

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ROMATOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN ROMATOİD ARTRİTLİ
HASTALARDA TEDAVİYE UYUM VE GENEL SAĞLIK
DURUMUNUN BELİRLENMESİ

Dr. Hakan GEDİK

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2019

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ROMATOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN ROMATOİD ARTRİTLİ
HASTALARDA TEDAVİYE UYUM VE GENEL SAĞLIK
DURUMUNUN BELİRLENMESİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. UĞur BİLGE

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2019

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
TC.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Doç. Dr. Uğur BİLGE (Tez Danışmanı) sorumluluğunda yürütülen “Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğine Başvuran Romatoid Artritli Hastalarda Tedaviye Uyum ve Genel Sağlık Durumunun Belirlenmesi” başlıklı çalışmanın yapılmasının uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr.Hüseyin BALCIOĞLU

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KAYHAN

(Bolu Abant İzzet Baysal Üni. Tıp

Fak. Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğr. Üy.)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurulu'nun

Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği Uzmanlığı eğitimim süresince, emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU, Doç. Dr. Uğur BİLGE, Doç. Dr. Hüseyin BALCIOĞLU'na; tezimin başlangıç ve yazım aşamasında sürekli desteğini aldığım değerli hocalarım Doç. Dr. Uğur BiLGE ve Doç. Dr. Nazife Şule YAŞAR BİLGE'ye teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Romatoid artrit (RA), genellikle çevresel sinovyal eklemleri etkileyen, patogeneğinde immün olayların rol aldığı, uzun süreli, inflamatuvar, sistemik bir romatizmal hastalıktır. Simetrik, destrüktif tutulum hastalık kliniğinin önemli parçası olması yanı sıra haricinde görülen diğer belirtiler bazen artrite eşlik edebilir. Hastalığın sık görülen eklem harici bulguları nörolojik, hematolojik, kardiyak tutulum, romatoid nodüller, akciğer tutulumu, vaskülit, göz bulguları ve amiloidoz olarak sayılabilir. RA'nın birden fazla sistemi tutan bir hastalık olması, hastalığın kontrol altında olabilmesi için belirli aralıklarla sağlık kontrolü gerekliliği, düzenli ilaç kullanımı ihtiyacı ve eklemlerde oluşan deformiteler sebebi ile kişinin sosyal ve ruhsal hayatını olumsuz etkileyebileceğinden hastaların tedavi sürecine ve hastalığa uyumunu artırmak oldukça önemlidir. Kontrol etkin bir şekilde sağlanmadığı takdirde eklem deformitesi, iş gücü kaybı, yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanabilir. Hastalığın prevalansı yaklaşık %0,5-1'dir. Etkilenen kadın sayısı erkeklere oranla üç kat fazladır. Yapılan tüm çalışmalara rağmen hastalık etyolojisi net bir şekilde bilinmemektedir. En kabul almış temellere göre RA genetik yatkınlığı olan bireylerde, tam olarak bilinmeyen çevresel faktörlerin antijenik uyarıyı tetiklemesiyle başlamaktadır. Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine başvurmuş, Amerikan Romatizma Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre RA tanısı almış, çalışmaya katılmak için gönüllü olan 190 kadın (%73,6), 68 erkek (%26,4) hastada yapıldı. Üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda, tek merkezli olarak gerçekleştirilen çalışmamızda; RA tanılı hastaların tedaviye uyum ve depresyon durumları ortaya konulmaya çalışılmıştır. Birinci basamakta sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biri olan RA konusunda, aile hekimlerinin daha duyarlı olması, hastalarına hastalıkları ve tedavi sürecine ilişkin bilgiler vermesi hastaların tedaviye uyumlarını arttırabilir. Ayrıca RA gibi kronik hastalıklar nedeniyle takip edilen hastaların her vizitte depresyon bakımından değerlendirilmesi, riskli hastalara danışmanlık sağlaması konusunda aile hekimleri aktif rol oynamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, aile hekimliği, farkındalık

