son çalışmalarda Th17 hücreler ve ilişkili sitokin IL-17'nin de sinovyal inflamasyondaki rolü ortaya konmuştur. Th17 grubu sitokinler arasında IL-17 yanısıra IL-21, IL-22 ve TNF-α da yer almaktadır. IL-17 ve TNF-α fibroblast ve makrofaj aktivasyonuna neden olarak inflamasyona destek olurlar. Regulatuar T hücreleri RA'lı sinovyumda inaktif olarak bulunmaktadır. TNF- α'nın regulatuar T hücre fonksiyonunu baskıladığı gösterilmiştir (13).

Sinovyal B hücrelerinin RA patogenezindeki rolü ise yalnızca otoantikor üretimi şeklinde değildir. Otoantijen sunumu, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımına da neden olmaktadır. APRIL, BLyS, CC, CXC gibi kemokinlerin ve plazma hücreleri ve plazmoblastların da sinovyal sıvıda varlığı B hücrelerinin rolünü desteklemektedir. CD20 pozitif B hücreleri üzerine etki gösteren rituksimab tedavisinin RA'daki başarısı da B hücrelerinin patogenezde büyük rolü olduğunu göstermektedir (10).

Doğal immünitenin başlıca hücreleri olan makrofaj, mast hücreleri, NK hücreleri sinovyal membranda bulunurken, nötrofiller ise sinovyal sıvıda bulunmaktadırlar. Özellikle makrofajlar sinovitin temel hücreleridir. Monosit ve makrofajların aktivasyonu TNF- α, IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin, immünkomplekslerin salınımı ve T hücre uyarımına neden olmaktadır.

RA'da sinovyal makrofajların CD14+ grubunda kemokin reseptörü CCR9 ekspresyonu artmıştır. CCR9 lökosit migrasyonunda ana kemokindir (10,13).

2. 4. 6. Sinyal ileti yolakları

RA'da inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin aktivasyonu ve fonksiyonu spesifik sinyal yolaklarına bağlıdır. RA'lı hastaların sinovyal dokularındaki proteinler hücre içi tirozin kinazlarla fosforillenmektedir. Bu tirozin kinazlar RA patogenzinde önemli rol oynamaktadırlar. P38 mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) intraselluler enzimlerdir. MAPK yolağı RA'da aktif bulunmuştur ve bu yolak inflamasyonda ve doku yıkımında rol oynamaktadır. Diğer önemli bir tirozin kinaz yolağı dalak tirozin kinaz (Syk) nonreseptor tirozin kinazdır. RA'lı hastaların sinovyumunda Syk gösterilmiştir. RA'da FLS'lerde TNF-α ile indüklenen sitokin ve MMP üretiminde Syk aktivasyonu rol oynadığı bilinmektedir. RA'daki erozyonlarda rol oynayan osteoklast aktivasyonu ve farklılaşmasında da rol oynar. Janus kinazlar (JAK) diğer önemli hücre ici sinyal ileti yolağıdır, sitokinle indüklenen sinyal iletisinde rol oynar. Son yıllarda RA tedavisinde tofacitinib gibi JAK inhibitörleri geliştirilmektedir. NF-kB ailesi IL-1, TNF-α ve IL-6 gibi birçok sitokin ekspresyonunu regüle etmektedir. NFκB, inflamatuar sitokin oluşumundan sorumludur ve osteoklast fonksiyonlarında gereklidir (10).

2. 5. KLİNİK BULGULAR

RA başlangıçta el, el bilekleri ve ayakları, daha sonra ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik, poliartiküler bir hastalıktır. Temel tutulum sinovyumda olmakla beraber sistemik tutulum da sık görülmektedir. RA, hastaların çoğunda sinsi başlangıçlıdır.

Halsizlik, yorgunluk, hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Eklem tutulumu başlangıçta asimetrik olabilir ve gezici karakterden çok eklenici niteliktedir. Çok nadiren akut olarak başlayabilir. Belli bir travmadan sonra başladığını ifade eden hastalar da olabilmektedir. Hastalığın ilk yıllarında klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi inflamasyon bulguları hakimken, ileri dönemlerde, hastalığın kontrol altına alınamadığı kişilerde, deformiteler ve eklem instabilitesi fonksiyon kaybına yol açar (3,14)

2. 5. 1. Klasik Romatoid Artrit

RA'nın çeşitli klinik bulguları olabilir ancak eklem bulguları ön plandadır. Sinsi başlangıçlıdır. Genellikle erken dönemde periferik eklemler tutulur. Tipik olarak metakarpofalangeal eklemler (MKF), proksimal interfalangeal eklemler (PIF), başparmak interfalangeal eklemler, el bilekleri, metatarsofalangeal eklemler (MTF) etkilenmektedir. Osteoartrit ve psöriatik artritte tutulabilen distal interfalangeal eklemler (DIF) RA'da nadiren tutulur ve hiçbir zaman tek başına veya ilk tutulum bölgesi olarak ortaya çıkmaz. Dirsek, omuz, diz ve ayak bilekleri sıklıkla tutulabilen diğer eklemlerdir. Atlanto-aksiyal, interfasetal, akromiyoklaviküler, strenoklaviküler, temporomandibüler, krikoaritenoid eklemler, omuz ve kalça eklemi gibi aksiyal eklemlerin tutulma oranı %20-50 arasında değişmektedir. Eklem tutulumu simetriktir ancak başlangıçta asimetrik tutulum da görülebilir. Eklemlerde palpe edilebilen sinovyal kalınlaşma, MKF ve MTF eklemlerde sıkmakla oluşan hassasiyet RA için karakteristiktir. Hastalık kontrol altına alınamadığında zaman içinde, inflamasyonun neden olduğu hasara bağlı deformiteler gelişir. Eklemde sürekli sıvı olmasına bağlı olarak tendonlarda ve ligamanlarda gerilme olur ve bu durum bir süre sonra deformite ile sonuçlanır.

Sabah tutukluğu aktif RA'nın önemli bir bulgusudur. Sabah kalktığında veya uzun zaman aynı pozisyonda kaldıktan sonra hareket etmekte zorlanma şeklinde tariflenir. Hareketle beraber şikayet azalır. Süresi en az 30 dk sürmektedir ve 1 saati geçebilir (14,15).

2. 5. 2. Klasik eklem bulguları

Üst ekstremitede en sık el bilekleri etkilenir. Erken evrede el bilek ekstansiyonunda kısıtlılık olurken, ileri evrede eroziv hasara bağlı volar subluksasyon, radial tarafa kayma, ulnar stiloidde belirginleşme ve sonuçta ulnar deviasyon oluşur.

El parmak eklemlerinin tutulum derecesi hastalığın şiddetini gösterir. Akut dönemde tüm elde şişlik ve el sırtı ödemi de görülebilir. Hasta elini kapatmakta zorlanır. İleri dönemde kronik inflamasyon sonucunda ulnar deviasyon, kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri görülebilir. Fleksör tendonlarda daha belirgin olmak üzere tenosinovit ve interosseoz kaslarda atrofi görülür. Ellerde kavrama gücünde azalma olur. %1-5 oranında karpal tünel sendromu görülebilir. Dirsek sık tutulan bir diğer eklemdir. Dirsekte ekstansiyon kısıtlılığı gelişebilir. Omuz genellikle ileri dönemde etkilenmektedir. Sıklıkla humerusun glenohumeral yüzünde erozyon görülmektedir. Ağrılı kısıtlılığa neden olarak kapsüliti taklit edebilir. Rotator kılıf hasarı sık görülür. Erken evrede ayak eklemleri el eklemleri kadar sık etkilenmektedir. MTF eklemde hassasiyet görülür. Hasta ağırlığını topuklara verir ve ayak başparmakları hiperekstansiyonda kalır. Eroziv hasarın gelişmesiyle ayak başparmaklara laterale kayar. Metatars başlarında subtalar erozyon oluşur ve "cock up" deformitesi gelişir. İnversiyon ve eversiyonda ağrı görülebilir. Ayak dorsalinde diffüz şişlik ve kızarıklık olabilir. Retrokalkaneal bursit, aşil tendon rüptürü ve kalkaneal stres fraktürü eşlik edebilir. Posterior tibial sinir sıkışırsa tarsal tünel sendromu gelişebilir. Ayak bileğinde tibiotalar eklem etkilendiğinde diffüz şişlik ve kızarıklık oluşabilir. Ödem ve infeksiyöz selülitle karışabilir. Hastalığın ileri evrelerinde %80 diz tutulumu görülür. Sıklıkla efüzyonla prezente olur. Kuadriseps atrofisi ve fleksiyon kontraktürleri gelişimi açısından erken tedavisi önemlidir. Uzun süreli tutulumlarda femoral kondil ve tibial platoda erozyon sonucu valgus deformitesi gelişebilir. Kalça tutulumu genellikle ileri evrelerde olmaktadır. Kasık, uyluk ve belin alt kısmında ağrı şeklinde gelebilir. Ayakta durmakla dize yayılan ağrı da olabilir. Kalça rotasyonları ağrılıdır. Torakanterik bursit eşlik edebilir. Aksiyel iskelette torakal ve lomber bölge primer olarak tutulmaz. Servikal

tutulum ise önemlidir. Uzun süreli etkilenimde instabilite ve subluksasyon gelişebilir. Boyun ağrısı, tutukluk ve radiküler ağrı görülebilir. Spinal kord basısına neden olabilmesi nedeniyle önem arz eder. Temporomandibuler eklemde erozyon ve kistik değişiklikler olabilir (15).

2. 5. 3. Palindromik Romatizma

RA'nın özel bir formudur. Bir veya daha fazla büyük veya küçük eklemin etkilendiği ani gelişen poliartrit ataklarıdır. Süresi birkaç saat ile birkaç gün arasında değişir ve kendiliğinden düzelir. Atak sıklığı günler aylar arası değişkendir ve atakalar arasında hiçbir romatolojik bulgu saptanmaz. Palindromik romatizması olan hastaların %28-67 sinde RA geliştiği gösterilmiştir. RA dışında SLE ve Behçet hastalığı gibi diğer romatolojik hastalıklara dönüşüm de olabilmektedir. RA gelişen hastalarda yüksek oranda ACPA pozitifliği bildirilmiştir (14).

2. 5. 4. Monoartrit

Persistan tek eklem tutulumu ile seyreden RA formudur. Sıklıkla büyük eklemler etkilenir ve daha sonra poliartrite dönüşebilir. Başlangıcı daha hızlıdır. Ayırıcı tanısında septik artrit ve gut hastalığı düşünülmelidir (14).

2. 5. 5. Geç başlangıçlı RA

RA bulgularının ilk kez 60 yaş ve üzerinde ortaya çıkmasıdır. Geç başlangıçlı RA daha akut başlangıç göstermektedir. Hastalarda sabah tutukluğu ön plandadır. Tipik artrit bulgularından ziyade ön kolda diffüz şişlik görünür. Klasik RA tutulumu yanı sıra omuz gibi büyük eklem tutulumu da sıktır. Bu klinik tablo polimiyaljiya romatika ile karışması açısından önemlidir (14).

2. 5. 6. Erken Romatoid Artrit

RA hastalarında hastalık aktivitesinin baskılanması ve hastaların remisyona girmesinde erken tedavi önemlidir. Bu nedenle tanı kriterlerinin tam olarak karşılamayan erken dönemdeki hastaların tedavisinde geç kalınmaması için erken romatoid artrit (ERA) tanımı ortaya

konmuştur. Süre ve başlama şekli standart olmamakla beraber, eklemde (tipik olarak poliartiküler) ağrı, tutukluk veya şişliğin geçtiğimiz 3 ayda başlaması şeklinde tanımlanabilmektedir (15).

2. 6. ROMATOİD ARTRİTTE LABORATUVAR

RA mortalite ve morbitesi oldukça yüksek bir hastalık olduğundan; erken tanı koymak, etkin şekilde tedavi etmek ve güvenilir takip parametrelerini kullanmak gereklidir. Laboratuvar bu aşamada ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin yerini alamasa da tanı koymak dışında, RA aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de oldukça önemlidir.

RA'da saptanan otoantikorların çoğu, diğer otoimmün hastalıklarda da görülebildiği için RA'ya özgün değildir. Bu grupta romatoid faktör (RF), anti-RA33 (anti-hnRNPA2), anti-calpastatin, ANCA (anti-nötrofil sitoplazmik antikor), ANA (antinükleer antikor), anti-kollajen tip II, anti-fibronektin ve anti GPI (glukoz-6-fosfat izomeraz) antikorları bulunur. Ancak tüm bu otoantikorlar arasında, rutinde RA için kullanılan en önemli otoantikor RF'dir. Diğer yandan RA için daha özgün otoantikorlar da vardır ve bu ikinci grubun prototipi, sitrülinize peptidlere karşı oluşan otoantikorlardır (16).

2. 6. 1. Romatoid Faktör

RF, immünglobülin G'nin (IgG) Fc kısmına karsı oluşmuş otoantikor olarak bilinir. RF; IgM, IgG veya IgA yapısında olabilirler. Ancak rutin laboratuvar incelemelerinde bakılan IgM yapısındaki RF'dir. RA'lı hastaların hem serum hem de eklem sıvısında RF saptanabilir.

RF pozitifliği, bazen RA kliniğinden önce ortaya çıkabilir. Ancak erken dönemde seronegatif olan ve yıllar içinde seropozitifleşenler de olabilmektedir. RA hastalarında %75-80 pozitif saptanabilir. Yüksek titrede olması RA için daha spesifiktir. RF pozitifliği, RA için özgün değildir. Enfeksiyonlar, maligniteler ve sağlıklı bireylerde de pozitif saptanabilmektedir. RF seviyesi kötü hastalık aktivitesi, erkenden eklem erozyonları ile ilişkili olduğundan

prognostik faktörlerden sayılmaktadır. Yüksek RF pozitifliğinde eklem hastalığı daha agresif seyreder ve ekstraartiküler bulgular daha fazla görülür (16,17).

2. 6. 2 Anti Sitrüline Peptid Antikorları

Filagrin ve onun sirküler formu gibi sitrülinize proteinlere karşı oluşmuş antikorlara, "cyclic citrullinated peptide" antikorları (ACPA) adı verilmektedir. Sitrülinizasyon, peptidil arjinin deaminaz (PAD) enzim tarafından oluşturulan posttranlasyonel modifikasyondur. Aslında bu enzim inflamasyon, apopitoz ve keratinizasyon gibi doğal süreçlerde rol almaktadır. Fillagrin sinovyumda bulunmazken, fibrinojen ve fibronektin gibi diğer sitrüline yapılar sinovyumda bulunmaktadırlar.

ACPA antikorları RA kliniği oluşmadan yıllar önce pozitif olabilmektedir. ACPA pozitif RA hastalarında yapısal hasar ve radyolojik progresyonun daha fazla, tedaviye yanıtın ise daha kötü olduğu gösterilmiştir (16,17). Son zamanlarda ACPA pozitif RA, ciddi RA'nın homojen bir fenotipi olarak değerlendirilmektedir. Genetik HLA-DRB1 ortak epitop genlerine sahip bireylerin sigara içimi, sitrülinlenmiş peptidlere yönelik immün reaksiyonları tetikleyerek ACPA üretimine sebebiyet verebilmektedir (7).

2. 6. 3. Anti SA ve Anti- MCV Antikorları

Vimentin filamentler kondrositler ve çevre matriks dokular arasındaki mekanik stresin regülasyonunda rol oynar. Anti SA sitrüline vimentine karşı gelişen bir antikordur. RA için özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşük olan bir testtir (18).

Bang ve ark, oksidatif strese maruz kalmış bir insan fibroblast hücre serisinden vimentinin modifiye olmuş izoformu bulmuş ve anti MCV'yi (modified sitrülinated vimentin) tanımlamıştır. Son zamanlarda anti-MCV RA tanısında önemli olabilecek alternatif bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (18,19).

2. 6. 4. Akut Faz Reaktanları

Akut faz proteinleri herhangi bir patoloji için özgün olmayan, ancak inflamasyonun düzeyini yansıtan göstergelerdir. RA'da en sık kullanılan akut faz reaktanları eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)'dir. ESH, plazmada eritrositlerin çökme oranını göstermektedir. Artmış ESH aktif RA'da görülebilmektedir. CRP'nin serum seviyesi ESH'ya oranla daha hızlı değişir. ESH ve CRP düzeyleri hastalık aktivitesi ve ilerleyici eklem hastalığı ile ilişkilidir. Tedaviye yanıtı değerlendirmekte kullanılabilirler (17).

2. 7. ROMATOİD ARTRİTTE RADYOLOJİ

Konvansiyonel radyografi RA değerlendirmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemdir. Genellikle RA'daki geri dönüşümsüz eklem hasarı oluştuktan sonraki geç dönem değişiklikleri göstermektedir. Radyografi, erozyon, periartiküler osteopeni, eklem daralması gibi yapısal kemik hasarını gösterebilir ancak sinovyum, tendon ve kıkırdağı doğrudan görüntüleyememektedir.

Kas iskelet sistemi ultrasonografisi (US) eklem inflamasyonunun göstermekte klinik muayeneden daha duyarlıdır. Sinovit ve/veya tenosinovitin kliniği belirsiz veya erken RA gibi subklinik seyreden hastalarda US tanıda önemli yere sahiptir. Gri skalada sinovyal inflamasyonun derecesi, efüzyon, erozyon, dejeneratif değişikliklerin varlığı ve power doppler (PD) inceleme ile vaskülaritesi hakkında bilgi verebilir. Tanı, tedaviye yanıt ve takipte önemli bir yere sahiptir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyonizan radyasyon içermemekte ve eklemi tüm komponentleri (kemik, kıkırdak, sinovyum, tendon ve ligamentler) ile birlikte gösterebilme yeteneğine sahiptir. MRG'de yağ baskılı ve T2 ağırlıklı görüntüler ile kemik iliği ödemi ve efüzyon varlığı saptanabilirken, kontrast madde enjeksiyonu sonrası ise sinovyal hipertrofi gibi inflamasyonlu ve vaskülaritesi artmış dokular görüntülenebilmektedir. MRG'de saptanan

kemik iliği ödemi daha sonra gelişebilecek erozyonların habercisi olarak değerlendirilmektedir. Radyografide var olan süperpozisyon sorunu MRG'nin multiplanar özelliği sayesinde ortadan kalkmaktadır.

Radyografi önceden beri süregelen hastalığın kümülatif sonucu olan yapısal değişiklikleri gösterirken, US ve MRG ise primer lezyonu olan sinovit hakkında bilgi sağlar (20).

2. 8. ROMATOİD ARTRİTTE KLİNİK GİDİŞ VE PROGNOZ

Yakın zamana kadar RA benign bir hastalık olarak kabul edilirken, son zamanlarda ciddi mortalite ve morbiditeye neden olabilen ilerleyici sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. RA tanısı alan hastaların %30'unda ilk 1 yıl içinde kemik erozyonları görülmekteyken, 3 yılda bu oran %70'lere çıkmaktadır. RA'nın önemli bir komplikasyonu ise özürlülük ve iş gücü kaybıdır. Uzun dönem takiplerde hastaların %50'sinin hastalığın 10. yılında iş yaşamını bıraktığı gözlenmektedir. Hastalığın erken döneminde inflamatuar süreç fonksiyonel kayıpta belirleyici iken, hastalığın geç döneminde zaman içinde gelişen yapısal bozukluklar belirleyici olmaktadır. RA'lı hastalarda özellikle tedavi planlamasını düzgün bir şekilde yapabilmek için hastalığın seyrini ön görebileceğimiz prognostik faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir (21).

Genetik faktörler hastalığın başlangıcından itibaren tespit edilebilen ve tedavi ile değişmeyen ideal bir prognostik belirteçtir. Özellikle ortak epitop denilen benzer dizilimleri içeren HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*01 allellerinin varlığı radyolojik erozyon gelişimi ile ilişkilidir. Çevresel faktörlerden özellikle sigara içiminin artmış erozyon sıklığı ile ilişkisi gösterilmiştir. Sosyoekonomik statü, eğitim seviyesi, hastalığın başladığı andaki yaş ve cinsiyet gibi faktörlerin de prognozu belirleyici olabileceği düşünülmektedir.

Hastalığın başlangıç dönemindeki hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum da prognozu belirlemede önemli bir yere sahiptir. Şiş eklem sayısı hassas eklem sayısına göre radyolojik hasarla daha iyi ilişkilidir. ESH ve CRP değerlerinin erken RA'da hastalığın başlangıç döneminde veya ilk 6 ayında yüksek seyretmesi de radyolojik hasarla ilişkili olarak gösterilmektedir. Erken RA'da Stanford sağlık değerlendirme anketi (HAQ) ile özürlülüğün ortaya konulması da kötü prognozu göstermektedir. HAQ, fonksiyonel kısıtlılık, iş gücü kaybı ve mortaliteyi önceden belirlemede en önemli belirteçtir. RF ve ACPA pozitifliğinin de radyolojik hasarla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Klinik olarak büyük eklem ve ayak eklemlerinde tutulum varlığı ve ekstraartiküler manifestasyon varlığı da kötü prognoz belirteçlerindendir. Erken RA'da hastalığın prognozunu önceden belirlemede en güvenilir faktör hastalık başlangıcındaki radyolojik hasar ve radyolojik progresyondur (22).

2.9. EKSTRAARTİKÜLER TUTULUM

Eklem dışı bulgular hastalığın seyrinde %40 oranında görülmektedir. RA'lı hastalarda genel popülasyona oranla artmış olan mortalite riskinin sistemik tutulumu olanlarda görüldüğü öne sürülmektedir. Eklem dışı bulguların çoğu artmış hastalık aktivitesi, CRP gibi inflamasyon belirteçleri ve RF gibi serolojik bulgular ve sigara kullanımı ile ilişkilidir (23).

a. Cilt tutulumu: RA'da en sık görülen inflamatuar eklem dışı bulgu romatoid nodüllerdir. Hastaların yaklaşık olarak %20-35'unda görülür. Genellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde veya mekanik irritasyonun yoğun olduğu yerlerde görülmekle beraber plevra meninksler gibi başka bölgelerde de gelişebilirler. Sık görülen yerler olekranon bursa, proksimal ulna, aşil tendonu ve oksiputtur. Hemen daima RF pozitif hastalarda görülürler. Histolojik olarak etrafta fibroblastlar ile birlikte merkezi fibrinoid nekroz ile karakterize olup

küçük damar vasküliti sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çoğunlukla asemptomatiktirler ancak bazen ülserleşebilir veya enfekte olabilirler.

b. Göz bulguları: Sjögren sendromunun en sık birlikte olduğu romatizmal hastalık RA'dır. Göz kuruluğu ile prezente olur. Hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Yüksek RF titreleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Episklerit hastaların %1'inde görülür, kendini sınırlayan bir durumdur. Sklerit ise daha ciddi bir durum olup, RA'da insidansı %1-5'dir. Sklerit tanısı alan hastaların ise 1/3'ünde RA saptanmaktadır. En korkulan komplikasyon ise skleromalazi perforanstır. Klinik olarak inflamatuar süreç ve ağrı görülmez ancak sklera ileri derecede incelmiştir. Steroid kullanımı katarakt ve glokoma, antimalaryeller ise keratopati ve retinopati ile ilişkilidir.

c. Solunum sistemi tutulumu: Sıklıkla erkeklerde gözlenen akciğer bulguları; plevral hastalıkları, interstisyel akciğer hastalıklarını, plevropulmoner nodülleri, pnömoni ve arteriti içermektedir. Otopsi serilerinde plevral tutulum %50 oranında görülmekle birlikte, bunların sadece %10'u semptomatiktir. Sıklıkla plevral effüzyon şeklindedir. Plevral sıvı eksüda karakterindedir ve yüksek protein içeriği saptanır. Romatoid nodüller RA'lı hastaların %4'ünde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide görülürler. Kliniği değişken olup, bazı hastalarda eklem bulgularından önce ortaya çıkabilirler. Pnömokonyozu olan bireylerde ortaya çıktığında diffüz nodüler fibrotik bir süreç olan Kaplan Sendromu ortaya çıkabilir. Sigara içen RA'lılarda hava yolu obstrüksiyonları daha sık görülmektedir. Büyük hava yolu tutulumun en önemli nedenleri krikoaritenoid eklem artriti ve bronşektazidir. Krikoaritenoid eklem tutulumu %75, bronşiektazi %30 oranında görülmektedir ancak semptomatik hastalık daha nadirdir.

d. Nörolojik tutulum: RA'lı hastalarda periferik sinir sistemi tutulumu sıktır. Subklinik nöropati %65-85 arasındadır, %20 kadarı semptomatiktir. Sıklıkla tuzak nöropatiler, mononöritis mültipleks, distal duyusal nöropati ve sensörimotor nöropati görülür. En sık

merkezi sinir sistemi tutulumu ise atlantoaksiyal subluksasyon ve subaksiyal subluksasyona bağlı gelişir. Klinik olarak boyun ağrısı, radiküler ağrı ve myelopati bulguları gözlenebilir.

e. Vaskülit: Kan damarlarının inflamasyonu RA'nın bir çok klinik bulgusu ile birlikte olabilir. Sinovyal zarın inflamasyonu da histolojik olarak postkapiller venüllerin mononükleer hücrelerle infiltrasyonu ile gelişir. RA'da eklem dışı bulguların bir çoğu vaskülit sonucu gelişmektedir. RA tanısı ile vaskülit gelişimi arasında ortalama 14 yıllık bir süre olduğu gösterilmiştir. Vasküliti olan hastaların hemen hepsinde romatoid nodül ve RF pozitifliği saptanmaktadır. Genellikle eklem hastalığı ilerleyip eklemle ilişkili hastalık aktivitesi azaldıktan sonra ortaya çıkmaktadır. Halsizlik, kilo kaybı, miyalji gibi semtomlar görülebilir. En sık görülen şekli cilt tutulumudur. Tırnak yatağı ve parmak pulpalarında infarktlar görülebilir. Vaskülite bağlı iç organ tutulumu klinik ve histopatolojik olarak poliarteritis nodosaya benzemektedir.

f. Hematolojik tutulum: En sık görülen bulgu, hastaların %30-70'inde gözlenen anemidir. En sık nedenleri ise demir eksikliği ve kronik hastalık anemisidir. Lökopeni de sıktır ve genellikle kullanılan ilaçlara bağlı gelişir. Lökopeni, splenomegali ve RA birlikteliği ile giden Felty Sendromu'nda görülebilmektedir. Uzun süreli ve şiddetli RA varlığı, RF pozitifliği ve diğer ekstraartiküler tutulumların varlığı ile birlikte olabilmektedir. Felty Sendromu tanılı hastalarda, nötropeni ile ilişkili olarak infeksiyonlar görülebilmektedir. Bu artmış yatkınlığın sebebi azalmış hücre sayısının yanısıra, polimorfonükleer lökositlerde işlev bozukluğudur. Hastalığın alevlenme döneminde lökositoz görülebilmekle beraber RA'da lökositoz varlığında mutlaka infeksiyon düşünülmelidir.

g. Böbrek tutulumu: Oldukça nadir görülmektedir. En sık nedeni tedavide kullanılan nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). En sık patoloji ise %60 oranında mesengial glomerülonefrittir.

h.Kas tutulumu: Kas güçsüzlüğü RA'da oldukça sık görülmektedir. Sıklıkla eklemde inflamasyon ve ağrı nedeniyle eklemin immobil kalmasına sekonder olarak görülmektedir. Kortikosteroid miyopatisi gibi ilaca bağlı miyopatilerde sıklıkla görülebilmektedir. Nadiren kas enzimlerinin yükselmesiyle seyreden polimiyozit tabloları da görülebilmektedir.

ı. Gastrointestinal sistem tutulumu: Sıklıkla ilaca bağlı olarak görülmektedir. Kortikosteroid ve NSAİİ kullanımına bağlı kanamalar görülebilir. Vaskülitik tutuluma bağlı mesenterik iskemi, hemoraji ve perforasyon gibi komplikasyonlar ise çok nadirdir.

i. Osteopeni ve sekonder osteoporoz: Periartiküler demineralizasyon RA için tipik bulgulardandır. Hem erkek hem de kadın RA'lı hastalarda osteoporoz riski iki kat artmaktadır. Osteoporoz inflamasyon, immobilizasyon ve kortikosteroid kullanımı ile ilişkilidir. RA'nın kortikosteroid kullanımından bağımsız vertebral kırık riskini arttırdığı gösterilmiştir (23).

2. 10. ROMATOİD ARTRİTTE KALP TUTULUMU

Hastaların %10-20'sinde aşikar kalp tutulumu mevcuttur. Kardiyovasküler tutulum RA'da en sık ölüm nedenidir. RA'da genel popülasyona göre %50 oranında artmış kardiyovasküler risk bulunmaktadır. En sık perikardit görülür. Otopsi serilerinde %50 oranında görülürken klinik prezentasyon %10 ile sınırlıdır. Perikarditli hastalarda genellikle eklem inflamasyonu da aktiftir. RA'lı hastaların %3-5'inde kapak tutulumu görülür. Sıklıkla tek kapak tutulur ve bunlar sıklıkla aort ve mitral kapaklardır. Kardiyomiyopati çeşitli nedenlerle gelişebilir. Fokal, diffüz, nekrotizan veya granülomatöz miyokardite bağlı olabileceği gibi steroid gibi kullanan ilaçlara sekonder de görülebilmektedir. Her türlü ileti sistemi bozukluğu görülebilir. RA hastalarının iskemik kalp hastalığı ve miyokardiyal enfarktüs gelişme ihtimali genel popülasyona oranla 2 kat artmıştır. Aterosklerotik koroner arter hastalığının yaklaşık %50'si geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır (23).

2. 11. RA ve ATEROSKLEROZ

RA'da genel popülasyona göre 2 kat artmış kardiyovasküler risk bulunmaktadır. Ultrasonografik olarak karotis veya femoral arterlerde intima media kalınlığı (İMK) ölçümleri subklinik aterosklerozu ortaya koymak amacıyla yapılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalar risk faktörüleri benzer kontrol gruplarıyla karışılaştırıldığında karotis İMK'da artış ortaya konmuştur. Benzer şekilde aterosklerozun dolaylı göstergesi olan endotel disfonksiyonu üzerinde yapılan çalışmalar da RA'da anlamlı bulunmuştur (24).

a. Risk faktörleri; RA'da kardiyovasküler hastalık (KVH) risk artışını sigara, hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bulan çalışmalar giderek artmaktadır. Hastalık süresi, aktivitesi, akut faz reaktanlarının ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı üzerinde durulmasıyla beraber RA'nın kalp hastalığında diabetes mellitus veya hipertansiyon gibi bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşü benimsenmiştir. Bu hastalarda ayrıca sigara ateroskleroz gelişimde bağımsız risk faktörüdür. Sigara aynı zamanda RA patogenezinde en önemli çevresel faktörler arasında yer almaktadır. RA'lı hastalarda genel popülasyona göre fiziksel inaktivite artmıştır. Bu durum beklenen yaşam süresinde azalma ile ilişkilidir (24).

Total ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyinde yükseklik, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde düşüklük koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörüdür. Aktif RA hastalarında HDL ve lipoprotein a düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Hidroksiklorokin (HQ) dışında kullanılan bazı ilaçların da bu etkiyi gösterebildiği bilinmektedir. HQ ise lipid metabolizmasını iyi yönde etkilemektedir (25).

Obezite KVH için risk faktörü olarak bilinmektedir. Metabolik sendrom ve bel çevresi kalınlığının RA'da aterosklerozla ilişkisi de gösterilmiştir. Ancak ilginç şekilde RA'da düşük vücut kitle indeksi (VKİ) artmış mortalite ile ilişkili bulunmaktadır (26). RA'da genel popülasyonla karşılaştırıldığında hipertansiyon sıklığı artmıştır. Serum inflamatuar

mediatörlerinin HT olan hastalarda artmış olması RA'nın hipertansiyonu tetiklediğini düşündürmektedir. Benzer şekilde inflamasyonun insülin direnci üzerine de etkisi olduğu gösterilmiştir (24).

b. İlaçların etkisi: Kortikosteroidlerin, lipid ve glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerinin yanı sıra kan basıncını da yükselterek ateroskleroza katkıda bulunduğu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Karotis arterde saptanan plaklar ile kümülatif steroid dozu arasındaki ilişki gösterilmiştir (27). Diğer yandan steroidlerin inflamasyonu baskılayıcı özelliğinden dolayı aterosklerozu azalttıkları, lipid profilini iyileştirdikleri dolayısıyla iflamasyonun proaterojenik özelliğini azalttıklarını gösteren çalışmalar da mevcuttur (28). Antimalaryallerin lipid profili üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Metotreksat (MTX) iki yönlü bir etkiye sahiptir. MTX kullanan hastalarda homosistein düzeyi artmaktadır. Homosistein endotel hücrelerine toksik olup, LDL oksidasyonunu sağlamaktadır. Homosisteinin aterosklerozla ilişkisi iyi bilinmektedir. Bu hastalar folik asit replasmanı aldıklarında homosistein düzeyi azalmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda MTX'ın azalmış morbidite ve mortalite ilişkisi gösterilmiştir (29). TNF alfa inhibitörleri ile yapılan bir çalışmada TNF alfa inhibitörü kullanmayan hastalara göre kullananlarda akut koroner sendrom riskinde bir artış saptanmamıştır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında risk artışı gözlenmiş ancak TNF alfa inhibitörü kullanmış olanlarda bu risk artışının daha az olduğu bildirilmiştir (30).

c. Ateroskleroz ve RA ortak mekanizmalar: RA'da erken ateroskleroz gelişimi ile ilgili çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır. Endotel hücre disfonksiyonu sigara, hiperlipidemi gibi geleneksel risk faktörleri ile gelişebilmekle birlikte bakteriyel ürünler veya TNF alfa; IL-1 gibi inflamatuar sitokinlerle de oluşabilmektedir. Endotelde nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon bozulmaktadır. Endotel görevini yapamaz ve aktive olarak dolaşımdan inflamatuar hücreleri (makrofaj ve T hücreler gibi) çeker ve subintimada birikime neden olur. Subintimada lipid,

inflamatuar hücre ve düz kas hücreleri birikerek aterosklerotik plak oluşumu başlar. RA'da dolaşımda bulunan TNF alfa, IL-1, IL-6 bu endotel hasarını başlatabilmektedir. RA'lılarda aterosklerotik plaklar incelendiğinde içeriğinde monosit, makrofaj, T hücre yanısıra CRP ve serum amiloid A görüldüğü bildirilmiştir (24). CRP yüksekliğinin yüksek kardiyovasküler risk ile birlikteliği bilinmektedir (30). Akut koroner sendromlu hastalarda RA hastaları ile benzer şekilde CD4 ve CD28 pozitif T hücre grubunda artış gösterilmiştir (24). RA'lı hastalarda 12 haftalık atorvastatin tedavisi ile ESH, CRP ve hastalık aktivitesinde iyileşme yanısıra T hücre sayısı ve supresif etkisinde düzelme bildirilmiştir (31).

2. 12. KARDİYOVASKÜLER RİSK SKORU HESAPLAMASI

Kardiyovasküler mortalitenin RA'da önemi giderek artan yayınlarla ortaya konmaktadır. Bu hastalar için geleneksel değerlendirme yöntemleri yanısıra kardiyovasküler risk profilinin ortaya konması da tedavi ve takip planında yer almalıdır.

EULAR, RA, psöriatik artrit (PsA) ve ankilozan spondilit (AS) hastalarında kardiyovasküler riski değerlendirme amacıyla 10 maddeden oluşan bir öneri rehberi oluşturmuştur (32).

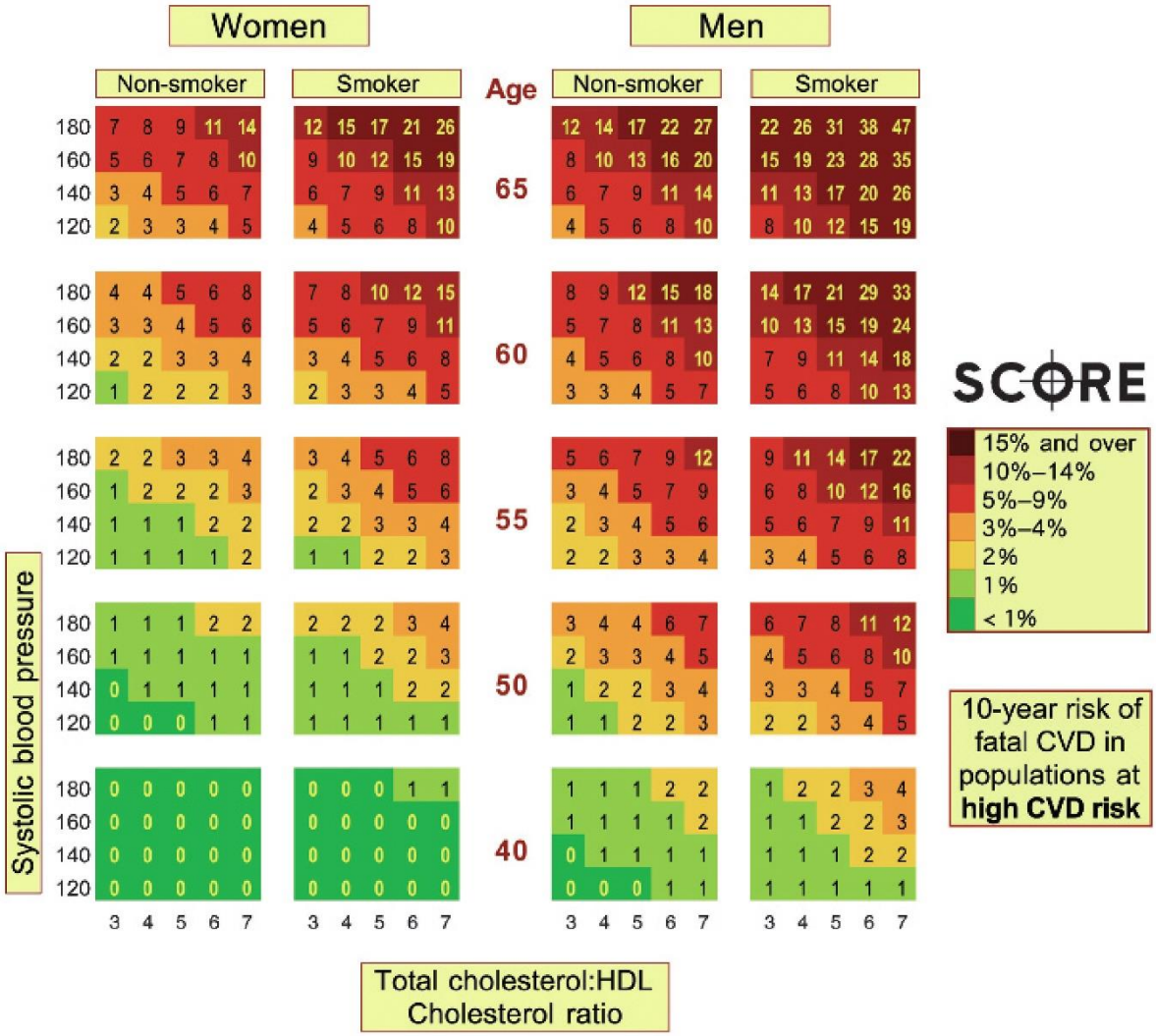
1. RA yüksek KV hastalıkla ilişkilidir. AS ve PsA ile de ilişki bulunmaktadır ancak çalışmalar yeterli değildir. RA kardiyovasküler risk açısından tip 2 diyabet ile eşit sayılmaktadır. Artmış risk, geleneksel risk faktörleri ve inflamatuar sorunların yüksek prevalansından kaynaklanmaktadır. Kronik inflamatuar belirteçlerin KV risk artışı ile ilişkisi güçlü kanıtlarla ortaya konmuştur.
2. Hastalık aktivitesinin erken ve yeterli kontrolü KV riski azaltmak için önemlidir. Anti TNF ve MTX tedavileri en iyi kanıt düzeylerine sahiptir. MTX kullanımında

hiperhomosisteineminin aterogenik etkisinden korunmak için folik asit replasmanı mutlaka tedaviye eklenmelidir.