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a long-term, inflammatory, systemic rheumatic disease that affects the peripheral synovial joints and is involved in the pathogenesis of the disease. Destructive, symmetric joint involvement is an important part of the disease clinic, but other findings other than the joint are sometimes accompanied by arthritis. Common external symptoms of the disease include rheumatoid nodules, cardiac, hematologic, neurological involvement, pulmonary and ocular findings, vasculitis, amyloidosis. It is very important to increase the patient's compliance with the treatment process and disease because RA is a disease involving more than one system, the necessity of health control periodically to keep the disease under control, the need for regular medication, and the deformities in the joints may affect the social and mental life of the person. If control is not provided effectively, joint deformity, loss of labor and quality of life may result. The prevalence of the disease is about 0.5-1%. The number of women affected is three times higher than that of men. Despite all the studies, the etiology of the disease is not clearly known. According to the widespread view, it begins with precisely unknown environmental factors triggering antigenic stimulation in individuals with genetic predisposition to RA. This study was performed on 190 women (73.6%) and 68 men (26.4%) who were diagnosed as RA according to American Rheumatism Society (ACR) criteria and applied to Eskişehir Osmangazi University Hospital Rheumatology outpatient clinic. In a single centered study in a tertiary healthcare institution; compliance with treatment and depression in RA patients. RA, which is one of the most common chronic diseases in primary care, may be more sensitive to family physicians, giving information about their illnesses and treatment process may increase their compliance with treatment. In addition, family physicians should play an active role in the evaluation of patients followed up for chronic diseases such as RA in terms of depression and counseling for risky patients at each visit.

Key Words: Rheumatoid arthritis, family medicine, awareness

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji ve Genetik	3
2.4. Etiyoloji	5
2.5. Patogenez	7
2.6. Tanı	8
2.6.1. Klinik	10
2.6.2. Hastalık Aktivite Skoru	10
2.6.3. Laboratuvar	11
2.6.4. Görüntüleme	12
2.7. Tedavi	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	Amerikan Romatizma Cemiyeti
ANA	Anti-Nükleer Antikor
CRP	C-reaktif protein
DAS28	Disease Activity Score
DİF	Distal interfalangeal
DMARD	Hastalık modifiye edici ilaçlar
EBV	Ebstein Barr Virüsü
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA	İnsan lökosit antijeni
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
IŞP	Isı Şok Proteini
İg	İmmünglobulin
İL	İnterlökin
KC	Karaciğer
M-CSF	Makrofaj koloni stimüle edici faktör
OKS	Oral kontraseptif
PG	Prostaglandin
PİF	Proksimal interfalangeal
PKQ	Patient Knowledge Questionnaire
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
TNF	Tümör nekroz faktör
VAS	Visual analog skala

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
2.1: ACR 1987 Revize Edilmiş RA Kriterleri	9
2.2: 2010 American College of Rheumatology (ACR)/ European League Against Rheumatism(EULAR) Romatoid artrit sınıflama kriterleri	10
2.3: Hastalık Aktivitesi Skorları	11
2.4: Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD'lar)	14
4.1: Medeni Durum	
4.2: Çocuk Sayısı	20
4.3: Eğitim Durumu	21
4.4: Aylık Ortalama Gelir	21
4.5: İkamet Durumları	21
4.6: Özür Durumu Varlığı	22
4.7: Meslek	22
4.8: Oturdukları Evin Durumu	23
4.9: Ek Hastalıklar	23
4.10: Kronik Hastalıklara Göre İlaç Kullanımı	24
4.11: Antiromatizmal İlaç Kullanımları	25
4.12: DAS28 skorlarının cinsiyet ve eğitim durumuna göre dağılımları	28
4.13: Modifiye Morisky Ölçeği Motivasyon ve Bilgi Düzeyleri	30

Sayfa

4.14: Motivasyon ve Bilgi Düzeyinin, Eğitim Durumu ve Cinsiyete Göre Dağılımı	30
4.15: Motivasyon ve Bilgi Düzeyiyle Düzenli İlaç Kullanımı	32
4.16: Modifiye Morisky Ölçeği Motivasyon Durumları ve Bilgi Düzeylerinin DAS28 grupları ile ilişkisi	33
4.17: Motivasyon Durumları ve Bilgi Düzeyleri ile Ağrılı ve Şiş Eklem Varlığı Arasındaki İlişki	34
4.18: HSA-9 verileri dağılımı	36
4.19: Hastaların Depresyon Düzeylerine Göre Dağılımları	37
4.20: Depresyon Durumlarının Cinsiyete ve Eğitim Düzeylerine Göre Dağılımları	38
4.21: Depresyon Durumu ile Morisky Motivasyon Durumu ve Bilgi Düzeyleri Arasındaki İlişki	39
4.22: Depresyon Durumlarına Göre DAS28 Grup Dağılımları	40
4.23: Gelir Düzeylerine Göre Depresyon Durumları Dağılımı	41

1.GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), genellikle periferik sinoviyal eklemleri etkileyen, fakat başka organ ve dokularda da tahribata yolaçabilen, temelinde immün olayların yer aldığı, uzun süreli, inflamatuvar, sistemik bir romatizmal hastalıktır [1]. Hastalık seyri kişiler arası farklılık göstermektedir. Hastaların bazılarında eklem harabiyeti az olmakla birlikte kısa süreli oligoartiküler etkilenim görülürken, bazı hastalarda fonksiyonel kayıp ve yetersizliğin eşlik ettiği poliartiküler etkilenim görülmektedir. RA hastalarında tedavide hedef; enflamasyonu, ağrıyı en aza indirmek ve eklem fonksiyonlarını korumakla birlikte sistemik etkilenimi en aza indirerek hastalığı kontrol altına almaktır [2].