3. KV risk değerlendirmesi tüm RA, AS ve PsA hastalarında ulusal kılavuzlar kullanılarak yapılmalı ve bu değerlendirme her tedavi değişikliğinde yinelenmelidir. Ulusal kılavuz yokluğunda SCORE risk profili kullanılmalıdır. Düşük risk profili ve hastalık aktivitesine sahip hastalar 2-3 yılda bir değerlendirilebilir. KV risk değerlendirmesi kan basıncı ölçümü, kolesterol ve HDL düzeylerine bakılarak basit bir şekilde rutin vizitle birleştirilebilir.
4. RA'lı hastalarda risk skorlamasına bazı durumlarda 1,5 çarpan faktörü eklenmelidir. Bu durumlar; hastalık süresinin 10 yıldan fazla olması, RF ve ACPA pozitifliği, ekstraartiküler tutulum varlığıdır. Bu şekilde RA'ya özgü modifiye SCORE elde edilmiş olacaktır.
5. Total kolesterol/HDL kolesterol oranı SCORE modeli ile analizde kullanılmalıdır.
6. Tedavi yaklaşımları ulusal kılavuzlar eşliğinde planlanmalıdır.
7. Statin, anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri / anjiotensin reseptör inhibitörleri potansiyel antiinflamatuar etkilerinden dolayı tercih edilmelidir.
8. Siklooksijenaz inhibitörleri, özellikle NSAİD ilaçların KV risk üzerine etkileri net olarak tanımlanmış olup, dikkatli kullanılmaları gerekmektedir.
9. Kortikosteroidler mümkün olan en düşük doz kullanılmalıdır. KV risk üzerine paradoksal etkisi olduğu bilinmektedir. Yüksek doz uzun dönem kortikosteroid kullanımı düşük doz kullanıma oranla yüksek riske sahiptir. Ancak düşük doz kortikosteroid kullanımının KV risk üzerine olumlu etkisi olduğuna dair net kanıtlar da bulunmamaktadır.
10. Sigara bırakma önerilmedir.

2. 12. 1. SCORE Risk analizi:

10 yıllık kardiyovasküler mortalite riski hesaplamaktadır. Tablo üzerinden yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol/ HDL oranı ile değerlendirilmektedir (şekil 1).



Şekil 1: SCORE risk faktörü tablosu: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı ve total kolesterol/HDL oranı çaprazlaştırılarak bir oran saptanır. Bulunan değer çarpan faktörü varlığında 1,5 ile çarpılarak sonuç elde edilir. Çarpan faktörleri: ACPA veya RF pozitifliği, hastalık süresinin 10 yıl ve üzerinde olması ve ekstraartiküler tutulum varlığıdır.

2. 13. TANI

RA şüphesi varlığında hastadan ayrıntılı bir öykü alınmalı ve dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Ağrı, tutukluk ve şişlikle giden periferik küçük eklem tutulumu ve sabah tutukluğunun 30 dakikanın üzerinde olması tipiktir. 6 haftadan kısa süreli artrit varlığında ise akut viral artrit gibi nedenleri düşünmek gerekir. Fizik muayenede hassas ve şiş eklem, eklem hareket kısıtlılıkları, bursit, tenosinovit varlığı değerlendirilir. Laboratuvarda ESH ve CRP yüksek saptanması tipiktir. RF ve ACPA düzeyleri RA açısından sensitiftir.

Sınıflandırma için oluşturulan 1987 yılı ACR (American College of Rheumatology) tanı kriterleri kullanılmaktadır (33).

1987 ACR Sınıflandırma kriterleri;

A. Sınıflandırma Rehberi
1. Yedi kriterden dördü bir hastayı RA'lı olarak kabul etmek için gereklidir.
2. İki ya da daha fazla klinik tanısı olan hastalar hariç tutulmamalıdır.
B. Kriterler
1. Sabah sertliği: Tam olarak iyileşmeden önce eklem içi ve çevresinde 1 saat süren sabah sertliği.
2. Üç veya daha fazla eklem bölgesinde artrit: En az üç eklem bölgesinde eşzamanlı olarak hekim tarafından gözlenen, sadece kemik aşırı büyümesi değil yumuşak doku şişliği veya eklem efüzyonu bulunması. Muhtemel 14 eklem; sağ ya da sol PIF, MKF el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTF eklemler
3. El eklemlerinde artrit: El bileği, MKF veya PIF eklemlerinde artrit.
4. Simetrik artrit: Vücudun her iki tarafındaki aynı eklem bölgelerinin eşzamanlı tutulumu.
5. Romatoid nodüller: Kemik çıkıntılar, ekstansör yüzeyler veya ekleme komşu bölgelerde hekim tarafından gözlenen subkütan nodüller.
6. Serumda RF: Normal kontrol bireylerinin %5'inden daha azında pozitif olarak saptanan, herhangi bir metodla anormal yüksek düzeyde serum RF varlığının gösterilmesi.
7. Radyografik değişiklikler: El ve el bileklerinin posteroanterior grafilerinde, tutulan eklemler ya da çok yakın komşuluklarında erozyonlar veya açık biçimde gözlenen kemik dekalsifikasyonunu mutlaka içeren RA'ya ait tipik değişikliklerin bulunması

Tablo 1. ACR 1987 tanı kriterleri

1-5 arası kriterler en az 6 haftadır var olmalı ve 2-6 arası kriterler ise mutlaka hekim tarafından görülmelidir.

1987 ACR kriterleri RA ile diğer romatizmal hastalıkları birbirinden ayırmak amacıyla oluşturulmuştur. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılması uygun olan bu kriterler, tanı için yol gösterici olabilir ancak kriterlerin tam karşılanmaması tanıyı dışlamaz.

Erken dönem artritte hastalık tanısını kolaylaştırmak amacıyla ise 2010 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (34). 1987 kriterlerinden farklı olarak öncelikle 2 koşul sağlandıktan sonra kriterler hasta üzerinde uygulanabilir. Birincisi en az bir eklemde sinovit olması ve bu sinovitin başka bir nedene bağlı olmamasıdır. Maksimum skor 10 olup, 6 ve üzeri skor RA sınıflaması açısından önemlidir.

2010 ACR/EULAR Sınıflandırma kriterleri

Eklem tutulumu	1 büyük eklem 2-10 büyük eklem 1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok) 4-10 küçük eklem(büyük eklem tutulumu var veya yok) >10 eklem (1 küçük eklem tutulumu şart)	0 1 2 3 5
Seroloji (en az bir test sonucu)	Negatif RF ve negatif ACPA 0 Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	0 2 3
Akut faz reaktanları (en az bir test sonucu)	Normal CRP ve normal ESH 0 Anormal CRP veya anormal ESH	0 1
Semptomların süresi	<6 hafta ≥6 hafta	0 1

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Sınıflandırma kriterleri

2. 14. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

RA'da hastalığın şiddeti, tedavi yanıt ve tedavi seçenekleri konusunda karar verebilmek için hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi büyük öneme sahiptir. ACR RA Clinical Disesase Activity Measures Working Group tarafından RA takibinde öncelikli olarak kompozit indekslerin kullanımı önerilmektedir. Bu indekslerden en sık kullanılanları DAS, DAS28 (hastalık aktivite skoru), SDAI(basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi), CDAI (klinik hastalık aktivite indeksi) ve RAPID3 (hasta indeks verisinin rutin değerlendirmesi) dir (35).

DAS28: DAS, EULAR tarafından 44 eklemin değerlendirildiği bir skorlama sistemi iken; DAS28, 28 eklemin değerlendirmeye alındığı modifiye edilmiş bir formudur. 28 eklemde şişlik ve hassasiyet varlığı, ESH veya CRP değeri, hastalık aktivitesinin global değerlendirmesinden (GHA) oluşan bir formül kullanılarak hesaplanmaktadır. Hesaplamada kullanılan eklemler omuz (2), dirsek (2), el bileği (2), PİF (10), MKF (10) ve diz (2) eklemleridir.

DAS28 = 0.56 * karekök(hassas28) + 0.28 * karekök(şiş28) + 0.70 * ln(ESH) + 0.014 * GHA

DAS28'e göre hastalık aktivitesi

Remisyon	Düşük	Orta	Yüksek
≤ 2,6	2,6 ≤ DAS28 ≤ 3,2	3,2≤ DAS28 ≤ 5,2	≥ 5,2

Tablo 3: DAS28'e göre hastalık aktivitesi

DAS28'e göre iyileşme (başlangıçtan itibaren)

İyi	Orta	Yok
>1,2	1,2 ≥ iyileşme >0,6	≤ 0,6

Tablo 4: DAS28'e göre başlangıçtan itibaren iyileşme

Görsel analog skala (GAS): 10 cm lik bir çizelgede 0 hiç ağrı yok, 10 ise dayanılmaz şiddette ağrıyı simgelemektedir. Hastadan hissettiği ağrıyı 0-10 arasında bir değer vermesi istenir.

Hasta ve doktor global hastalık değerlendirmesi: GAS ile benzer şekilde hasta veya doktorun hastanın genel hastalık durumunu 0 ile 10 arasında puanlaması istenir (35).

Klinikte kullanım kolaylığı sağlamak için DAS28 modifiye edilerek 2 farklı aktivite ölçütü oluşturulmuştur. SDAI hassas ve şiş eklem sayıları, hekim ve hasta tarafından global hastalık değerlendirmesi ile CRP kullanılarak hesaplanmaktadır. CDAI ise SDAI'den farklı olarak CRP hesaplamaya katılmamaktadır. RAPID3'te ise diğer ölçeklerden farklı olarak sadece hasta ifadesine göre değerlendirme yapmaktadır. Fiziksel fonksiyon, ağrı ve hasta global değerlendirmesinden oluşan 3 parametreden oluşmaktadır. Fiziksel fonksiyon, günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlanmayı sorgulayan 10 sorudan oluşmaktadır. RAPID3, DAS ve CDAI ile iyi korelasyon göstermekte olup, sadece hasta perspektifli olması ve şiş, hassas eklem değerlendirilmemesine rağmen yararlı olarak görülmektedir.

Radyolojik skorlamanın da aktivite takibinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Ancak düşük hastalık aktivitesi veya remisyondaki hastalarda radyolojik değişikliklerin anlamlı bulunmaması, radyolojik skorlamada azalma saptanan hastalarda hastalık aktivite değişiminin gösterilememesi nedeniyle kullanımı önerilmemektedir (26).

2. 15. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

Hastalık şiddeti, tedavi planı ve tedaviye yanıtı değerlendirmede hastalık aktivitesine ek olarak fonksiyonel değerlendirme önem arz etmektedir. Fonksiyonel değerlendirme bireyin, günlük yaşamı, boş zamanları değerlendirme aktiviteleri, mesleki uğraşları, sosyal ilişkileri ve

diğer beklenen davranışları için gerekli işleri yerine getirmedeki becerilerinin ölçülmesi olarak tanımlanabilir. Yeterlilik ve kısıtlılıkları ortaya koyar. Aktivite ve katılım durumu sorgulanarak değerlendirilir. RA'da fonksiyonel değerlendirme için ağrı, hareket kısıtlılığı gibi bozukluklar, immobilite gibi aktivite bozuklukları, sosyal ve mesleki katılımın kısıtlanması ve yaşam kalitesinde bozulma sorgulanmalıdır. RA'da fonksiyonel değerlendirme ölçekleri RA spesifik ve jenerik ölçekler olarak ikiye ayrılmaktadır.

RA spesifik ölçekler: HAQ (sağlık değerlendirme anketi), modifiye HAQ, AIMS (artrit etki ölçüm skalaları), AIMS kısa form, AIMS 2, RAQoL (RA yaşam kalitesi ölçeği)

Jenerik ölçekler: SF36 (kısa form 36), NHP **(**Nottingham Sağlık Profili)

Sağlık değerlendirme anketi (HAQ): RA'ya özgü, fonksiyonel özürlülüğü değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. 8 alt başlıkta 20 günlük aktivite ilişkili sorudan oluşmaktadır. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (35,36). HAQ'ın 8 soru ile kısaltılmış formu modifiye HAQ oluşturulmuştur.

Fonksiyonel değerlendirmede el kas gücü ölçümleri ile yürüme mesafesi ölçümleri de kullanılabilmektedir.

Artrit etki ölçüm skalaları (AIMS): RA'ya özgün olup, fiziksel sosyal ve psikolojik değerlendirme sunmaktadır. 9 bölüm, 67 sorudan oluşur; 15-20 dk gibi bir sürede tamamlanabilir. Modifiye formları bulunmaktadır: AIMS 2 78 soru, kısa form AIMS 26 sorudan oluşur. AIMS 2, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

RA yaşam kalitesi ölçeği (RAQoL): RA'ya özgüdür. Evet hayır şeklinde cevap verilen 30 sorudan oluşmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (37).

Kısa form 36 (SF36): RA'ya özgü olmayan ancak RA'da geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiş, 8 alt başlık ve 36 sorudan oluşan bir ankettir.

Nottingham Sağlık Profili (NHP): Uyku, enerji düzeyi, emosyonel durum, sosyal izolasyon, fiziksel mobilite ve ağrı alt başlıklarından oluşan 38 soru içermektedir. RA için

geçerlilik ve güvenilirlik çalımaları bulunmaktadır. Hastalık aktivitesini göstermede etkindir, enerji, ağrı ve uyku bölümlerinin DAS ile korelasyonu daha yüksek olarak bulunmuştur. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (38).

Klinik uygulama ve çalışmalarda ölçekler benzer işleve sahip olsalar da, en popüler jenerik ölçek; SF-36, en popüler spesifik ölçek ise HAQ olarak kabul edilmektedir.

2. 16. REMİSYON KRİTERLERİ

1981'de ACR tarafından remisyon kriterleri geliştirilmiştir. Kesin RA tanısı olan bir hastanın ardışık en az 2 ay süreyle aşağıda belirtilen kriterlerin en az 5 tanesini karşılaması durumunda hasta remisyondadır.

Bu kriterler;

1. Sabah tutukluğunun olmaması veya 15 dakikadan kısa sürmesi
2. Yorgunluk olmaması
3. Eklem ağrısı şikayetinin olmaması
4. Eklemde hassasiyet ya da hareketle ağrının olmaması
5. Eklemde veya tendon kılıflarında, yumuşak doku şişliğinin olmaması.
6. Eritrosit sedimantasyon hızının, kadınlarda 30 mm /saat ve erkeklerde 20mm/saat'in altında seyretmesidir.

ACR tarafından kullanılması önerilen tedaviye yanıt kriterlerinde şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, hasta ve doktor global değerlendirmesi, ağrı, fiziksel fonksiyon ve akut faz reaktanlarından oluşan 7 temel parametre kullanılmaktadır. Bu parametrelerden şiş ve hassas eklem ve kalan 5 parametrenin en az 3 ünde %20 azalma olması ACR20 yanıtı olarak değerlendirilmektedir. ACR50 ve ACR70 yanıtları da benzer şekilde %50 ve %70'lik iyileşmeyi göstermektedir (39).

2. 17. TEDAVİ

RA'da tedavi farmakolojik ve nonfarmakolojik olarak ikiye ayrılmaktadır.

2. 17. 1. Nonfarmakolojik tedavi

RA tanısı almış bir hastada tedavi planının birinci basamağını hasta eğitimi almaktadır. Hastalık, ilaçlar, hastalık aktivitesi gibi konularda bilgilendirilen, sıkı kontrol ve tedaviye uyumun önemi anlatılan hastaların tedaviden fayda görme oranları oldukça yüksektir.

RA hastalarının sosyal destek ihtiyaçları oldukça fazladır (40). Hastalığın medikal tedavisinden önce hastalara sunulan öneriler Tablo 5 de özetlenmiştir.

1. Artritli eklem istirahat ettirilmelidir.
2. Uzun süre hareketsiz kalan eklem çevresindeki kaslarda gelişebilecek atrofiyi önlemek ve eklem hareket devamlılığı için egzersizler verilmelidir.
3. Hastalar düzenli aerobik egzersize yönlendirilmelidir. Gerekli durumlarda rehabilitasyon programları düzenlenmelidir.
4. Kilo kontrolü ve düzenli beslenme hakkında bilgilendirilmelidir. Gerekli durumlarda diyetisyene yönlendirilmelidir.
5. Hem hastalık hem de kullanılan ilaçların sonucu olarak gelişebilecek osteoporoza karşı gereken önlemler alınmalıdır.
6. Kardiyovasküler hastalıklar açısından sıkı takip edilmeli, düzenli aralıklarla risk analizleri yapılmalıdır.
7. Sigara kullanımı varlığında bıraktırılması için öneri ve yönlendirmeler yapılmalıdır.
8. Canlı aşılar dışında, uygun aşılama yapılmalıdır (hepatit B, 5 yılda bir pnömokok ve yıllık influenza aşıları)

Tablo 5: ACR 2008 kılavuzunda başlıca medikal tedavi dışı öneriler

2. 17. 2. Farmakolojik tedavi

RA etiyoloji ve patogenezi tam olarak ortaya konulamamış bir hastalık olması nedeniyle halen hedeflenen tedavi başarısına ulaşılamamıştır. 2 yıldan daha kısa süreli RA hastalarının %80'inde radyolojik eklem hasarı bulunmuştur. Erken RA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada 4. aydaki MRG görüntülemelerinde %45, direk grafide %15 eklem erozyonu saptanmıştır (31). Eklem hasarı ve fonksiyonel kayıpların özellikle hastalığın erken döneminde hızlı seyretmektedir. Bu nedenle RA tedavisinin erken başlanması önem arz etmektedir. Erken tedaviye başlanan hastalarda, hastalık aktivitesinin çok daha iyi kontrol altında alındığı ve radyolojik progresyonunun azaldığı çok daha iyi kontrol altına alındığı gösterilmiştir (41).