Simetrik, destrüktif tutulum hastalık kliniğinin önemli parçası olması yanı sıra haricinde görülen diğer belirtiler bazen artrite eşlik edebilir. Hastalığın sık görülen eklem harici bulguları nörolojik, hematolojik, kardiyak tutulum, romatoid nodüller, akciğer tutulumu, vaskülit, göz bulguları ve amiloidoz olarak sayılabilir [3].

RA'nın birden fazla sistemi tutan bir hastalık olması, hastalığın kontrol altında olabilmesi için belirli aralıklarla sağlık kontrolü gerekliliği, düzenli ilaç alımı ihtiyacı, ilaçların yan tesirleri ve eklem deformiteleri sebebi ile kişinin sosyal hayatını ve psikolojik durumunu olumsuz etkileyebileceğinden hastaların tedavi süreci ile hastalık seyrine uyum motivasyonunu yükseltmek oldukça önemlidir.

Çalışmamızda Romatoid Artrit'li hastalara;

- Sosyokültürel özellikleri,
- Hastalık aktiviteleri,
- İlaç düzenli kullanımları,
- Günlük kullandıkları ilaç sayıları,
- Bugüne kadar almış oldukları ve şu an kullandıkları ilaçları,
- Yandaş hastalıkları,
- Hastalık hakkındaki bilgi düzeyleri,
- İlaç kullanımı ve faydaları hakkında ne düzeyde bilgilendirilme yapıldığı,

- Meslekleri,
- Mevcut ruh halleri,
- Hastalığın günlük işlerini yapmada ve diğer insanlarla olan ilişkilerinde onlara ne kadar zorluk yarattığı

gibi RA'lı hastaların uyumunu etkileyebileceğini düşündüğümüz sorular sorarak özelliklerini kaydettik. Bunun neticesinde uyumu artırabileceğimiz önerilerde bulunabilmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Romatoid artrit; otoimmün aracılı tekrarlayan sinoviya enflamasyonuyla seyreden, sistemik inflamasyon ve oto antikor varlığı ile karakterize olan romatolojik hastalıktır [4, 5]. Kontrol etkin bir şekilde sağlanmadığı takdirde eklem deformitesi, iş gücü kaybı, yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanabilir [4]. Romatoid artritte özellikle el ve ayaklardaki eklemler başta olmak üzere birçok eklem hassasiyeti kliniği görülebilir. Çoğu hasta 1 saatten uzun süren sabah tutukluğu tarifler [5].

2.2.TARİHÇE

İnsanlarda bilinen ilk artrit düşündürten bulgular, Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan milattan önce 4500'lü yıllarda yaşadığı düşünülen insanların iskeletlerinde saptanmıştır. Bu iskeletler Amerikan yerlilerine aittir. Hipokrat milattan önce altıncı yüzyılda romatizmal hastalıklar ile yoğun olarak ilgilenmiş, eklem ağrılarını beyinden eklemlere aktığını düşündüğü kötü vasıftaki sıvının neden olduğunu sanmıştır. Eski Yunan dilinde akan sıvı anlamında "rheuma" kelimesi kullanıldığından bu romatoid artrit isminin babası olmuştur [6]. Hastalık ilk Sir Alfred Garrod tarafından 1859'da tanımlanmıştır. Alfred Garrod'un oğlu Archibald Garrod 1907 yılında Romatoid artrit diğer eklem hastalıklarından farkını modern şekilde anlatmış ve tek bir hastalık olarak tanımlamıştır. Romatoid faktör 1940'ta Waaler ile 1948'de Rose ile arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Böylelikle RA'daki otoimmün mekanizmaların açıklanması için imkân sağlanmıştır [7].

2.3. EPİDEMIYOLOJİ ve GENETİK

RA dünya genelinde bütün ırklarda görülen bir hastalıktır [3]. Hastalığın prevalansı yaklaşık %0.5-1'dir [8]. Etkilenen kadın sayısı erkeklere bakıldığında 3 kat fazladır. Yaş ilerledikçe sayı bakımından kadın erkek farklılık oranı düşer. RA başlangıcı sıklıkla dört ve beşinci dekadadır [2].

Bütün yerel gruplarda rastlanmasına karşın Kuzey Amerika'da yaşayanlarda görülme sıklığı fazladır. Kuzey Amerikanın bazı bölümlerinde hastalık görülme oranı %5 ile %6.8 oranlarına kadar çıkabilmektedir [2, 9-11]. Afrika'da (sahra altı) yaşayan insanlarda, Karayip'te bulunan siyahlarda haslatılığın prevalansı ve şiddeti nispeten azdır. Japonya ve Çin'de %0.2-0.3 oranında görülmektedir [3, 9-11].

RA'nın etyolojisinde genetik yatkınlığın olduğunu destekleyen birçok kaynak vardır. Monozigot ikizlerde konkordansın (%15-20), çift yumurta ikizlerine kıyasla (%4) oldukça sık görülmesi genetik etmenlerin hastalık oluşumundaki etkisini gösterir [2, 3, 11]. RA'luların hemen hemen %10'unda bu hastalıktan etkilenen bir akraba varlığı beklenir [2].

Romatoid artrit oluşumunu destekleyen genetik etkenlerin en önemlilerinden birisi olan, 6p21 kromozomunda bulunan 'human leukocyte antigen' (HLA) bölgesi ile alakalıdır. HLA tarafından 3 grup antijen kodlanır. HLA'nın D bölgesinin üzerinde sınıf II antijenler kodlanmaktadır. HLA-D diye de bilinen alanda DP, DQ, DR şeklinde bölümler bulunmaktadır [2, 3]. RA'nın HLA-DR4 geni ile ilgili olduğu 1970'ten günümüze dek bilinmektedir. Eski çalışmalarda kontrol grubunun %28'inin, RA'luların sayıca %70'inin HLA-DR4 eksprese edebildiğini göstermektedir [10, 12, 13]. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan beyazlar, Meksikalılar, Japonlar, Güney Amerika, Hindistan ve Çin'in güneyinde yaşayan topluluklar gibi farklı popülasyonlarda HLA-DR4 ile RA meydana gelişi arasında bir bağlantı olduğuna işaret etmektedir. Fakat Asya yerlileri, İsrail Yahudileri ve Kuzey Amerika Akima'da yaşayanlarda HLA-DR4 ile RA arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [2, 10, 13]. Zaman içerisinde HLA-DR4'ün moleküler çözümünün yapılabilmesi ile zincirlerdeki aminoasitlerin farklılaşması ile oluşan alleller saptanmıştır [12]. Her popülasyonda en yaygın bulunan allel varlığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Beyaz ırkta özellikle HLA DRB1 0404 , HLA DRB1 0101 ve HLA DRB1 0401 allelleri görülmüştür. HLA DRB1*0401 ve HLA DRB1*0404 olan bir bireyde RA meydana gelme ihtimali 1/35 ve 1/20 olarak düşünülmektedir [2]. Her iki allelin de birlikte olması bireyin daha da yüksek riske maruz

olduğunu göstermektedir. HLA DRB1*0401 ile birlikte HLA DRB1*0404 allelini bulduran kişilerde hastalığın şiddetinin fazla olduğu ve eklem harici bulguların daha yaygın görüldüğü, HLA DRB1*0101 allelini bulduranlarda ise yavaş seyirli hastalık kliniği görülmektedir [2, 10, 12, 13].

HLA genlerinin RA etyolojisinde genetik faktörlerin sadece küçük bir kısmında etkisi olduğu düşünölmektedir. Öyle ki HLA kompleksi haricindeki genlerin de katkısı olmaktadır. Bunlar, T hücreleri üzerinde antijen reseptörünün ekspresyonunu ve immünoglobulinin (Ig) hafif ve ağır zincirlerinin her ikisinin birlikte kontrolünü sağlayan genlerdir. Bunun dışında Tümör Nekroz Faktör α (TNF α), İnterlökin (IL) 5, 10 genlerindeki çeşitlilikler ve kromozom 3 (3q13)'de bulunan bir bölümün de RA ile ilgisi olduğu kanıtlanmıştır [10, 12].

2.4.ETİYOLOJİ

Yapılan tüm çalışmalara rağmen RA'nın etiyolojisi henüz net bir şekilde ortaya konulamamıştır. En yaygın düşünönceye göre RA'nın genetik yatkınlığı olan kişilerde, tam olarak bilinmeyen çevresel faktörlerin antijenik uyarıyı tetiklemesiyle başlamaktadır. İmmün sistemde meydana gelen kompleks etkileşimler sonucu olarak hastalık kronik bir hal almaktadır [14]. Etiyolojide etkili olduğu düşünölen faktörler; genetik, enfeksiyöz ajanlar, immün sistem patolojileri, stres, travma, cinsiyet, metabolik, endokrin, çevresel, beslenme ve psikolojik faktörlerdir [14].

RA görölme olasılığı kadınlarda erkeklere oranlara 3 kat fazladır. Cinsiyetin hastalığa yatkınlıkla ilişkisinin temeli tam olarak bilinmemektedir. Seks hormonlarının ve reproduktif etkenlerin RA gelişimi ve hastalık şiddeti üzerinde etkisi olabileceği düşünölmektedir [15].