Tedavi ve takipte en güncel yaklaşım hedefin tedavisi (treat to target) olarak görülmektedir. Bu yaklaşıma göre bir hedef belirlenir ve o hedefe varmak için strateji geliştirilir. RA'da hedefin tedavisi ilkeleri aşağıdaki gibidir (42).

1. Primer hedef remisyon olmalıdır.
2. Klinik remisyon inflamatuar hastalık aktivite belirti ve bulgularının olmaması şeklindedir.
3. Alternatif hedef ise düşük hastalık aktivitesine ulaşabilmektir.
4. Arzu edilen hedefe ulaşılması durumunda tedavi 3-6 ayda bir yeniden düzenlenmelidir.
5. Hastalık aktivite ölçümleri düzenli yapılmalı (yüksek hastalık aktivitesi olanlarda ayda bir/düşük hastalık aktivitesi olanlarda 3-6 ayda bir)
6. Tedavi kararını verirken geçerli bir hastalık aktivite ölçümü kullanılmalıdır.
7. Yapısal değişiklik ve fonksiyonel kısıtlılık tedavi planında göz önünde bulundurulmalıdır.
8. Hedef hastalığın tüm aşamalarında sürdürülebilir olmalıdır.

9. Hastalık aktivitesi ölçütleri seçimi ve tedavi hedefi tayini komorbidite, hasta faktörü ve ilaç riskleri düşünülerek verilmelidir.
10. Hasta hedef ve planlanan strateji hakkında bilgilendirilmelidir.

RA tedavisinde 4 temel ilaç grubu bulunmaktadır.

1. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
2. Steroidler
3. Biyoloik dışı DMARD'lar
    a) Metotreksat (MTX)
    b) Sulfosalazin (SSZ)
    c) Hidroksiklorokin (HQ)
    d) Lenflunomid (LEF)

Biyolojik ilaçlar

a) TNF alfa inhibitörleri (etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab, sertulizumab pegol)
b) IL-6 inhibitörü (tosilizumab)
c) T hücre kostimulatörü (abatasept)
d) B hücre deplesyonu (rituksimab)
e) JAK inhibitörleri (tofacitinib)
f) IL-1 inhibitörleri (anakinra)

Hastalığın başlangıcından itibaren en etkili tedavi uygun dozlarda kullanılan MTX tedavisidir. Gereklilik halinde DMARD'ların kombinasyonları da kullanılabilmektedir. Kombine DMARD kullanımının tekli tedaviden daha etkili olduğu düşünülmektedir (39,40). Başlangıçta biyolojik ajanların kullanımının bazı çalışmalarda faydalı olduğu gösterilse de mükemmel sonuçlarla korele değildir. DMARD'larla tedaviye yanıtın olmaması veya yetersiz

kalması durumunda biyolojik ajanlar kullanılabilmektedir. Biyolojik ajanların MTX ile kombine kullanımları tekli kullanımlarına göre daha etkin bulunmaktadır.

Tedavide 3. aydaki hastalık aktivitesinin 1. yılda ulaşılacak hastalık aktivitesinin en güçlü göstergesi olduğu bildirilmektedir. 3.ayda hastalık aktivitesi yüksek seyreden hastalarda 1. yılda remisyon veya düşük hastalık aktivite hedefine ulaşımının zor olacağı öngörülebilmektedir. Aynı zamanda erken DMARD tedavisi ile radyolojik progresyon da azalmaktadır.

Geç tanı alan, iyi tedavi edilememiş ve komplikasyon gelişmiş hastalarda ise durum daha karmaşık hale gelmektedir. Bu hastalarda tedavi başarısı da daha düşük olmaktadır. Bu hastalarda tedavi seçiminde hastanın sistemik tutulumu DMARD ve biyolojik ajan seçiminde kısıtlamalara yol açacaktır (40-42).

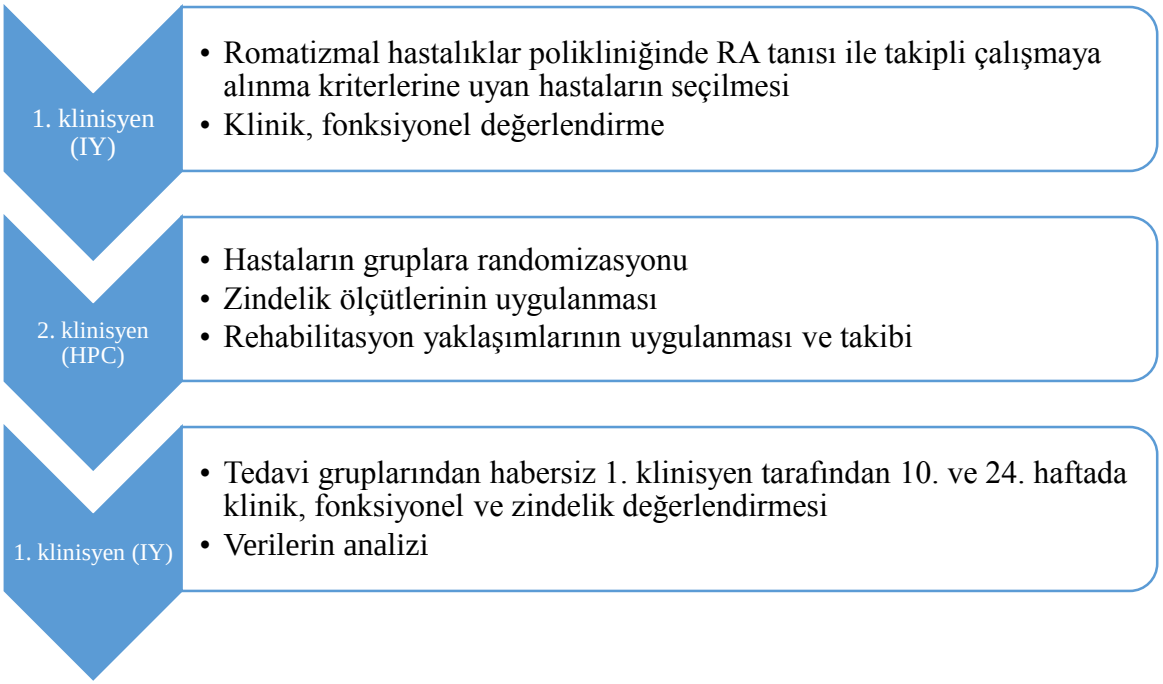
RA tanı ve tedavisinde geçtiğimiz 20 yılda yaşanan önemli gelişmelere karşın remisyon oranları halen arzulanan seviyede değildir. En gelişmiş stratejik yaklaşımların uygulandığı, biyolojik ajanların kullanıldığı çalışmalarda ve kayıt kütüğü verilerinde dahi remisyon %35'i aşmamaktadır. Ülkemizde 896 hastayı içeren TRAV verilerine göre biyolojik ilaç kullanımı %22 olan bir hasta grubunda remisyon oranı %21 iken, düşük hastalık aktivitesinin %13 hastada sağlanabildiği bildirilmiştir (43). Bu durum tüm çabaya karşın çoğu hastada inflamatuar sürecin tam anlamıyla azaltılamadığını göstermektedir. Kümülatif inflamasyon ise özellikle KVH ve malignite riskinde artışa neden olmaktadır.

Çalışmamızın amacı tüm tedavilere rağmen orta derecede hastalık aktivitesi olan RA'lı hastalarda kardiyak rehabilitasyon programının KVH risk profili ve hastalık aktivitesi üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Hipotezimiz kardiyak rehabilitasyon programının hastalık aktivitesi üzerine olumlu etkisinin olduğudur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Mart 2014- Nisan 2015 tarihleri arasında ACR/EULAR 2010 RA sınıflandırma kriterlerini dolduran, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Romatizmal Hastalıklar Polikliniğinde takip edilen hastalar dahil edildi. Çalışma öncesinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı (etik kurul protokol no: 09.2013.0412) alındı (Ek-1). Çalışma prospektif randomize kontrollü olarak tasarlandı. Hipotezimizin doğrulanması için hastalığı orta derecede aktif olan hasta grubuna ihtiyaç duyulmakta idi. Hipotezimizin test edilmesindeki temel parametre olan DAS28 için yapılan pilot çalışmada ortalama±standart sapma 4±0,5 olarak hesaplandı. Minimal değişim oranı 0,6 olarak belirlendi. Alfa değeri 0,05, 1-beta değeri 0,2 olarak hesaplandığında çalışmaya gruplara sekizer hasta alınması gerektiği hesaplandı.

Hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden 47 hasta "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" doldurdu. Çalışmaya katılan hastalar kardiyak rehabilitasyon ve egzersiz grubu olarak 2 gruba randomize edildiler. Gruplar arasına hastaların homojen dağılması çalışma açısından çok önemli olduğundan çalışmaya hasta seçimine özel önem verildi. Çalışmanın genel akış şeması sekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2: Çalışma akış şeması

Birinci klinisyen tarafından çalışmaya hasta alınma kriterleri aşağıdaki gibi belirlendi

1. 45-75 yaşları arasında kadın olmak
2. ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre romatoid artrit tanısı almış olmak
3. Uygulanan tüm tedavi yöntemlerine karşın DAS28 skoru 3,2- 5,1 arasında olması

Bu kriterleri sağlayan ancak aşağıdaki özelliklere sahip hastalar ise çalışmadan çıkarıldı

1. DAS28 skorunun <3,2 veya >5,1 olması
2. Egzersiz testinin kontraendike olduğu hastalar
3. Hastanın programa katılmayı istememesi ve aydınlatılmış onam formunu imzalamaması
4. Bisiklet ergometri kullanımını ve yürümeyi engelleyecek düzeyde nörolojik hastalık, alt ekstremite deformitesi veya hastalığı
5. Mental durumunun iyi olmaması

Katılımcıların adı, soyadı, yaşı, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, medeni durum eğitim durumu meslek bilgileri, kullandıkları ilaçlar, kortikosteroid kullanım öyküsü, ekstraartiküler tutulum varlığı, sistemik tutulum varlığı ve ek hastalıkları sorgulanarak

kaydedildi. RA hastalık süresi ve sigara kullanımları sorgulandı. Hastalar gruplara randomize edilirken yukarıda belirtilen tüm özellikler hesaba katıldı.

Hastaların mevcut takip dosyaları incelenerek ACPA ve RF düzeyleri ile beraber son ESH ve CRP ve rutin tetkikleri kaydedildi. Hastaların ayrıca lipid profili istendi. Hastaların hepsi bir kardiyolog tarafından değerlendirilerek ekokardiyografileri yapıldı ve EKG'leri çekildi. Tüm hastalara DAS28 skoru ve SCORE risk profili hesaplaması yapıldı. SCORE modeli için; yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, total kolesterol/ HDL kolesterol oranı kullanılarak 10 yıllık fatal kardiyovasküler risk yüzdesi elde edildi.

Hastalara yaşam kalitesi değerlendirmesi amacıyla kısa form 36, fonksiyonel değerlendirme amacıyla HAQ anketi ve psikolojik değerlendirme amacıyla ise Beck Depresyon envanteri uygulandı. İlk muayene günü 6 dakika yürüme testi yapıldı. Aynı gün yorgunluktan etkilenmemesi amacıyla egzersiz tolerans testi hastalar 2 gün sonra tekrar çağrılarak yapıldı. Hastalara ait standart değerlendirme formu Ek-1'de sunulmuştur.

3. 1. Çalışmada Kullanılan Değerlendirme Parametreleri

Kısa form 36 (SF36): Yaşam kalitesini değerlendiren bir ölçektir. 5 dakika içerisinde tüm sorulara cevap verilebilmesi önemli bir avantajıdır. Değerlendirmede son 4 hafta göz önünde bulundurulmaktadır. Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık algısı, vitalite (enerji), sosyal fonksiyon, emosyonel durum ve mental sağlıktan oluşan 8 alt başlığı bulunmaktadır. Her madde 0-100 arasında skorlanır. 0 kötülük hali, 100'e doğru artan puanlar ise iyilik halini temsil eder. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır (44).

Sağlık değerlendirme anketi (HAQ): Fonksiyonel özürlülüğü değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. 8 alt başlıkta 20 günlük aktivite ilişkili sorudan oluşmaktadır. 8 alt

başlıkta 2 veya 3 sorunun bulunduğu; giyinme ve kişisel bakım, ayağa kalkma, yataktan çıkma, yeme-içme hareketleri, yürüme merdiven çıkma, yıkanma-tuvalet, yükseğe ve yere ulaşma, elle kavrama ve günlük aktivitelerden oluşmaktadır. Her soru 'son bir hafta boyunca …… yapabiliyor musunuz?' şeklindedir. Anketteki sorulara 0-3 arasında puan verilmektedir. 0, hiç zorlanmadan yatığı aktiviteleri, 3 ise hiç yapamadıklarını temsil etmektedir. Hesaplamada öncelikle her alt başlıktaki sorulara verilen cevaplara verilen en yüksek puanlar alınır. Aktivite için yardımcı cihaz kullanımı varlığında 1 puan eklenir. Hesaplanan 8 puanın ortalaması alınarak total HAQ skoru elde edilir. Total skor 0-1 arası puan: hafif, 1,1- 2 arası orta, 2,1 – 3 arası ise ileri derecede fonksiyonel kayıp olarak değerlendirilmektedir (35,45). HAQ'ın çeşitli versiyonları oluşturulmuştur. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (36).

Beck depresyon envanteri: 21 sorudan oluşan depresif duygulanım ile ilişkili davranışların sorgulandığı bir ölçektir. Her soruya 0-3 arası puan verilmektedir. 10-18 puan hafif, 19-29 puan orta, 30-63 puan ağır depresyon olarak değerlendirilmektedir. Hisli ve ark. tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır(46).

6 dakika yürüme testi (6DYT): Kardiyopulmoner rehabilitasyonda oldukça sık kullanılan, submaksimal indirekt olarak egzersiz kapasitesini ölçen bir testtir. 30 metrelik bir düz zemin parkuru belirlenir. 6 dakika süre içerisinde hastanın yürüdüğü mesafe metre cinsinden hesaplanır. Hasta teste balamadan önce 15 dakika bir sandalyede oturtularak dinlendirilir. Normal değerler yaş, cinsiyet, VKİ ile değişmesine rağmen 400-700 m arası normal kabul edilebilir. Hastaya 6 dakika boyunca kendi yürüme hızında yürüyeceği, baş dönmesi nefes darlığı gibi bir durumda testi sonlandırabileceği, 6 dakika boyunca gerek duyarsa oturup dinlenebileceği anlatılmalıdır. Son 1 ay içinde geçirilmiş unstabil anjina ve miyokard infarktüsü test için kesin, İstirahat KB 180 üzeri ve istirahat kalp hızı: 120 üzeri olması ise göreceli kontraendikasyondur. 6 DYT'nin minimal anlamlı değişiklik 54 metredir. 6DYT'nin VO2maksimum ile korele olduğu bildirilmiştir (47).

Egzersiz tolerans testi: Egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Egzersiz testine gelmeden önce hastalara rahat kıyafetler giyinmeleri, 3 saat önce yeme içmeyi kesmeleri, sigara kullananların sigara içmeden gelmelerini anlatmak gerekmektedir. Test öncesi hastalar ayrıntılı muayeneden geçirilmeli ve egzersiz testi açısından kontraendikasyon varlığı değerlendirilmelidir.

Egzersiz stres testi kontraendikasyonları aşağıdaki gibidir:

1. Unstabil anjina
2. Kontrolsüz kardiyak aritmi varlığı
3. Ciddi aort stenozu
4. Kontrol edilemeyen kalp yetersizliği
5. Tüm akut kardiyak durumlar
6. Akut infeksiyonlar
7. Tromboflebit
8. Kontrolsüz diyabet

Test submaksimal veya maksimal olarak yapılabilmektedir. 220- yaş formülü ile hesaplanan maksimum kalp hızının %85-100 üne ulaşıldığında sonlandırılarak yapıldığında maksimal; maksimum kalp hızının %60-85'ine ulaşılarak sonlandırıldığında ise submaksimal egzersiz testi yapılmış olur. Maksimal egzersiz testinde hasta tükenme derecesinde efor sarf eder. Nefes darlığı, bacaklarda yorgunluk gibi durumlar daha sık görülür. Submaksimal egzersiz testi riskli hasta gruplarında daha güvenlidir. Egzersizin başından itibaren sürekli kalp hızı, arteryel oksijen satürasyonu ve EKG ritmi ile 2 dakikada bir kan basıncı takibi yapılmaktadır. Özellikle maksimal egzersiz testi yapılırken bazı durumlarda testi maksimum kalp hızına ulaşılması beklenmeden sonlandırmak gerekir. Bunlar;

1. Test süresince verilen yük artmasına rağmen sistolik kan basıncından 10mm/Hg'den fazla düşüş görülmesi ve/veya iskemi bulgusu görülmesi

2. Test süresince kalp hızı artışı görülmemesi veya aritmi gelişmesi
3. Hastanın testi bitirmeyi istemesi
4. Anjina, baş dönmesi, bulantı, siyanoz gelişmesi
5. 1 mm'nin üzerinde ST elevasyonu görülmesi
6. Kan basıncının aşırı yükselmesi (sistolik >250 diyastolik>115 mm/Hg)
7. Yorgunluk bacak ağrıları veya krampları

Egzersiz testi için ergometre olarak adlandırılan cihazlar kullanılmaktadır. Koşu bandı, bisiklet ergometre ve alt ekstremitesini kullanamayan hastalar için ise kol ergometresi kullanılabilir. Koşu bandında uygulanan test için sıklıkla Bruce protokolü kullanılmaktadır. Bisiklet ergometresi koşu bandı ile iyi korelasyon gösterir. Vücut ağırlığının etkisi az olduğundan yürümekte zorlanan veya kas iskelet sistemi hastalığı olanlarda daha uygun olabilir. Göğüs daha stabil olduğundan EKG ve kan basıncı değişiklikleri de daha iyi değerlendirilebilir. Bisiklet ergometrenin dezavantajı olan bir durum hastaların pedal çevirmeye alışık olmamalarıdır. Kas yorgunluğu koşu bandına göre daha çabuk gelişir ve hedef kalp hızına (HKH) ulaşılamayabilir. Bu nedenle bisiklet ergometre ile koşu bandındaki hesaplanan değerlerden %5-25 daha düşük kapasite göstermektedir (48). Bizim çalışmamızda hastalara egzersiz tolerans testi ilk değerlendirmenin ardından 2 gün sonra kliniğimiz Kardiyak Rehabilitasyon Ünitesinde yapıldı. Test için Ergoline bisikletli (Ergoselect 2 model 600) ergometre sistemi ile Opticare yazılım programı kullanıldı. Hastanın yaşı, boyu kilosu programa girildikten sonra maksimum kalp hızı hesaplandı. HKH submaksimal olarak maksimum kalp hızının %60-85'i olarak hesaplandı. 30 watt pedal yükü ile başlanarak her 2 dakikada bir 15 watt artış ile dakikada 55-65 sabit pedal çevirme hızı sağlanmaya çalışılarak test sürdürüldü. HKH ulaşılması veya hastanın yorgunluk nedeniyle hastanın durmak istemesi durumunda test sonlandırıldı. Ulaşılan maksimum pedal yükü watt cinsinden, dakikadaki maksimal enerji tüketimi (ml/kg/dk) MET değeri olarak ve maksimal enerji tüketimi (kcal/dk)

kaydedildi. Elde edilen bu veriler kardiyak rehabilitasyon grubundaki hastaların rehabilitasyon programını düzenlemek amacı ile kullanıldı.