Seks hormonlarının etkisi hamile hastalarda hastalık seyrinde değişiklikler gözlenmesi sebebiyle düşünölmüştür ancak gebeliğin RA üzerine etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Hamilelik döneminde hastaların %75'inden fazlasında remisyon gözlenmekte veya hastalık aktivitesi belirgin

olarak azalmaktadır. Hamilelik sonlandığında ise hastaların %80-90'ında hastalık aktivitesi artış göstermektedir [16, 17].

Hastalığın genç kadınlarda görülme olasılığının azalması nedeniyle oral kontraseptif kullanımının hastalık gelişimi ve şiddeti üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmüştür [4]. OKS kullanımının daha şiddetli hastalık seyri önleyebildiğine dair yayınlar vardır [18]. Östrojenin immün sistem üzerinde uyarıcı etkileri bilinmektedir. Menarş yaşı küçük olanlarda diğer kadınlara oranla RA gelişme riski daha azdır.

RA etiyolojisinde rol aldığına inanılan bir mikroorganizma kesin olarak bilinmemektedir. Mikoplazmaların, mikobakterilerin ve piyojenik bakterilerin üzerinde durulmuş fakat yeterli kanıt bulunmamıştır. Mikobakteriyum tüberkülozisin kıkırdak yapısında bulunan proteoglikanlar ile moleküler açıdan benzerliklerinin olduğu ve sinoviyal sıvıda lenfosit proliferasyonunu tetiklediği iddia edilmiştir. RA'lı hastaların kanı, eklem sıvısı ve dokuları incelendiğinde canlı mikroorganizma saptanmamıştır [19].

Etiyolojide rol oynadığı düşünülen virüsler içerisinde Human T - Cell Lenfotropik virüs Tip 1, retrovirüsler, Epstein Barr virüs, Hepatit B virüsü, Rubella, Parvovirüs B19 sayılabilir [14, 20, 21]. Virüslerin birden fazla farklı mekanizmayla hastalığa neden olabileceği düşünülmüştür. İlk mekanizma bir ajanın eklem kıkırdağına ve diğer yapılara yayıldıktan sonra direkt etkiyle veya sınırlandırılmış immün yanıtla artrite neden olabileceğidir. İkinci görüş virüslerin immün kompleksler yoluyla artrite sebep olabilecekleri, üçüncü olası yol ise viral ajanların immün sistemi üzerinden otoantikor oluşumunu sağlamalarıdır [14, 21].

Sigara, RA etiyolojisinde etkisi olduğu bilinen bir faktördür. Özellikle ağır sigara kullanımı olup Romatoid Faktör(RF)-pozitif erkeklerde etkisi ön plandadır [22]. Anti-CCP pozitif ve HLA DRB1 paylaşılmış epitop allelerine sahip olan hastalarda sigaranın önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [23]. Sigara kullanımını, sıklığını ve süresi, diğer faktörlerden bağımsız RA

risk artışı ile doğrudan bağlantılı olup, risk artışı sigara bırakılmasına rağmen devam etmektedir [24].

Isı şok proteinleri (IŞP), hücreler tarafından stres nedenli sentezlenen proteinlerdir. İntrasellüler translokasyonları kolaylaştırdığı bilinmektedir. Hücreyi mikroorganizma ve serbest oksijen radikallerine karşı korur. İnflamatuvar artritlerde, sinoviyal hücrelerin IŞP meydana getirdikleri ve bunları çapraz reaksiyon gösteren T hücreleri ve antikolar tarafından tanındığı saptanmıştır [14, 20, 21].

RA'da ilk saptanan otoantikor IgG' Fc kısmına karşı gelişen genellikle IgM yapısındaki RF'dir [25]. RF'nin eklemlerde immünkompleks oluşumu, kompleman aktivasyonu, kemotaktik faktörlerin salınımı ve damar geçirgenliğinde artış gibi çeşitli birçok önemli olayda rol oynadığı bilinmektedir. Ancak RF varlığı artrit başlangıcında tek başına yeterli değildir. RA patogenezinde son yıllarda anti-sitrüline peptidin önemli etkisi olduğuna dair birçok çalışma vardır [26].

RA gelişiminde etkisi düşünülen otoantikorlar içerisinde sitrüline peptide karşı gelişen antikolar (anti-CCP), gün geçtikçe artan öneme sahiptir. Bu otoantikorların RA hastalarının %60-70'inde pozitif olduğu görülmektedir. Anti-CCP hastalık henüz görülmeden, yıllar önce hastaların serumunda saptanabilmektedir [26]. Tanı için de birçok otoantikora kıyasla daha spesifik ve sensitif olup, progresif eklem hasarı açısından da kötü prognoz göstergesi olduğu belirtilmiştir [27].

2.5.PATOGENEZ

Romatoid artrit başlangıcını tetikleyen nedenler henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. RA, sinovyal dokuları etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Patogenezinde özellikle CD4 pozitif T lenfositlerden Th1'in kilit rolü vardır. T hücrelerine antijen, antijen sunan hücreler aracılığıyla (makrofaj, dendritik hücre, tip A sinoviyosit, B lenfositler) sunulur. TNF α başta olmak üzere sitokinler salınır böylece enflamasyon kaskadı tetiklenmiş olur. Plazma hücreleri, makrofajlar, B hücreleri, lökositler aktifleşir ve bunlar tarafından

sentezlenen sitokinler, PGE2, büyüme faktörleri, kollejenazlar, elastazlar, sitromelisin benzeri proteazlar ve harici enzimler eklem harabiyetine sebep olurken kondrositler, fibroblastlar ve sinovyal hücrelerde sayıca artışa neden olur. Bu kemik ve kıkırdak harabiyeti, fibrozis ve ankiloza ilerleyebilen zinciri devam ettirmektedir. Kronik sinoviya enflamasyonu oluşumunu, sinovyal hücre artışı, sinovyumda nötrofiller, CD4 pozitif T hücreleri, plazma hücreleri, makrofajlardan oluşan; foliküller meydana getiren hücre infiltrasyonu, anjiogenez nedenli, damarlanma artışına, kemik erozyonuna sebep olan artmış osteoklast hücre aktivasyonu görülür. Vücutta yalnızca eklem kıkırdağı ve gözde bulunan tip II kollajene, RA'li hastaların eklemlerinde yapısı değiştirilmiş ve bunun sonucunda antijenik özelliğe sahip şekilde görülmektedir. Farklı şekillerde yapısı değiştirilmiş bu antijenler antikorlarla eklemlerde kompleks oluşturup immün yanıtı destek olurlar [28-30]. Ayrıca RA'li hastaların eklem sıvısında bulunan T lenfositlerin in vitro olarak tip II kollajene karşı reaksiyon gösterip sayıca artış gösterdiği, kronik eklem inflamasyonunu tetiklediği ve bu nedenle tip II kollajenin immün yanıtta ve inflamasyonda katkısı olabileceği düşünülmektedir [28, 30].

2.6.TANI

RA'nın hangi evrede olduğunun belirlenmesi ve tedavinin buna göre planlanması nedeniyle sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır. 1956'da Amerikan Romatizma Derneği ilk olarak romatoid artrit tanısını koyabilmek için kriterler üzerinde çalışma yaptılar. Yapılan bu çalışmaların sayıları artınca, eklem yakınmalarının süresinin revizyonu da dahil, kriterlerin içeriği ve sayısı değişti. Komiteler tarafından 1958, 1966 ve 1983 kriterleri de dahil bir çok kez yeni düzenlemeler ve geliştirme çalışmaları yapıldı [31]. Ancak 1987'deki ARA kriterleri 2010 yılına kadar geçerliliğini korudu. 2010 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology (ACR)) ile Avrupa Romatizma Derneği (European League Against Rheumatism (EULAR)) birlikte RA için son sınıflama kriterlerini belirlediler. 2010 kriterleri; 1987 15 ARA kriterlerinin dışında erken dönem romatoid artrit ve farklı artrit kliniğiyle giden RA hastalarını da kapsayacak şekildedir [32]. 12 haftadan

kısa süredir şikâyetleri var olan hastalarda “çok erken sinovit” tanımı kullanılmaya başlanmıştır. Erken ve çok erken sinovit güncel tedavinin temelini oluşturmaktadır. İnfeksiyon hastalıkları ya da otoimmün bir hastalık kriterini karşılamayan erken sinovitli hastalar için tanımlanamayan artritli terimi kullanılmaktadır. 1987 ARA kriterlerine göre bu hastalar RA olarak tanı almıyorken, radyolojik olarak RA kliniği ilerlediğinde erozyonlar ve eklem hasarı yerleşmiş oluyor ve tedavi alternatifleri azalıyordu. 2010’da yeni RA kriterleriyle birlikte bu grup hastalar erken tanı almakta ve tedavi için de geç kalınmamış olmaktadır [33]. 1987 ARA kriterleri Tablo 2.1’de [34] gösterilmiştir. Yedi kriterden dördünün olması, ilk dördünün altı haftadan uzun süre bulunma şartı ile tanı konmaktadır.