Hastaların başlangıç değerlendirilmesi tamamlandıktan sonra hastalar gruplara randomize edilerek tedavi programları düzenlendi.

3.2. Uygulanan rehabilitasyon yaklaşımları

Kardiyak rehabilitasyon grubundaki rehabilitasyon yaklaşımı: Test sonucun göre her hastaya bireysel aerobik egzersiz programı düzenlendi. Maksimum yükün hasta vücut ağırlığına oranı hesaplandı. Bu oran birin altında ise düşük yoğunluklu aralıklı eğitim programı, 1 ve üzerinde ise maksimum yük ile korele sabit kalp hızı ile eğitim programı (endurans eğitimi) planlandı. Her hastaya kendine özel egzersiz programı oluşturulup, haftalık olarak yapılan değerlendirmeler ile program revize edildi.

Kardiyak rehabilitasyon grubundaki tüm hastalar sabit devir sayısı ve azaltılmış yük ise başlangıç ve bitişte beşer dakika ısınma ve soğuma için çalıştılar. Aralıklı eğitim programına dahil hastalarda her hastaya test sonucuna göre uygun maksimum yük değeri belirlendi. Isınma süresi sonunda 1 dakika düşük, 1 dakika maksimum yük ile olmak üzere 20 dakika çalıştılar. Sabit kalp hızı yöntemine dahil hastalarda HKH aralığı Karvoneen yöntemine göre hesaplandı. Karvonen yönteminde HKH aralığı: (Maksimal KH- istirahat KH) %60-80 + istirahat KH formülü ile hesaplandı. Bu aralık cihaza kaydedildi. Maksimal yükü daha önce yapılan test ile belirlenmiş olduğundan, yükün bu sınırı aşmadan değiştirilmesi ile ve hastanın HKH aralığında kalp hızını sabit tutacak şekilde çalışılması sağlandı. Bisiklet ergometre eğitimi sonrası germe ve güçlendirme egzersizleri ile seans sonlandırıldı. Güçlendirme egzersizleri 1 repetitation maksimum (RM) hesaplanarak düzenlendi. Alt ve üst ekstremitede 3 büyük ayrı kas grubunun bir defada kaldırabildiği maksimal yük belirlendi. Daha sonra üst ekstremitede biseps, triseps,

deltoid; alt ekstremitede kuadriseps, hamstring, abduktör kas grupları çalıştırıldı. Hastalara 1 RM %75'i kadar direnç ile 3x10 tekrarlı izotonik egzersizler yaptırıldı. Rehabilitasyon süreci 10 hafta boyunca haftada 3 gün devam etti. 10. haftada sonlanan kardiyak rehabilitasyon programı ardından hastalar ev egzersiz programı düzenlenerek 24. haftada tekrar değerlendirildi. Ev egzersiz programı yapıldığı sürede hastalar 2. klinisyen tarafından 2 haftada bir telefon ile aranarak egzersiz programına uyumları sağlanmaya çalışıldı. 24. haftada ev egzersiz programına tam anlamı ile uyup uymadıkları sorgulandı.

Ev egzersizi grubu: Hastalara egzersiz kapasitelerine göre haftada 3 gün 20-45 dk arası tempolu yürüyüş ve sonrasında germe ile güçlendirme egzersizlerinden oluşan bir ev egzersiz programı 24 hafta boyunca uygulamaları önerildi. Her hastanın egzersiz programı bireysel olarak planlandı. Hastalar 2 haftada bir telefonla aranarak ev programına uymaları konusunda teşvik edildiler. Hastalar 10. ve 24. haftada tekrar değerlendirildiler. 24. Haftada ev egzersiz programına uyumları sorgulandı.

Kardiyak rehabilitasyon ve ev egzersizine ait tüm hastaların 10. ve 24. haftada DAS28 skoru ve SCORE risk profili hesaplandı. SF36, HAQ ve Beck depresyon ölçekleri dolduruldu. 6 dakika yürüme testi ile yürüme testinden farklı bir günde egzersiz tolerans testi tekrarlandı.

3. 3. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 20) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile analiz edildi. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, nicel verilerin karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümler için genel lineer model ve Tukey HSD yöntemi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 47 hasta dahil edildi. Kardiyak rehabilitasyon grubuna 25, ev egzersiz grubuna 22 hasta alındı. Kardiyak rehabilitasyon grubundan 5 kişi tedavi programına devam edememe veya düzensiz takip nedeniyle, ev egzersiz grubundan 2 kişi düzensiz takip nedeniyle çalışma dışı kaldı. Çalışma 20 kardiyak rehabilitasyon ve 20 ev egzersiz grubu hastası ile tamamlandı.

4. 1. Demografik veriler ve hastaların gruplara göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastalar yaş, boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi, ACPA ve RF düzeyleri, ejeksiyon fraksiyonu, eğitim, meslek ve medeni durumu için gruplara dengeli dağılmıştır. Nicel veriler tablo 6'de, nitel veriler tablo 7'de sunulmuştur. Bu verilerin analizine göre iki grup arasında yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, RA süresi ACPAve RF düzeyleri ile eğitim durumu meslek ve medeni durum açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

	Kardiyak rehabilitasyon (n=20)	Ev egzersiz (n=20)	f değeri	p değeri
Yaş (yıl)	57.9 ± 6.1	57.4 ± 5.1	0,776	0,756
Boy (cm)	158.8 ± 4.3	162.3 ± 6.7	2,828	0,161
Kilo (kg)	78.9 ± 13.7	81.1 ± 14.1	0,608	0,625
VKİ (kg/m2)	31.3 ± 5.34	31.2 ± 5.5	0,546	0,951
EF (%)	65.2 ± 3,9	66.0 ± 5,8	1,917	0,603
RF	76.5 ± 125.4	57.8 ± 66.2	1,033	0,559
ACPA	60.0 ± 94.8	37.1 ± 55.8	5,102	0.359
RA süresi (yıl)	13,90 ± 7,35	13,5 ± 8,29	0,475	0.857

Tablo 6: Gruplara göre yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ), ejeksiyon fraksiyonu (EF), romatoid faktör (RF) ve sitruline karşı gelişen peptid antijen (ACPA) ortalamaları ve bağımsız değişken t testi analizi

Eğitim	Kardiyak rehabilitasyon	Ev egzersiz	p değeri
Okur-yazar değil	4 (%20)	8 (%40)	0.348
Okur-yazar	1 (%5)	3 (%15)	
İlköğretim	12 (%60)	7 (%35)	
Ortaöğretim	2 (%10)	2 (%10)	
Üniversite	1 (%5)	0 (%0)	
Meslek			
Ev hanımı	17 (&85)	19 (%95)	0.325
Emekli	1 (%5)	1 (%5)	
İşçi	2 (%10)	0 (%0)	
Medeni durum			
Evli	18 (%90)	18 (%90)	0.513
Bekar	1 (%5)	0 (%0)	
Dul	1 (%5)	2 (%10)	

Tablo 7: Gruplara göre eğitim düzeyi, meslek ve medeni durumun ki kare analizi

Her iki gruba ait hastaların özgeçmişine yönelik olarak hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), periferik arter hastalığı (PAH), kronik böbrek hastalığı (KBH), tiroid bozuklukları, solunum sistemi hastalıkları varlığı ve sigara kullanımı sorgulandı. Çalışmaya katılan hastalar arasında özgeçmişinde KAH, KKY ve PAH olan kimse yoktu. Sorgulanan diğer özgeçmişe ait özellikler her iki gruba ki kare testine göre eşit dağılmıştı (p>0,05) (Tablo 8).

		Kardiyak rehabilitasyon (n=20)	Ev egzersizi (n=20)	p değeri
HT	Var	9 (%45)	14 (%70)	0.110
	Yok	11 (%55)	6 (%30)	
DM	Var	7 (%35)	7 (%35)	1,000
	Yok	13 (%65)	13 (%65)	
HL	Var	4 (%20)	4 (%20)	1,000
	Yok	16 (%80)	16 (%80)	
KAH	Var	0 (%0)	0 (%20)	Hesaplanamadı
	Yok	20 (%100)	20 (%100)	
KKY	Var	0 (%0)	0 (%20)	Hesaplanamadı
	Yok	20 (%100)	20 (%100)	
PAH	Var	0 (%0)	0 (%20)	Hesaplanamadı
	Yok	20 (%100)	20 (%100)	
KBH	Var	0 (%0)	1 (%5)	0.311
	Yok	20 (%100)	19 (%95)	
Tiroid bozuklukları	Var	2 (%10)	1 (%5)	0.548
	Yok	18 (%90)	19 (%95)	
Solunum sistemi hastalıkları	Var	2 (%10)	0 (%0)	0.147
	Yok	18 (%90)	20 (%100)	

Tablo 8: Gruplara göre özgeçmiş özelliklerinin dağılımı ve ki kare testi ile istatistik analizi

Hastaların RA için çalışmaya alındığı andaki medikal tedavileri tablo 9'de özetlenmiştir.

	Kardiyak rehabilitasyon	Ev egzersiz
Yalnız Metotreksat	0	2
Yalnız kortikosteroid	0	1
Yalnız hidroksiklorokin	1	0
Yalnız sulfosalazin	0	0
Yalnız leflunamid	1	2
Biyolojik ajan	5	6
Metotreksat+kortikosteroid	3	4
DMARD kombinasyonu	6	1
DMARD kombinasyonu+ kortikosteroid	4	4

Tablo 9: Gruplara göre medikal tedavilerin dağılımı (DMARD: hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç)

Kalp hastalığı tutulumu ile ilgili olabilecek parametrelerden sigara kullanımı, kortikosteroid kullanım öyküsü ve ekstraartiküler tutulum varlığı parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 10) (p>0,005).

		Kardiyak rehabilitasyon (n=20)	Ev egzersizi (n=20)	p değeri
Sigara kullanımı	Var	10 (%50)	8 (%40)	0.525
	Yok	10 (%50)	12 (%60)	
Kortikosteroid kullanımı	Var	20 (%100)	20 (%100)	
	Yok	0 (%0)	0 (%0))	
Ekstraartiküler tutulum	Var	5 (%25)	2 (%10)	0.212
	Yok	15 (%75)	18 (%90)	

Tablo 10: Gruplara göre sigara kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve ekstraartiküler tutulum varlığının dağılımı ve ki kare testi ile istatistik analizi

4. 2. Tedavi Takip Parametreleri

a. Zindelik ölçümleri

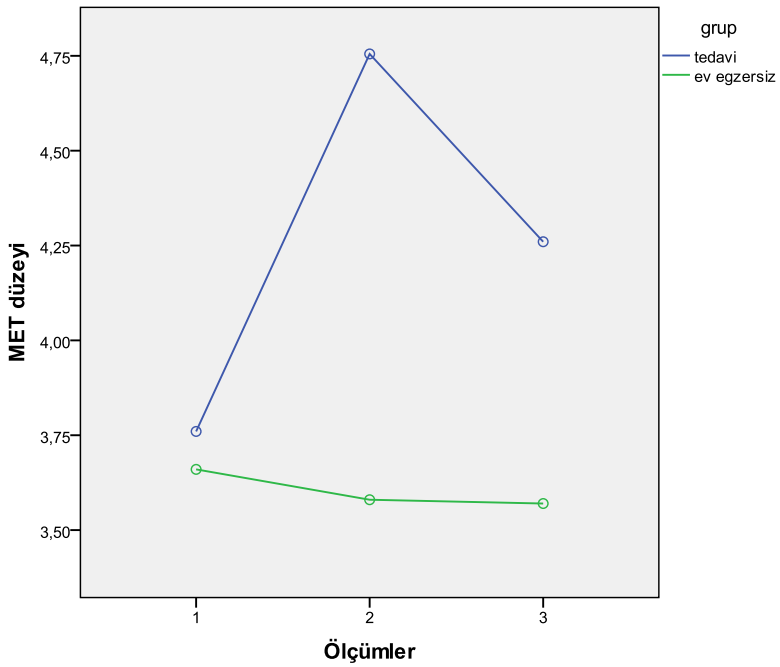
Zindelik değerlendirme parametrelerinin ortalama±standart sapma değerleri ile tekrarlayan ölçümler için genel lineer model analizi tablo 11' da özetlenmiştir.

Parametre	Grup	Başlangıç	10. hafta	24. hafta	f zaman	p değeri	f gruplar arası	p değeri
MET değeri	Kardiyak rehabilitasyon	3,76±0,92	4,75±1,05	4,26±0,79	12,57	**<0,001**	17,35	**<0,001**
	Ev egzersiz	3,66 ±0,87	3,58±0,85	3,57±0,93				
VO2 maksimum	Kardiyak rehabilitasyon	13,17±3,26	16,6±3,69	14,90±2,75	12,26	**<0,001**	16,24	**<0,001**
	Ev egzersiz	12,76±3,08	12,52±3,03	12,5 ± 3,28				
Enerji tüketimi	Kardiyak rehabilitasyon	5,13±1,28	6,42±1,20	5,81±1,30	13,06	**<0,001**	16,60	**<0,001**
	Ev egzersiz	5,10±1,31	5,03±1,36	4,96±1,32				
Maksimum yük	Kardiyak rehabilitasyon	61,75±17,28	81,65±18,28	72,00±18,79	12,56	**<0,001**	15,58	**<0,001**
	Ev egzersiz	59,65±20,00	58,60±20,12	57,90±19,70				
6 dakika yürüme testi	Kardiyak rehabilitasyon	499,20±61,99	587,95±58,27	581,05±67,39	38,54	**<0,001**	34,46	**<0,001**
	Ev egzersiz	468,95±71,77	474,10±80,83	467,85±73,91				

Tablo 11: Zindelik ölçümlerinin ortalama±standart sapma değerleri ile tekrarlayan ölçümler için genel lineer model analizi

Genel lineer model analizine göre MET değeri için zaman içerisinde ve uygulanan tedavilere göre anlamlı farklılık saptanmıştır (F zaman: 12,57, p<0,001; F grup: 17,35, p<0,001). Grupların ortalama±standart sapma değerleri incelendiğinde farklılığın kardiyak rehabilitasyon grubunun ikinci ölçümünden kaynaklandığı görülmüştür (şekil 3). Kardiyak

rehabilitasyon grubundaki hastaların MET düzeyleri 10. haftada tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmıştır, Bu gelişmenin büyüklüğü 24. haftada azalmakla birlikte devam etmektedir. Başlangıçta benzer MET değerine sahip iki grup varken 10. ve 24. haftada kardiyak rehabilitasyon grubunun MET değeri ev egzersiz grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır. Tukey HSD yöntemine göre de zaman içerisinde 10.hafta-başlangıç ve 24. hafta- başlangıç verileri arasında kardiyak rehabilitasyon grubu lehine anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (F 10.hafta-başlangıç: 31,589, p<0,001; F 24.hafta-başlangıç: 14,19, p=0,001)



Şekil 3: MET değerinin zaman içerisinde değişim grafiği. Kardiyak rehabilitasyon grubunda MET düzeyi 10. haftada anlamlı olarak artmaktadır. 24. haftada bu etki azalırken egzersiz grubuna göre halen anlamlı olarak skorlar daha fazladır.

VO2maksimum değeri, maksimum enerji tüketimi, maksimum yük ve 6 dakika yürüme mesafesi parametreleri istatistik analizi MET'e benzer şekilde sonuçlanmıştır. Kardiyak rehabilitasyon gurubundaki hastalarda bu değerler için 10. haftada tedavi öncesine göre istatistiksel artış görülmekte, bu artış 24. haftada azalmakla birlikte devam etmektedir. Ev

egzersiz grubunda ise yukarıdaki parametreler için bir gelişme olmadığı hatta zaman içerisinde minimal azalma olduğu görülmüştür. Başlangıçta benzer değerlere sahip iki grup varken 10. ve 24. haftada kardiyak rehabilitasyon grubunun değerleri ev egzersiz grubuna göre anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Tukey HSD yöntemi de yukarıdaki sonuçları desteklemektedir (10. hafta-başlangıç ve 24. hafta-başlangıç ölçümleri için tüm parametrelerde p<0,001) Önceki çalışmalarda 6 dakika yürüme testi için anlamlı gelişmeden bahsedebilmek için en az 54 metre ve üzeinde gelişme sağlanmalıdır. Bu gelişimi sağlayan hastalar gruplara göre incelendiğinde kardiyak rehabilitasyon grubunda 16/20 (%80) hastaDA, ev egzersiz grubunda 1/20 (%5) hastada minimal 6 dakika yürüme mesafesi artışı sağlandığı görülmüştür. Ki kare testine göre bu fark anlamlıdır (p=0,001).

b. Fonksiyonel ölçümler

Fonksiyonel ölçümler ile ilgili parametrelerin istatistik analizi tablo 12'da özetlenmiştir.

Parametre	Grup	Başlangıç	10. hafta	24. hafta	f zaman	p değeri	f gruplar arası	p değeri
SF36-fiziksel fonksiyon	Kardiyak rehabilitasyon	43,25±20,47	60,00±22,12	55,00±25,13	11,79	**<0,001**	3,38	0,39
	Ev egzersiz	50,25±20,80	55,00±21,39	55,00±23,11				
SF36-fiziksel rol güçlüğü	Kardiyak rehabilitasyon	30,00±40,22	66,25±39,96	52,50±46,52	12,96	**<0,001**	2,93	0,059
	Ev egzersiz	21,25±32,72	33,75±36,52	36,25±41,73				
SF36-ağrı	Kardiyak rehabilitasyon	38,70±19,06	57,15±16,47	47,30±20,15	16,28	**<0,001**	9,97	**<0,001**
	Ev egzersiz	44,80±13,37	47,00±15,43	44,35±15,37				
SF36-genel sağlık algısı	Kardiyak rehabilitasyon	44,35±17,53	50,00±18,89	46,20±22,47	0,225	0,799	1,74	0,188
	Ev egzersiz	39,45±18,50	37,05±18,85	40,55±19,22				
SF36-vitalite	Kardiyak rehabilitasyon	42,50±20,09	51,25±19,25	50,25±20,16	0,635	0,536	7,874	**<0,001**

	Ev egzersiz	49,50±17,98	44,50±15,80	45,50±18,84				
SF36-sosyal fonksiyon	Kardiyak rehabilitasyon	62,12±23,49	72,50±22,43	66,87±26,67	1,04	0,363	2,31	0,113
	Ev egzersiz	60,00±24,86	58,75±19,90	63,75±21,80				
SF36-emosyonel durum	Kardiyak rehabilitasyon	42,16±39,80	64,99±33,30	61,67±36,32	1,88	0,166	2,58	0,089
	Ev egzersiz	40,00±41,32	37,01±40,03	40,00±42,71				
SF36-mental durum	Kardiyak rehabilitasyon	59,80±15,65	59,95±19,27	62,27±20,41	0,21	0,806	0,62	0,543
	Ev egzersiz	60,00±13,17	56,60±15,96	57,80±15,97				
HAQ	Kardiyak rehabilitasyon	1,32±0,68	0,78±0,43	0,86±0,48	2,701	0,08	8,727	**<0,001**
	Ev egzersiz	1,13±0,65	1,27±0,66	1,29±0,64				
Beck depresyon skoru	Kardiyak rehabilitasyon	17,25±9,94	11,50±7,08	14,55±8,70	5,79	**0,005**	3,85	**0,025**
	Ev egzersiz	15,20±9,18	14,60±9,05	14,55±7,81				

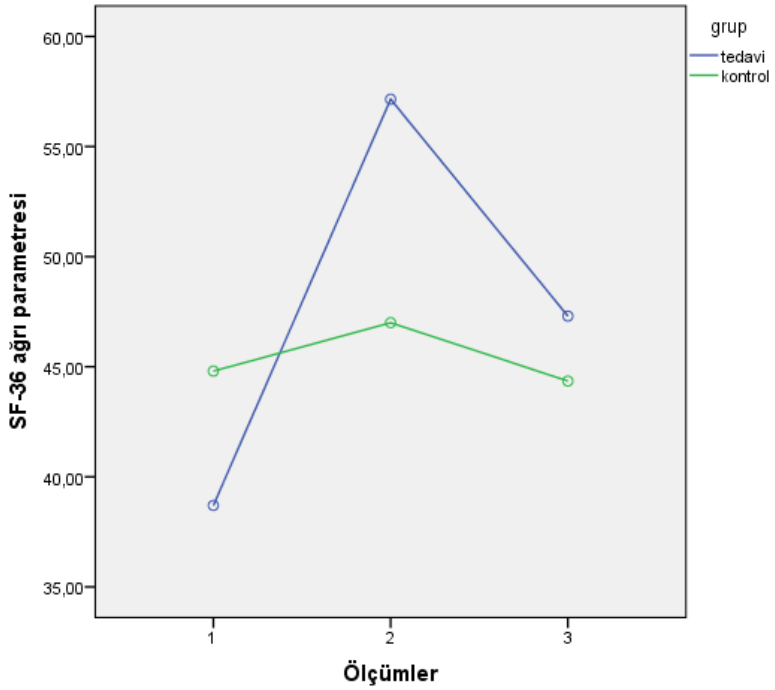
Tablo 12: Fonksiyonel ölçümler ile ilgili parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri ile tekrarlayan ölçümler için genel lineer model analizi

SF-36 anketi alt grupları: *SF-36 fiziksel fonksiyon*: Kardiyak rehabilitasyon grubunda başlangıca göre 10. haftada istatistiksel anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (p<0,001). Başlangıç aşamasında daha kötü fiziksel fonksiyona sahip olan kardiyak rehabilitasyon grubunda 10. haftada ev egzersiz grubu ile kıyaslandığında daha fazla artış olmasına karşın, bu artış gruplar arasında bir anlamlılık oluşturmamaktadır (p=0,39). Tukey HSD yöntemi ile farklılığın 10. haftadaki ölçümden kaynaklandığı saptanmıştır (10.hafta-başlangıç F: 6,48, p=0,015).

SF-36 fiziksel rol güçlüğü: Kardiyak rehabilitasyon grubunda zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı biçimde artmasına karşın (p<0,001), bu artış gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmamaktadır (p=0,059). Tukey HSD analizinde kardiyak rehabilitasyon

grubundaki zaman içerisindeki değişim anlamlıdır (10.hafta-başlangıç F: 21,910, p<0,001, 24.hafta-başlangıç F: 13,235, p=0,001)

SF-36 ağrı: Kardiyak rehabilitasyon grubunda zaman içerisinde olan artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001), 10. ve 24. haftada bu artış nedeni ile kardiyak rehabilitasyon grubu SF-36 ağrı skoru ev egzersiz grubuna göre anlamlı olarak daha fazladır (p<0,001). SF-36 ağrıdaki değişim şekil 4'de görülebilir. Tukey HSD analizinde 10. ve 24. haftada gruplar arasında farklılık mevcuttur (10.hafta-başlangıç F: 26,98, p<0,001, 24.hafta-başlangıç F: 5,15, p=0,029)



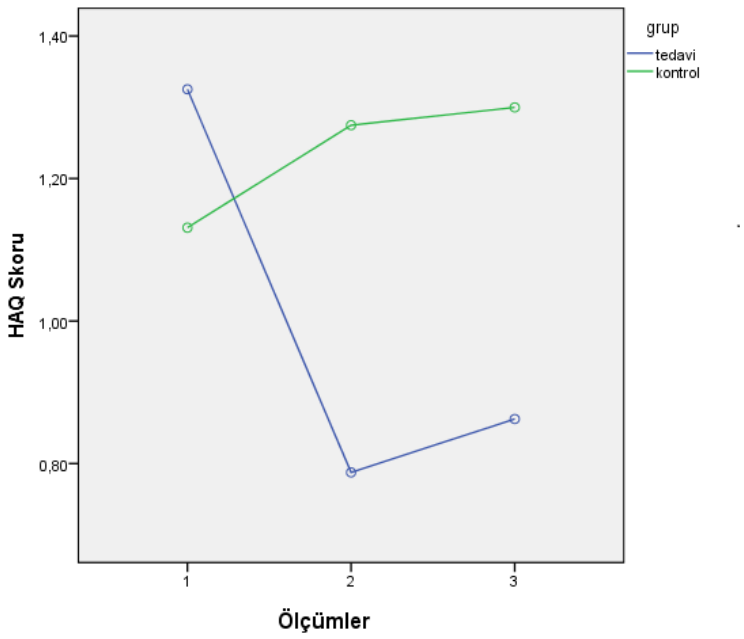
Şekil 4: SF-36 ağrı parametresinin zaman içerisinde değişim grafiği.

SF-36 genel sağlık algısı, SF-36 sosyal fonksiyon, SF-36 emosyonel durum ve SF-36 mental durum: Bu parametrelerin herbiri içi iki grup arasında ve zaman içerisinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

SF-36 vitalite: Bu parametre için başlangıçta kardiyak rehabilitasyon grubu skorunun daha düşük olduğu saptanmıştır. kardiyak rehabilitasyon grubunda skorun 10. haftada arttığı,

24 haftada ise iki grup arasında benzer değerlere ulaştığı görülmektedir. İstatistiksel analizde zaman içerisinde bir anlamlılık yok iken, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

HAQ skorları: Kardiyak rehabilitasyon grubunda zaman içerisindeki iyileşme sağlanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,08). Bununla birlikte 10. ve 24. haftada kardiyak rehabilitasyon grubu skorları egzersiz grubuna göre daha düşük saptanmıştır. HAQ skoru iki grup arasında başlangıçta benzer iken tekrarlayan ölçümlerde kardiyak rehabilitasyon grubu skorları istatistiksel olarak azalmıştır (p<0,001). Tukey HSD analizine göre 10. ve 24. haftada kardiyak rehabilitasyon grubu egzersiz grubundan anlamlı olarak yüksek skorlara sahiptir (10.hafta-başlangıç F: 16,44, p<0,001, 24.hafta-başlangıç F: 16,99, p<0,001). Grupların ortalamalarının zaman içerisindeki değişimi şekil 5'de görülebilir.



Şekil 5: HAQ skorlarının zaman içerisinde değişim grafiği

Beck depresyon envanteri: Kardiyak rehabilitasyon grubunda zaman içerisinde anlamlı fark olduğu görülmüştür (p=0,005). Başlangıçta iki grup benzer skorlara sahip iken kardiyak rehabilitasyon grubu skoru tekrarlayan ölçümlerde ev egzersiz grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktür (p=0,025). Tukey HSD analizine göre 10. haftada kardiyak

rehabilitasyon grubu anlamlı olarak egzersiz grubundan düşük skorlara sahiptir, 24. haftada gruplar arasında fark yoktur (10.hafta-başlangıç F: 6,29, p=0,016, 24.hafta-başlangıç F: 1,03, p=0,315).

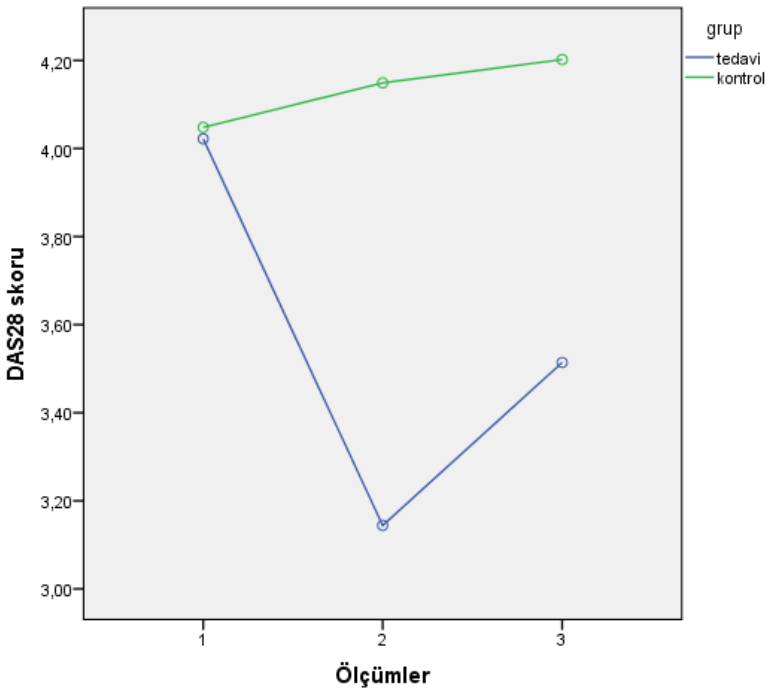
c. Hastalık aktivitesi ölçümleri

Hastalık aktivitesi ölçümleri ve hastalık aktivitesi ile ilgili parametrelerin istatistik analizi tablo 13'de özetlenmiştir.

Parametre	Grup	Başlangıç	10. hafta	24. hafta	F zaman	P değeri	F gruplar arası	P değeri
DAS 28 skoru	Kardiyak rehabilitasyon	4,02±0,47	3,14±0,54	3,51±0,58	10,49	**<0,001**	17,30	**<0,001**
	Ev egzersiz	4,04±0,60	4,14±0,59	4,20±0,56				
Hassas eklem sayısı	Kardiyak rehabilitasyon	3,4±2,01	1,45±1,35	1,9±1,51	12,27	**<0,001**	9,78	**<0,001**
	Ev egzersiz	3,85±2,73	3,85±2,47	3,5±2,48				
Şiş eklem sayısı	Kardiyak rehabilitasyon	0,3±0,57	0±0	0,05±0,22	37	**0,144**	37	**0,133**
	Ev egzersiz	0,2±0,41	0,2±0,41	0,15±0,48				
ESH	Kardiyak rehabilitasyon	25,35±12,57	24,10±13,10	30,50±13,58	5,481	**0,006**	0,509	0,603
	Ev egzersiz	23,95±12,80	26,90±14,83	31,55±15,76				
Global hastalık değerlendirmesi	Kardiyak rehabilitasyon	53,50±9,33	28,5±13,48	33,00±16,57	27,05	**<0,001**	28,77	**<0,001**
	Ev egzersiz	53,00±11,74	53,50±15,31	56,00±14,65				

Tablo 13: Hastalık aktivitesi ile ilgili parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri ile tekrarlayan ölçümler için genel lineer model analizi

DAS28: DAS28 skorunda hem zaman içerisinde (p<0,001) hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Başlangıçta iki grup benzer skorlara sahip iken kardiyak rehabilitasyon grubu skoru tekrarlayan ölçümlerde istatistiksel olarak daha düşüktür (p<0,001). Tukey HSD analizine göre 10. ve 24. haftada kardiyak rehabilitasyon grubu anlamlı olarak egzersiz grubundan düşük DAS28 skoruna sahiptir (10.hafta-başlangıç F: 27,03, p<0,001, 24.hafta-başlangıç F: 17,63, p<0,001). Grupların ortalamalarının zaman içerisindeki değişimi şekil 6'da görülebilir.



Şekil 6: DAS28 skorunun zaman içerisindeki değişimi

DAS28'de 0,6 ve daha fazla iyileşme gösteren hasta oranları kardiyak rehabilitasyon grubunda 13/20 (%65), ev egzersiz grubunda 3/20 (%15) olarak gözlenmiştir. Ki kare analizine göre bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,04).

DAS28 alt parametreleri incelendiğinde; global hastalık değerlendirmesinde kardiyak rehabilitasyon grubu zaman içerisinde gelişme göstermektedir (p<0,001). Tekrarlayan

ölçümlerde kardiyak rehabilitasyon grubu skoru ev egzersiz grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür (p<0,001). ESH düzeylerinde gruplar arasında bir farklılık oluşmamıştır (p=0,603). Ancak zaman içerisinde ev egzersiz grubu hastalarında 10. ve 24. haftalarda bir artış gözlenmiştir. Kardiyak rehabilitasyon grubunda ise 10. haftada minimal azalan ESH düzeyi 24. haftada tekrar artmıştır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,006). Şiş eklem sayısında zaman içerisinde ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık oluşmamıştır (sırasıyla p=0,144, p=0,133). Buna karşın hassas eklem sayısında hem zaman içerisinde (p<0,001) hem de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Başlangıçta iki grup benzer skorlara sahip iken kardiyak rehabilitasyon grubu skoru tekrarlayan ölçümlerde istatistiksel olarak daha düşüktür (p<0,001). Tukey HSD analizine göre 10. ve 24. haftada kardiyak rehabilitasyon grubu anlamlı olarak egzersiz grubundan düşük DAS28 skoruna sahiptir (10.hafta-başlangıç F: 26,29, p<0,001, 24.hafta-başlangıç F: 6,01, p=0,019).

d. Kardiyovasküler risk analizi parametreleri

Kardiyovasküler risk profili ölçütleri ile ilgili veriler ve istatistik analizi Tablo 14'de özetlenmiştir.

Parametre	Grup	Başlangıç	10. hafta	24. hafta	f zaman	p değeri	f gruplar arası	p değeri
SCORE risk profili	Kardiyak rehabilitasyon	3,95±3,17	3,42±2,01	3,37±2,31	1,81	0,177	1,83	0,174
	Ev egzersiz	4,32±3,81	4,57±3,72	3,97±3,07				
Sistolik kan basıncı	Kardiyak rehabilitasyon	132,70±16,21	117,25±17,60	120,00±16,71	13,00	**<0,001**	1,14	0,330
	Ev egzersiz	137,75±17,35	128,66±32,79	131,20±20,58				
Total kolesterol/ HDL	Kardiyak rehabilitasyon	3,95±0,54	4,07±0,75	4,21±0,92	2,59	0,088	1,23	0,304
	Ev egzersiz	4,41±1,06	4,81±1,09	4,68±1,11				
İstirahat kalp hızı	Kardiyak rehabilitasyon	102,80±07,55	96,05,±12,41	93,45±13,54	6,32	**0,003**	3,13	**0,049**
	Ev egzersiz	102,80±11,74	103,55±13,36	100,55±14,34				
CRP	Kardiyak rehabilitasyon	9,39±13,9	7,25±6,43	8,41±7,28	0,93	0,403	0,046	0,955
	Ev egzersiz	15,08±15,04	13,36±17,65	16,17±30,46				

Tablo 14: Kardiyovasküler risk ile ilgili parametrelerin ortalama±standart sapma değerleri ile tekrarlayan ölçümler için genel lineer model analizi

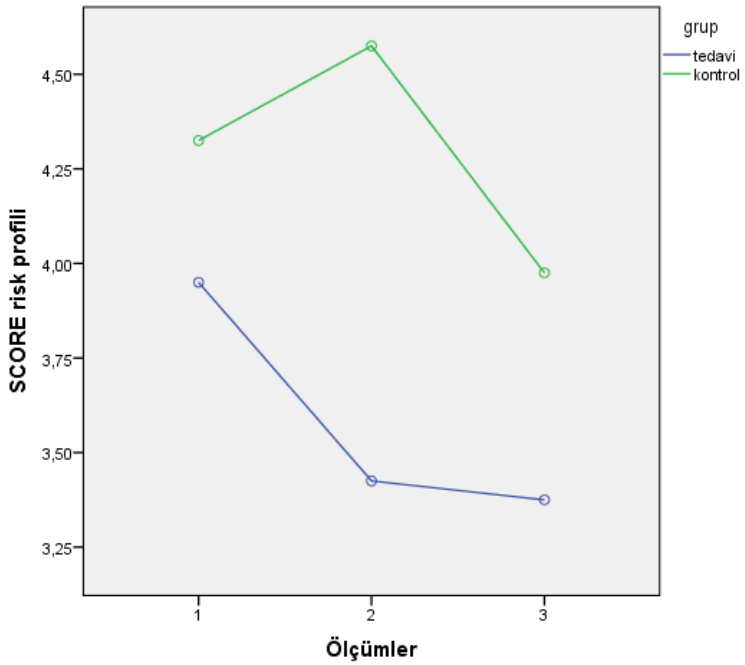
e. Modifiye SCORE risk profili

Modifiye SCORE (mSCORE) riski profilinde çalışmaya alınan tüm hastaların 1 ila 16.5 arasında değerler aldığı, ortancanın ise 3 olduğu görülmüştür (tablo 15). Kırk hastanın 25'i ortanca 3 değerini aşmıştır.

		Kardiyak rehabilitasyon	Ev egzersiz	Toplam
SCORE	1,00	0	2	2
	1,50	5	6	11
	2,00	2	0	2
	3,00	6	3	9
	4,50	2	3	5
	5,00	0	1	1
	6,00	3	0	3
	7,50	1	3	4
	9,00	0	1	1
	15,00	1	0	1
	16,50	0	1	1
Toplam		20	20	40

Tablo 15: Gruplara göre mSCORE risk profili dağılımları

mSCORE risk profili analizinde gruplar arasında (p=0,174) ve zaman içerisinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,177) (Şekil 7).



Şekil 7: mSCORE risk profilinin zaman içerisindeki değişimi

mSCORE risk profilini belirleyen değiştirilebilir parametrelerinden sistolik kan basıncında zaman içerisinde kardiyak rehabilitasyon grubuna göre anlamlı olarak azalma oluşmaktadır ($p<0,001$). Tukey HSD analizine göre kan basıncı egzersiz grubunda 10. haftada kardiyak rehabilitasyon grubunda anlamlı olarak azalmakta iken 24. haftada bu anlamlılık kaybolmaktadır (10.hafta-başlangıç F: 9,03, $p=0,004$, 24.hafta-başlangıç F: 1,75, $p=0,193$).

Total kolesterol/HDL oranlarında ise zaman içerisinde ($p=0,088$) ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,304$).

Her iki grubun istirahat kalp hızları çalışma öncesi benzer iken kardiyak rehabilitasyon grubunda zaman içerisinde azalma saptanmıştır ve bu azalma istatistik olarak anlamlıdır ($p=0,003$). Gruplar arasında tekrarlayan ölçümlerde istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0,04$). Tukey HSD analizine göre istirahat kalp hızı egzersiz grubunda 10. haftada kardiyak rehabilitasyon grubunda anlamlı olarak azalmakta iken 24. haftada bu anlamlılık kaybolmaktadır (10.hafta-başlangıç F: 7,34, $p=0,01$, 24.hafta-başlangıç F: 3,29, $p=0,077$).

Bazı çalışmalarda KVH risk profilini gösterdiği ifade edilen CRP parametresi için ise çalışmamızda zaman içerisinde ($p=0,088$) ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,304$)

Hastalar ev egzersiz program altında iken, düzenli telefon görüşmeleri ile programlarına uyum konusunda motive edilmişlerdir. 24. hafta sonunda ev egzersiz programına tam uyum kardiyak rehabilitasyon grubunda 13/20 hastada sağlanırken, ev egzersiz programında yalnızca 6/20 hastada uyum sağlanabilmiştir.