Tablo 2.1: ACR 1987 Revize Edilmiş RA Kriterleri

1. Eklemler ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu*
2. Hekim tarafından 3 veya daha fazla eklem bölgesinde yumuşak doku şişmesinin (artrit) gözlenmesi*
3. Proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal veya el bileği eklemlerinde şişme (artrit)*
4. Simetrik artrit*
5. Deri altında nodüller
6. Pozitif romatoid faktör testi
7. El veya el bileğinde radyolojik olarak erozyon veya periartiküler osteopeni
7 kriterden 4’ünün olması gereklidir.
*En az 6 hafta süreyle bulunması gerekir.

Daha sonra güncellenen RA tanı kriterleri Tablo 2.2: 2010 American College of Rheumatology (ACR) /European League Against Rheumatism(EULAR) Romatoid artrit sınıflama kriterleri verilmektedir.

Tablo 2.2: 2010 American College of Rheumatology (ACR) /European League Against Rheumatism(EULAR) Romatoid artrit sınıflama kriterleri

Eklem tutulumu	1 büyük eklem	0
	2-10 büyük eklem	1
	1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir)	2
	4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir)	3
	>10 eklem (en az bir küçük eklem)	5
Seroloji	RF ve ACPA negatif	0
	RF veya ACPA düşük pozitif	2
	RF veya ACPA yüksek pozitif	3
Akut faz reaktanları	ESR ve CRP normal	0
	ESR veya CRP yüksek	1
Semptomların süresi	6 haftadan kısa	0
	En az altı hafta veya daha uzun	1

2.6.1.KLİNİK

RA tanısı için öncelikli olan hastanın kliniğidir [35]. Ağrının şiddeti, yorgunluk, sertlik ve eklem kısıtlamaları ile ilgili olabildiğince fazla anamnez almak tanıya ulaşmada oldukça önemlidir. Buna ilaveten dikkatli ve detaylı eklem muayenesi mutlaka yapılmalıdır [36]. RA tanısında klinik özellikleri nedenli karışabilecek diğer hastalıklardan ayrımının iyi yapılması önem arz etmektedir. İnfeksiyon kaynaklı reaktif artropatiler, seronegatif spondiloartropatiler, skleroderma ve diğer lupus eritematozus gibi bağ dokusu ve endokrin hastalıkları RA ile ortak birçok özellik sergilemektedir. Ayırıcı tanıda malignitelerde görülen poliartraljide unutulmamalıdır [36].

2.6.2.HASTALIK AKTİVİTE SKORU

Romatoid artritli hastalarda uygun tedavinin belirlenmesi, hastalığın takibi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, hastalık aktivitesinin saptanması oldukça önemlidir [37]. Bu nedenle, Hastalık Aktivite Skoru-28 (

Disease Activity Score=DAS-28), Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (Clinical Disease Activity Index=CDAI), Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Skoru (Simplified Disease Activity Index=SDAI) gibi skorlama yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Bu skorlamalar hesap makineleri kullanarak hesaplanan formüller olup, içerisinde VAS (Vizuel Ağrı Skalası) yer almaktadır. Şiş ve hassas eklem sayısı ve genel iyilik haline göre hastanın hastalığının şiddetine verdiği puan olan bu bileşen, 0-100 arasında değişir [37, 38]. Hekimin yaptığı puanlamaya ise hastalık global değerlendirmesi adı verilmiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif proteini, şiş ve hassas eklem sayısı bu formül hesaplamasında kullanılan diğer bileşenlerdir. HAQ ise her biri 0-3 puan arasında değişen; giyinme, kişisel bakım, doğrulma, yeme, yürüme, hijyen, ulaşım ve kavrama gibi günlük aktivitelere puan verip, bu toplamın 8'e bölüldüğü; bir skorlama sistemidir [37]. DAS-28, CDAI, SDAI hastalık aktivitesi cut-off değerlerine göre hastalık aktivitesi dağılımı Tablo 2.3' de gösterilmiştir [37].

Tablo 2.3: Hastalık Aktivitesi Skorları

Hastalık aktivitesi	DAS28	CDAI	SDAI
Remisyon	≤ 2.4	< 2.8	≤ 5
Düşük Hastalık Aktivitesi	$2.4 < \dots \leq 3.6$	≤ 10	≤ 20
Orta Hastalık Aktivitesi	$3.6 < \dots \leq 5.5$	$10 < \dots \leq 22$	≤ 40
Yüksek Hastalık Aktivitesi	$5.5 \leq$	> 22	> 40

2.6.3.LABORATUVAR

Hiçbir test RA kesin tanısını koyabilmek için tek başına yeterli değildir. Bununla birlikte yapılan bir kaç test RA tanısı için diagnostik güvenilirliği yükseltir ve hastalık seyrinin takibine, sistemik tutulumu, inflamasyon şiddetine dair önemli bilgiler elde edilmesini sağlar [34]. Amerikan Romatoloji Alt Komisyonu RA tanısı ve hastalık seyrinin takibi için temel olarak tam kan sayımı, RF, ESH ve CRP tetkiklerinin yapılmasını önermektedir. CRP ve