5. TARTIŞMA

Romatoid artritte erken tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi hastalığın tedavisinde başarıyı genel anlamda arttırmıştır. Ancak halen istenilen düzeyde remisyon oranına ve fonksiyonel duruma erişilememektedir. RA'da sistemik tutulum, özellikle kardiyovasküler hastalıklar son yıllarda üzerinde daha önemle durulan konulardan bir tanesidir. Kardiyovasküler komplikasyonların RA'da en önemli mortalite nedeni olduğu bilinmektedir. Ayrıca RA'lı hastaların benzer demografik verilere sahip sağlıklı bireylere göre fiziksel aktivitelerinin daha az ve aerobik kapasitelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. RA hastaları düşük ve orta düzey aktiviteler için daha fazla zaman harcamaktadırlar. Bu durum ciddi anlamda azalmış yaşam kalitesi ile sonuçlanmaktadır (4). RA tedavisinde fiziksel aktivite ile ilgili olarak bakış açısı zaman içerisinde bir değişim göstermiştir. Önceki yıllarda egzersizin eklem hasarı ve hastalık aktivitesini arttırmasından korkulduğu için hastalara istirahat etmesi, pasif ve dirençsiz egzersizler dışındaki egzersizlerden uzak durması önerilmekteydi. Son yıllarda ise RA'da eklem hareket açıklığı egzersizlerinin yanı sıra daha dinamik egzersiz programları üzerine çalışılmaktadır. Dinamik egzersiz programlarının aerobik kapasite ve kas gücü üzerine olumlu etkisi görülmekle beraber hastalık aktivitesi üzerine hiçbir arttırıcı etkisi olmadığı gözlenmiştir (49). Egzersizin hastalık aktivitesi üzerinde artış yarattığı düşüncesinin aksine, yeni yayınlarda DAS28 ve HAQ skoru gibi hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durum üzerinde iyileşme olduğu üzerinde durulmaktadır. 2010 yılında Baillet ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde; aerobik egzersizlerin RA hastalarında güvenli olduğu, GAS, yaşam kalitesi, HAQ ve tutulan eklem sayısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme olduğu gösterilmiştir. Hafif ve orta fonksiyonel kaybı bulunan hastalarda aerobik kardiyorespiratuar egzersizlerin daha etkin olduğu, ciddi fonksiyonel kaybı olanlarda ise etkinlik görülmediği bildirilmiştir. Program süresi, hastalık süresi ve ağrı parametreleri değerlendirildiğinde yerleşmiş RA hastalarında kısa

süreli egzersiz programlarının etkili olduğu, ancak erken RA'lıların yerleşmiş RA'lılara göre egzersizden daha fazla fayda gördüğü saptanmıştır. Gözetimli egzersiz programları ev egzersiz programlarına göre daha pahalı olmasına rağmen hem uyumun hem de egzersizden faydanın daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir. Egzersiz programını planlarken düşme ve kırık riskini azaltacak ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine olumlu etkisi olabilecek dinamik egzersiz programlarının tercih edilmesi önerilmiştir. Tüm bunların sonucu olarak çoğunluğu fiziksel inaktif olan, hastalık aktivitesi stabil, orta yaş RA hastalarında egzersizin ağrı, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum üzerine olumlu etkileri nedeniyle egzersizin tedavinin temel taşları arasında yer alması gerektiği vurgulanmıştır (50).

RA çok farklı klinik görünüme sahip olabilen bir hastalıktır. Erkenden tanı konulan, fonksiyonel kapasitenin az etkilendiği, radyolojik bulguların az olduğu hafif bir klinik tablodan, bulguların şiddetli seyrettiği, radyolojik progresyonun ve ekstraartiküler tutulumun fazlaca görüldüğü kötü prognozlu tabloya kadar oldukça farklı görünümlerde olabilir. Buna ek olarak hastalık süresinin, medikal tedavinin ve medikal tedaviye verilen cevabın da farklılıklar içermesi, kardiyovasküler sistem tutulumu ile ilgili yapılmış çalışmalarda standardizasyonu son derece güçleştirmektedir.

Yukarıdaki bilgileri göz önüne aldığımızda bizim hipotezimiz; kardiyak rehabilitasyon programının zindelik ölçütlerinde artışa neden olurken hastalık aktivitesinde de azalmaya neden olduğudur. Bu hipotezin doğrulanması için hazırladığımız çalışma tasarımında temel tehlike, grupların heterojen hastalar tarafından oluşturulmasıdır. Bu sorunun üstesinden gelmek için oldukça sıkı çalışmaya alınma kriterleri oluşturulmuştur. Çalışmaya yalnızca bayan ve medikal tedaviye rağmen azalmayan orta derecede hastalık aktivitesine sahip hastalar dahil edilmiştir. Yapılan istatistik analize göre çalışmamızda bu hedefe ulaşabildiğimiz görülmektedir. Her iki gruba randomize edilen hastalar için yaş, vücut kitle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu, RF ve ACPA düzeyleri, RA süresi, eğitim, meslek, medeni durumları, özgeçmişlerinde

kardiyovasküler risk yaratan hastalıklar, sigara kullanımı, ekstraartiküler tutulum varlığı, kortikosteroid kullanımı açısından farklılık yoktur. Çalışma öncesi DAS28 skorlarında orta hastalık aktivitesi olup gruplar arasında bir farklılık yoktur. Çalışmaya hastalar randomize edilirken hesaba katılmamasına karşın zindelik parametrelerinde, SF-36 vitalite alt parametresi dışında tüm fonksiyonel değerlendirme ölçütlerinde ve hastalık aktivite parametrelerinde gruplara dengeli bir dağılımın gerçekleştiği görülmüştür.

Çalışmamıza katılan hastalar Romatizmal Hastalıklar Polikliniğinde düzenli takip edilen hastalardan seçilmiştir. Bu hastaların değerlendirmeleri aynı klinisyen tarafından üçer aylık süreçte düzenli olarak yapılmaktadır. Tüm hastaların tedavi kararları bu değerlendirmeler altında yapılmaktadır. Hastaların farklı tedaviler altında olmaları çalışmaya alınmada bir kriter olarak kullanılmadı. Takip süreci içerisinde hastaların medikal tedavilerindeki değişikliklere izin verildi. Bununla birlikte bu hastalar çalışma süreci içerisinde major bir tedavi değişikliğine uğramadılar. Hastalarda tedavilere ait bir komplikasyon veya beklenmedik bir durum gelişmedi. Kardiyak rehabilitasyon grubunda 5 hasta, ev egzersiz grubunda 2 hasta programa katılım sıkıntısı yaşadığı veya takiplere düzenli gelemediği için çalışma dışı kaldılar. Çalışma süresi içerinde başlangıçta oluşturduğumuz homojen grupların çalışma sonunda da benzer olduğu, oluşan farklılıkların yalnızca tedavi etkisine bağlı olduğu düşünüldü.

Tedavi takip ölçütlerinden zindelik parametreleri arasında zaman içerisinde gruplar arasında yaşanan değişim birbirine paralellik gösteriyordu. MET düzeyleri, VO2 maksimum, maksimum enerji tüketimi, maksimum yük ve 6 dakika yürüme testinde; 10. hafta kontrolünde kardiyak rehabilitasyon grubunda oldukça fazla gelişme sağlandı. Ev egzersiz programında ise belirgin bir farklılık oluşmamış hatta zaman içerisinde istatistiksel anlam içermeyen bir kötüleşme mevcuttu. Uygulanan kardiyak rehabilitasyon programı bittiğinde kardiyak rehabilitasyon grubuna ev egzersiz programı düzenlenmişti. Bu hastalar ev egzersiz programı aşamasını tamamladığında ilk 10 haftada elde edilen kazancın azalmakla beraber devam ettiği

görüldü. Bu süreçte tüm çalışma boyunca ev egzersiz programı uygulayan grupta bir iyileşme yoktu.

Zindelik parametrelerinden 6 dakika yürüme testi herhangi bir ekipman gerektirmemesi, kolay değerlendirilmesi nedeni ile günlük pratikte sık kullanılmaktadır. 6 dakika yürüme testinde başarı sınırı önceki çalışmalarda 54 metre artış olarak tarif edilmiştir (45). Bu gelişmeyi sağlayan hasta sayısı; kardiyak rehabilitasyon grubunda 16/20 (%80), ev egzersiz grubunda 1/20 (%5) olarak bulunmuştur. 6 dakika yürüme testinde gruplar arasındaki bu fark anlamlıdır. Özetle uygulanan kardiyak rehabilitasyon programı zindeliği belirgin olarak artırmaktadır. Ev egzersiz programında saptanan başarısızlığın pek çok nedeni olabilir. Genel olarak ev egzersiz programlarında tüm görsel ve işitsel hatırlatıcılara rağmen uyum sorunu olabilmektedir. Çalışmamızda kardiyak rehabilitasyon grubunun 10-24. haftaları arasında ve ev egzersiz grubunda tüm çalışma süresince ev egzersiz programı verilmiştir. Ev egzersiz programına uyumu artırmak için iki haftada bir telefon ile hatırlatmalar yapılmış olmasında rağmen ev egzersiz programındaki hastalarda uyum sorununun belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Kardiyak rehabilitasyon grubunun ev egzersizi aşamasında ise uyum sorunu yaşayan hasta sayısı belirgin olarak daha azdır. Önceden hastane içerisinde, gözetim altında yapılan egzersizin uyum sorununu çözmekte etkili olabileceği düşünülmüştür.

Zindelikteki gelişme ile kardiyovasküler riskin ne kadar azalabileceği genel popülasyon için daha önce çalışılmıştır. Myers ve ark yaptığı bir çalışmada sağlıklı erişkinlerde VO2 maksimumda 3,5 ml/kg/dk'lık bir artış ile sağ kalımda %12 artış elde edildiği bildirilmiştir (51). Başka bir çalışmada ise 1 ml/kg/dk'lık VO2 maksimum artışının kardiyovasküler ölüm riskinde %15 azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(52). Romatoid artritli hastalarda zindeliğin düşük olduğu, bu hastaların fiziksel aktivitenin faydaları hakkında bilgili olsa dahi sedanter bir yaşam tarzına sahip oldukları gösterilmiştir. Bu hastalarda gözetimli egzersiz programları uygulamalarının, zindelik, kan basıncı, lipid profili ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri

olduğu gösterilmiştir (53). Stavropoulos-Kalinoglou ve ark. tarafından RA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, 40 hastanın 20'si 6 ay boyunca haftada 3 gün bireye özgü planlanan yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz programı, 20'si ise egzersiz ve yaşam biçimi değişiklikleri önerilen 2 gruba ayrılmış. Aerobik egzersiz programına alınan hastaların VO2 maksimum düzeylerinde 3. ve 6. aylarda %10 ve %17'lik bir artış saptanmıştır (54). Bizim çalışmamızda da kardiyak rehabilitasyon grubunda 10. haftada VO2 maksimum düzeyinde yaklaşık 3,5ml/kg/dk artış saptanmıştır. Bu değer yaklaşık olarak %20 artışa karşılık gelmektedir. Stavropoulos-Kalinoglou ve ark'nın çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda 10. haftada kardiyak rehabilitasyon programı tamamlanmış ev egzersiz programına dönülmüştür. Kardiyak rehabilitasyon grubu hastaları ev egzersiz programını tamamladığında VO2 maksimum başlangıca göre artmıştır. Ancak bu hastalara ev egzersiz programına dönüldüğünde bu etkinin azaldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar gözetim altında yapılan egzersizlerin ev egzersiz programına üstün olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda uzun dönemli mortalite ve morbite değerlendirilmemiştir. Ancak literatür ile beraber düşünüldüğünde elde edilen kazancın mortalite ve morbite üzerine olumlu etkisi olabileceği öngörülmüştür.

Orta derecede hastalık aktivitesine sahip bir hasta grubu ile yapılan çalışmamızda hastaların fonksiyonel anlamda oldukça etkilendiği görülmektedir. Çalışmamızda genel sağlık ölçütü olarak SF-36, hastalığa özel ölçütü olarak ise HAQ kullanılmıştır. Hastalık aktivitesi arttıkça HAQ düzeylerinde artış olduğu bilinmektedir. Remisyonda olan hastalarda HAQ skoru 0,4'ü geçmez iken, hafif hastalık aktivitesinde skor 0,6 düzeylerinde kalmaktadır. Orta ve ileri derecede aktivitede ise HAQ skoru 1 ve üzerindedir (55). Çalışmamızda HAQ skorları kardiyak rehabilitasyon grubunda 1,3, ev egzersiz grubunda ise 1,1 seviyelerindedir. Bu değerler hastaların başlangıçta oldukça fazla oranda dizabiliteye sahip oldukları şeklinde yorumlanabilir. Kardiyak rehabilitasyon programı var olan bu dizabiliteyi azaltmakta oldukça başarılı bulunmuştur. Onuncu haftada skor 0,78, 24. haftada ise 0,86 seviyelerine gerilemiştir.

Ev egzersiz programında ise anlamlı olmayan bir kötüleşme olmuştur. Rensburg ve ark tarafından RA'lı hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 25 hastaya egzersiz programı uygulanmış, bu grup 12 hastadan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Egzersiz grubu hastalarına 12 hafta boyunca haftada 3 kez, ısınma, aerobik egzersiz güçlendirme ve soğuma egzersizlerinden oluşan 45 dakikalık bir program uygulanmış, kontrol grubuna herhangi bir öneride bulunulmamıştır. Hastalar tedavi bitiminde değerlendirildiklerinde DAS28 skorunda anlamlı iyileşme görülürken, HAQ skorunda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bunun nedenini ise düşük HAQ skoruna sahip (ortalama 0,5) hastaların çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır (56). Bizim çalışmamızda ise HAQ skorları başlangıçta yüksek olduğundan bir farklılığın geliştiği düşünülmüştür. Bir başka çalışmada; 6 aylık yüksek yoğunluk aerobik egzersiz programı ile HAQ skorlar 1,4 seviyesinden 3. ayda 1,0 değerine gerilemiştir. Egzersiz tedavisi 6. aya kadar sürdürüldüğünde ise bu gerileme 0,9'a ulaşmıştır. Kontrol grubu hastalarında ise HAQ skorunda kötüleşme gözlenmiştir (54). Bu çalışmanın sonuçları bizim çalışmamız ile uyum göstermektedir. Çalışmamızda 10. haftada azalan HAQ skoru, ev egzersiz programına geçildiğinde bir miktar artmış ancak yine de başlangıç değerinin altında kalmaya devam etmiştir.

SF-36 alt parametrelerinden fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ağrıda kardiyak rehabilitasyon grubu için olan gelişme dikkat çekicidir. Genel sağlık algısı, sosyal fonksiyon, emosyonel ve mental durumda bir değişiklik saptanmamıştır. Saptanan bulgular kardiyak rehabilitasyon grubunda algılanan ağrı düzeyinin azaldığını ve fonksiyonun arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Baillet ve ark. yaptığı meta analizde egzersizin GAS, yaşam kalitesi, HAQ ve tutulan eklem sayısı üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (50). Çalışmamızda hastaların genel sağlık algısı değişmemiştir. Bu durum sürpriz değildir. Fiziksel sağlığın düzeltilmesi ile psikolojik iyilik hali her zaman sağlanamayabilir. RA hastalarında depresyon ve anksiyete artmıştır. Klinik remisyon sağlanan hastalarda dahi relaps korkusunun algılanan genel sağlık

durumunda kötülüğe neden olduğu bildirilmektedir. Remisyondaki hastalarda bile, düşük kendine yeterlik ve azalmış enerji seviyesi dikkati çekmektedir (57).

Egzersizin psikolojik duruma olan etkisi ile ilgili çok sayıda yayın mevcuttur. Özellikle düşük ve orta şiddetli depresyonda egzersizin doğrudan veya tamamlayıcı olarak önerilmesinin, depresyon kontrolü açısından önemli olduğu hatta ilaç tedavisi kadar önemli olabileceği bildirilmiştir (58). Kelley ve ark tarafından yapılmış olan bir meta analizde egzersizin artriti olan depresif hastalar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Egzersizin depresif semptomlar, anksiyete, ağrı, yaşam kalitesi, VO2 maksimum düzeyi, alt ekstremite kas gücü ve denge üzerine anlamlı derecede olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir(59). Biz çalışmamızda Beck depresyon envanterini kullandık. Beck depresyon envanterinde 10-16 hafif, 17-29 orta, 30-63 şiddetli derecede depresyonu işaret etmektedir. Çalışmanın başlangıcında orta derecede depresyon skoruna sahip kardiyak rehabilitasyon grubu 10. haftada hafif derece grubuna inmiştir. Etki ev egzersiz programına geçildikten sonra azalmıştır.

RA'de hastalık aktivitesi değerlendirilmesi ile ilgili standart bir yaklaşım söz konusu değildir. Bu durumun standardize edilebilmesi için ACR ve EULAR çeşitli çalışma grupları ile bir takım önerilerde bulunmuş ve remisyon kriterleri geliştirmiştir. DAS28 halen en yaygın kullanılan hastalık aktivite ölçütüdür. Tek başına remisyonu değerlendirmek için kullanımı önerilmese de hastalık aktivitesinin rutin olarak değerlendirmesinde kullanılmaktadır. DAS28'i belirleyen parametreler global hastalık değerlendirmesi, ESH veya CRP seviyesi, hassas ve şiş eklem sayısıdır. Biz çalışmamızda ESH'ye göre hesaplama yapmayı tercih ettik. Bununla birlikte CRP seviyesinin ekstrartiküler tutulum ile ilişkisi bilindiği için CRP seviyesini de ölçtük.

DAS28'deki değişim, çalışmamızın hipotezini oluşturması açısından en önemli parametremiz idi. Çalışmamızda DAS28 skorları kardiyak rehabilitasyon grubunda zaman içerisinde anlamlı olarak geriledi. 10 ve 24. haftalarda gruplar arasında anlamlı farklılık oluştu.

Kardiyak rehabilitasyon grubunun 10. haftada orta dereceli aktiviteden düşük dereceli aktiviteye gerilediği görüldü. Ev egzersiz programına geçildiğinde DAS28 skorunun yeniden artmaya başladığı ancak tedavi öncesine göre halen daha düşük olduğu gösterildi. DAS 28 skorundaki bu değişim çalışmamızın hipotezini doğrulamaktadır. Benzer şekilde Stavropoulos-Kalinoglou ve ark.'nın çalışmasında 6 aylık aerobik egzersiz programı uygulanan hastalarda başlangıç DAS28 skoru 3,2 iken 3. ve 6. aylarda sırasıyla 2,9 ve 2,7'ye gerilemiştir. Kontrol grubunda ise bir farklılık görülmemiştir (54).

DAS28 skorundaki azalmanın açıklanabilmesi için DAS28'i oluşturan parametreler incelenmiştir. Değişimin hassas eklem sayısındaki ve global hastalık değerlendirmesindeki azalmadan kaynaklandığı saptanmıştır. ESH için istatistik sonuçlar belirleyici değildir. Kardiyak rehabilitasyon grubundaki hastalarda ESH'da program sonunda minimal bir azalma saptandı ancak ev egzersiz programına geçildiğinde ESH artmıştı. Bununla birlikte ESH için yorum güçlüğü yaratan pek faktör bulunmaktadır. Pek çok nedenden dolayı ESH etkilenebilmektedir. Çalışma süresince hastaların tedavileri değişime açık bırakılmıştır. ESH'yı artırabilecek enfeksiyon gibi olaylarda hastalar çalışma dışına alınmamıştır. Bu nedenlerden dolayı net bir sonuca varabilmek kolay değildir. DAS28 için kullanılmayan CRP düzeyleri de açıklayıcı bir sonuca ulaşmamıştır. CRP düzeylerinde zaman içerisinde veya gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Sonuç olarak kardiyak rehabilitasyon programı DAS28'i global hastalık değerlendirmesi ve hassas eklem sayısı üzerinden etkilemektedir. Bu etki oldukça büyüktür. Kardiyak rehabilitasyon grubunda hastaların %65'inde, ev egzersiz programında ise %15'inde 0,6 ve üzeri iyileşme saptanmıştır. Ancak etkinin ne kadarının inflamasyonun azalmasına bağlı olduğu net değildir. Belki de bizim inflamasyonu değerlendirmek için kullandığımız parametreler bu etkiyi göstermekte yetersiz kalmaktadır. ESH dışında inflamasyonu gösterebilecek sitokinler ile yapılacak çalışmalar bu sorunun yanıtlanmasında kullanılabilir. Örneğin Ormseth ve ark. 66 RA hastası ve 90 sağlıklı kontrol ile yaptıkları bir

araştırmada GlycA denilen bir proteinin DAS28 ve koroner arter kalsiyum skoru ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Bu proteinin ESH ve CRP düzeylerinin güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle hastalık aktivitesini daha iyi gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca GlycA nın koroner arter hastalığını daha iyi gösterebileceğini göstermişlerdir (60). Kronik inflamatuar süreçlerde egzersizin anti inflamatuar etkinliğe sahip olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu etki visseral yağ kütlesinde azalma, IL-1 reseptör antagonisti ve IL-10 seviyelerindeki artış ile açıklanmaya çalışılmıştır (61). Ancak net mekanizma belli değildir. Bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Romatoid artrit hastalarında KVH riski arttığı bilinmekte iken, bu riskin nasıl hesaplanacağı ve risk azalmasının hangi yöntem veya yöntemler ile yapılacağı net değildir. Chung ve ark tarafından yapılmış olan bir çalışmada RA'lı hastalarda 10 yıllık fatal kardiyovasküler riski hesaplamak için Framingham risk skoru kullanılmıştır. Framingham risk skoru hesaplamasında yaş, diyabet varlığı, sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, total kolesterol ve HDL kolesterol yer almaktadır. RA'lı hastalarda framigham risk skoru sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır (62). Bir başka çalışmada ise kardiyovasküler risk hesaplaması yapabilmek için, kan basıncı, kan lipidleri, açlık glukoz ve insülin düzeyleri, insülin duyarlılığı hesaplaması ve sigara kullanımı sorgulanmıştır. 10 yıllık kardiyovasküler risk hesaplaması için European Society of Cardiology'nin önerdiği Heart Score programı (http://www. Heratscore.org.) kullanılmıştır (54). Kullanılan bu skorlama sistemleri RA'ya spesifik değildir. Son yıllarda EULAR kılavuzlarında yer alan RA spesifik kardiyovasküler risk hesaplanması ile ilgili temel önerilen yöntem; genel popülasyon üzerinde kullanılabilen SCORE risk indeksinin çarpan faktörleriyle modifiye edilmiş versiyonunudur (31). SCORE 10 yıllık fatal kardiyak hastalık riskini hesaplamaktadır. Bin on altı hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada kardiyovasküler hastalık geçirmemiş RA hastalarında SCORE kullanımı ile riskin gösterilebileceğini bildirilmiştir. Ancak SCORE ve modifiye SCORE'un RA'da yetersiz

kaldığı ve risk profili yüksek olan hastaları düşük riskli olarak gösterebildiği de ifade edilmiştir (63). Biz de çalışmamızda EULAR önerilerine uyarak modifiye edilmiş SCORE yöntemini kullandık. Çalışmamızda sigara kullanımı, sistolik kan basıncı, yaş, cinsiyet ve lipid profiline göre hesaplanan SCORE'a göre hastaların 1 ila 16.5 arasında puan alabildiği, ortancanın 3 olduğu görüldü. Kırk hastanın 25'inde ise 3 değerini aşılmıştı. Bu konu ile ilgili olarak Rosales Alexander ve ark.ın yaptıkları bir çalışmada modifiye SCORE hesabı ile ortalama skorun 3.3±4, ortanca değerin 3 olduğu, İspanyol popülasyonunda %74 hastanın bu değer üzerinde olduğu bildirilmiştir (64). Bu rakamlar bizim çalışmamızla uyumludur. Gomez-Voquero ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ACPA, RF düzeyleri, RA süresi ve ekstraartiküler tutulumdan oluşan skorun 1,5 kat artışına neden olan çarpan faktörlerinin kardiyovasküler risk tahmini üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir (65). Gomez-Voquero ve arkadaşları tarafından yine İspanyol RA hastaları üzerinde yapılan bir diğer çalışmada da kardiyovasküler risk değerlendirmesi için modifiye edilmiş SCORE ile karotis arter ultrasonografik ölçümleri karşılaştırılmıştır. Subklinik ateroskleroz göstergeleri olarak kabul edilen karotis intima media kalınlığı ve karotis arterde plak varlığı değerlendirildiğinde ultrasonografi pozitif hastaların SCORE puanları ile korele olmadığı saptanmıştır (66). Bu nedenle EULAR tarafından kullanılması tavsiye edilmesine rağmen SCORE için birçok eleştiri yapılabilir. Çarpan faktörleri arasında diabetes mellitus varlığı ve ilişkili özellikler, önceden geçirilmiş kalp hastalığı, aile hikayesi metabolik sendrom varlığı, obezite, CRP düzeyleri ve kullanılan medikasyon ile ilgili özellikler yoktur. SCORE hesaplamasında kullanılan parametrelerden tedavi ile değiştirilebilecek yalnızca iki ölçüm bulunmaktadır. Bu parametreler sistolik kan basıncı ve lipid profilidir. Bu nedenlerden dolayı SCORE'un bir takip parametresi olarak da kullanılması uygun görülmemektedir. Çalışmamızda SCORE üzerinde tedavilerin bir etki oluşturmadığı görülmüştür. Sistolik kan basıncı kardiyak rehabilitasyon grubunda azalmakta iken, total kolesterol/HDL oranı değişmemiştir. Ancak sistolik kan basıncındaki değişiklik

SCORE hesaplamasında majör bir değişikliğe neden olmamaktadır. Lipid profilinde bir farklılığın ortaya çıkmamasının nedeni olarak çalışmamızın tedavi süresi ve böyle bir etkinin gösterilmesi için daha fazla sayıda hasta alınması gerekliliği ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda diyet önerisi yoktur. Ancak literatürdeki çalışmalarda kardiyak rehabilitasyon programının bir parçası olarak diyet verilebilmektedir. Sonuçları bu faktör de etkiliyor olabilir. Özetle çalışmamızda SCORE'un risk hesaplamasında kullanılabileceğini ancak takip parametresi olarak yetersiz kaldığı düşünülmüştür. Ayrıca SCORE hesaplamasında kullanılmayan istirahat kalp hızında da azalma saptanmıştır. Bu durumun kardiyovasküler risk için ne oranda etkili olduğu bilinmemektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir:

1. Çalışmamıza katılan hastaların %62'sinde kardiyovasküler hastalık riski orta-ileri derecede artmıştır.

2. RA'lı hastalarda kardiyak rehabilitasyon programı ile zindelik parametrelerinde iyileşme yaşanmaktadır.

3. Kötü fonksiyonel durum kardiyak rehabilitasyon grubunda önemli oranda düzelmektedir.

4. Çalışmamızın hipotezi doğrulanmıştır; kardiyak rehabilitasyon hastalık aktivitesini azaltmaktadır.

5. SCORE risk değerlendirmesi temelde kullanılabilecek bir ölçektir ancak takipte kullanılması uygun değildir ve bu açıdan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6 Gözetim altında yapılan egzersiz programı devamında uygulanan ev egzersiz programına uyumu arttırabilir.

Çalışmamız kardiyovasküler riskin yönetimi ile ilgili yapılmış az sayıda çalışmadan birisidir. Çalışmamızın üstün özellikleri; hastaların özenle seçilmiş ve hastalık gruplarının homojenize edilmiş olmasıdır. Sonuçları değerlendiren klinisyen yapılan tedavilere kör olduğundan veriler için taraf tutma söz konusu değildir. Literatür ile kıyaslandığında hasta sayısı yeterlidir. Çalışmamızın tasarımında kardiyak rehabilitasyon grubunun ikinci fazında programa ara verilmesi, programın etkinliğini daha net olarak ortaya koymuştur.

Çalışmamızdaki eksik yönler ise egzersizin inflamasyon ve ağrı üzerine olan etkisinin objektif biyokimyasal belirteçler ile ortaya konulmamasıdır. Ancak çalışmamız bu konuda yapılacak çalışmalara yön gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Temprano K. K,; Diamond H.S, Medscape.com Rheumatoid arthritis,
2. Joshi V. R, Rheumatology, Past, Present and Future JAPİ 2014: 60;21-24.
3. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Mcinnes IB, O'Neil JR ,Kelley's Textbook of Rheumatology, Elsevier Saunders Philadelphia p: 1059-70 2013
4. Munsterman T, Takken T, Wittink H. Are persons with rheumatoid arthritis deconditioned? A review of physical activity and aerobic capacity. BMC Musculoskelet Disord. 2012 18;13:202
5. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa Study. Rheumatol Int 2012; 32(4):895-908.
6. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205-19.
7. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor of anti-cyclic citrullaneated peptide antibody status. Arthritis Rheum 2010; 62(2):369-77
8. Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K, Genetic basis of rheumatoid arthritis: A current review, Biochemical and Biophysical Research Communications 452, 2014 254–262
9. Hoovestol RA, Mikuls TR. Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. Curr Rheumatol Rep 2011;13(5):431-9.
10. Cooles FAH, Isaacs JD. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2011;23(3):233-40.

11. Alsaleh G, Sparsa L, Chatelus E, Ehlinger M, Gottenberg JE, Wachsmann D, et al. Innate immunity triggers IL-32 expression by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2010;12(4):R135.
12. Jimenez-Boj E, Redlich K, Turk B, Hanslik-Schnabel B, Wanivenhaus A, Chott A, et al. Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. J Immunol 2005;175(4):2579-88
13. Nistala K, Adams S, Cambrook H, Ursu S, Olivito B, de Jager W, et al. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107(33):14751-6.
14. Venables PJW, Maini RN, O'Dell JR, Romain PL. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. UpToDate, 2012
15. Yildirim-Cetin G, Romatoid Artritin Klinik Bulguları ve Tanısı Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012;5(2):15-20.
16. Şenel S, Romatoid Artritte Laboratuvar Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special 54 Topics 2012;5(2):54-8.
17. Shmerling RH. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. South Med J 2005;98:704-11.
18. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. Arthritis Res Ther 2004;6:R142-50.
19. Bang H, Egerer K, Gauliard A, Lüthke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, et al. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007;56(8):2503-11.
20. Tan YK, Conaghan PG. Imaging in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2011;25(4):569-84.

21. Goldman L, Schafer, AI., Goldman's Cecil Medicine. Goldman, Ed: Goldman L, Schafer AI. Elsevier Saunders New York p: 1644-54. 2012
22. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. Arthritis Rheum 2001;44:1736-43.
23. Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. Clin Exp Rheumatology 2009; 27(Suppl. 55): S56-S61.
24. Ozbalkan Z, Efe C, Cesur M, Ertek S, Nasiroglu N, Berneis K, Rizzo M. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010;212(2):377-82
25. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. Vasc Health Risk Manag. 2007; 3(6): 845–852
26. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3450-7.
27. del Rincón I1, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004;50(12):3813-22.
28. Boers M1, Nurmohamed MT, Doelman CJ, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE et al.. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62(9):842-5.
29. Choi HK1, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet. 2002;359(9313):1173-7

30. Ljung L, Askling J, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson L; ARTIS Study Group. The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. Arthritis Res Ther. 2014;16(3):R127.
31. Tang TT, Song Y, Ding YJ, Liao YH, Yu X, Du R et al. Atorvastatin upregulates regulatory T cells and reduces clinical disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Lipid Res. 2011;52(5):1023-32
32. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK at al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):325-31.
33. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988 Mar;31(3):315-24.
34. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd,, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. Arthritis and Rheumatism 2010;62(9): 2569–2581
35. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. Arthritis Care & Research 2012; 64(5): 640-647
36. Küçükdeveci 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 Standford Health Assessment Questionnaire. Arthritis Rheum 2004;51(1):14-19.

37. Kutlay S, Küçükdeveci AA, Gönül D, Tennant A. Adaptation and validation of the Turkish version of the Rheumatoid Arthritis of Life Scale. Rheumatol Int 2003;23(1):21–6.

38. Kücükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasil T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. Int J Rehabil Res. 2000;23(1):31-8.

39. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981;24:1308-1315.

40. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59(6):762-84.

41. Smolen JS, LandewéR, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69(6):964-75.

42. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69:631-37

43. Inanc N, Hatemi G, Simsek I, Can M, Tascilar K, Ugurlu S et al. Insights from a routine care rheumatoid arthritis registry in turkey (TRAV): A third of rheumatoid arthritis patients are in remission/low disease activity and 1/5 are on biologic agents. Ann Rheum Dis 2013;71:716

44. Koçyiğit H, Aydemir Ö. Fişek G. Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999;12:102-6.

45. Hochberg MC1, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992;35(5):498-502
46. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin Geçerliği Üzerine Bir Çalışma. Psikoloji Dergisi;1988 6(2):118-122.
47. Enright PL. The six minute walk test. Respiratory Care. 2003; 48:8 783-785
48. Özdemir O, Hasçelik Z. Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Fonksiyonel Kapasitenin Belirlenmesi: Kardiyopulmoner Egzersiz Testinin Temel Prensipleri. 2011; 14: 3-4, 099-104
49. de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Ronday KH, Lems WF et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. Arthritis Rheum. 2003;48(9):2415-24.
50. Baillet A1, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(7):984-92.
51. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N. Engl. J. Med. 2002;346(11):793-801.
52. Keteyian SJ, Brawner CA, Savage PD, Ehrman JK, Schairer J, Divine G et al. Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am. Heart J.* 2008;156(2):292-300.
53. Rouse PC, Veldhuijzen Van Zanten JJ, Metsios GS, Ntoumanis N et al. Fostering autonomous motivation, physical activity and cardiorespiratory fitness in rheumatoid arthritis: protocol and rationale for a randomised control trial. BMC Musculoskelet Disord. 2014;19:15:445

54. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72(11):1819-25
55. Koevoets R, Dirven L, Klarenbeek NB, van Krugten MV, Ronday HK, van der Heijde DM et al. Insights in the relationship of joint space narrowing versus erosive joint damage and physical functioning of patients with RA. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):870-4
56. van Rensburg J, Christina D, Fletcher L, Viljoen M, Efficacy of an exercise programme on the functional capacity and disease activity in females with rheumatoid arthritis. SA Orthapedic J. 2010;34–43
57. Gettings L. Psychological well-being in rheumatoid arthritis: a review of the literature. Musculoskeletal Care. 2010 Jun;8(2):99-106.
58. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression. American Journal of Preventive Medicine, 2005 28, 1-8.
59. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM. Effects of exercise on depression in adults with arthritis: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):21.
60. Ormseth MJ, Chung CP, Oeser AM, Connelly MA. Utility of a novel inflammatory marker, GlycA, for assessment of rheumatoid arthritis disease activity and coronary atherosclerosis. Arthritis Res Ther. 2015;17:117
61. Walsh NP1, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M. et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. Exerc Immunol Rev. 2011;17:6-63

62. Chung CP1, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2006;8(6):R186.

63. Arts EE, Popa CD, Den Broeder AA, Donders R, Sandoo A et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. Ann Rheum Dis. 2015 Feb 17. pii: annrheumdis-2014-206879.

64. Rosales-Alexander JL, Salvatierra J, Llorca J, Magro-Checa C, González-Gay MA Toms T et al. Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis: impact of the EULAR recommendations on a national calibrated score risk index. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(2):237-42

65. Gómez-Vaquero C, Robustillo M, Narváez J, Rodríguez-Moreno J, González-Juanatey C, Llorca J et al. Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index. Clin Rheumatol. 2012;31(1):35-9.

66. Gómez-Vaquero C, Corrales A, Zacarías A, Rueda-Gotor J, Blanco R, González-Juanatey C et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2013;15(4):R91

EK-1

02

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2013.0412	70737436-050.06.04- 1400031974
	PROJE ADI	Romatoid artritli hastalarda kardiyak rehabilitasyon	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç.Dr İlker YAĞCI	

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 07.02.2014 **Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.**

ÜYELER

Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Faysal DANE	Tıbbi Onkoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Tolga GÜVEN	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Yrd.Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Öğr.Gör.Dr. Gürkan SERT	Avukat	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Av.Ümit ERDEM	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	

TAKİP FORMU (EK-2)

Ad-Soyad: **Tel:**
Yaş: **Adres:**
Cinsiyet:
Kilo: **BMİ:**
Boy:
Bel çevresi ölçümü:
Medeni durum: □Evli □Bekar
Meslek: □Ev hanımı □ Öğrenci □ Memur □ İşçi □ Emekli
Öğrenim durumu: □Okur-yazar değil □Okur-yazar □İlkokul □Ortaokul □Lise □Yüksekokul □Üniversite
Sigara kullanımı: paket/yıl
Romatoid Artrit Hastalık Süresi:
Kullandığı İlaçlar: Doz

- MTX:
- Prednisolon /Metilprednisolon:
- Hidroksiklorokin:
- Sulfosalazin
- Lenflunamid
- NSAİİ:
- Biyolojik Ajan : Etanercept Adalimumab Rituksimab Golimumab
- Diğer:

Steroid kullanım öyküsü: □ Var □ Yok
Ekstraartiküler tutulum:
Özgeçmiş:

Yeni tanı :

- HT
- DM
- HL
- KAH
- KKY
- PAH

EKG BULGULARI:

EKO BULGULARI:

EGZERSİZ TESTİ :

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	6. ay
MET			
Vo2 max			
Max enerji tüketimi			
Max yük			
Yük/ kg			
İstirahat kalp hızı			
İstirahat kan basıncı			

DAS 28 SKORU:

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	6. ay
Şiş eklem			
Hassas eklem			
Sedimentasyon			
Genel hastalık durumu			
DAS 28 skoru			

SCORE RİSK PROFİLİ:

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	6. ay
Sigara kullanımı			
Sistolik kanbasıncı			
Total kolesterol			
HDL			
TC/HDL			
SCORE			

SF 36 :

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	6.ay
Fiziksel fonksiyon			
Fiziksel rol			
Ağrı			
Genel sağlık algısı			
Enerji			
Sosyal fonksiyon			
Emosyonel durum			
Mental sağlık			

HAQ

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	6. ay
HAQ			

6 dk yürüme testi:

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	6. ay
6 dk yürüme testi			

Beck depresyon ölçeği

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	6. ay
Beck depresyon ölçeği			

CRP düzeyi

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	6. ay
CRP			