ESH' nın yüksek bulunması hastanın kliniğiyle uyumlu olduğu takdirde hastalığın aktif dönemde olduğunu düşündürür. Tedavide kullanılacak ilaçların seçimini etkileyeceği için renal ve hepatik fonksiyon testleri de mutlaka eklenmelidir [36]. Hastaların serum protein elektroforezinde hipoalbuminemi ve poliklonal gammopati görülmesinin yanı sıra seyrekte olsa monoklonal gammopatiye rastlanabilir. Serum protein elektroforezinde akut inflamasyon bulgusu olarak alfa-1 ve alfa-2 fraksiyonlarında artış olması beklenmektedir. Kronik inflamasyona sonucunda hastalarda normokrom normositer anemi görülebilmektedir [39]. Romatoid Faktör'ün erken ve ayırıcı tanısında serolojik testlerin büyük önemi vardır. RF hastalığın ilk 6 ayında hastaların %50'sinde, ilk 2 yıl içerisinde %85'inde pozitif görülür. RF'ün RA tanısında sensitivitesi %66, spesifitesi %82'dir. Anti-CCP; proteinlerin sitrülünlenmiş rezidülerine karşı sentezlendiği bilinen bir otoantikordur. Anti-CCP'nin RA için %70 sensitif , %95 spesiktir ki bu da RF'den yüksek olduğunu göstermektedir. RF negatif tespit edilmiş %35 RA'lı hastada Anti-CCP pozitif olduğu görülmektedir. Bunlara ek olarak son yıllarda otoantijenle alakalı olarak sinoviyal sıvıdan eksprese edildiği saptanan sitrülünlenmiş vimentin antijeni bulunmuştur. Anti-Sa ile RA için yüksek özgünlük (%98) ve pozitif prediktif (%84-99) değerleri sağlanmış olmasına rağmen duyarlılık oranları düşük (%22-40) kalmıştır. Günümüzde ELİSA bazalinde RA tanısı için ticari olarak üretilip kullanıma sunulan anti-MCV (Mutated Citrullinated Vimentin)'nin anti-CCP ile benzer duyarlılık ve özgünlük oranları olduğu görülmüştür. RA'lıların yaklaşık %20-30'unda ANA pozitifliği görülür. RF titresi yüksek ve ANA pozitif olan RA'lı hastalarda eklem dışı tutulumların sıkça görüldüğü bilinmektedir [39, 40].

2.6.4.GÖRÜNTÜLEME

Kliniği net olmayan hastalarda görüntüleme yöntemleri romatoid artrit tanısının konmasında, eklem hasarının izleminde ve tedavinin düzenlenmesinde önemli rol oynar [41].

Romatoid artritin direkt grafi bulguları; periartiküler osteoporoz, kemik erozyonları, eklem aralığında daralma, periartiküler yumuşak doku şişliği,

sinovyal kistler ve romatoid nodüllerdir. Eklem hasarı, çoğu zaman çift taraflı ve simetrik olup ilk değişiklikler el, el bileği ve ayaklardadır [41]. Hastalığın erken evresinde, etkilenen eklemlerin radyografik bulguları tanı koymada yardımcı olamaz. Zaman içerisinde radyografik değerlendirmede bulgular daha belirgin olsalar da romatoid artrite spesifik değildirler [4].

MKG (manyetik rezonans görüntüleme) ve ultrasonografi de diğer görüntüleme yöntemleri arasında yer almaktadır [4]. Eklem hasarı gelişmeden görüntüleme yöntemleri sayesinde sinovyal inflamasyon ve hastalık aktivitesi derecesi hakkında bilgi edinilebilir. Bu, hastalığın erken dönemde saptanmasında değerlidir [42].

2.7.TEDAVİ

DMARD'ların (Disease-modifying antirheumatic drugs) kullanımı, RA tedavisinde genel kabul edilen yaklaşımdır [43]. Artrit tespit edildikten sonra hemen DMARD tedavisine başlanan hastalarla, bu tedavinin başlamasına geç kalınmış hastaların kıyaslandığı bir çalışmada; hemen DMARD başlanan vakalardaki radyolojik progresyonun yavaşladığı ve fonksiyonel olarak gelişimin daha iyi olduğu anlaşılmıştır [44-46]. DMARD tedavi için başlangıç tercihi metotrexat [MTX] olup, bu tercihin nedenleri içerisinde: İlacın yüksek güvenilirliği, diğer biyolojik ajanlarla birlikte kullanılabilmesi gibi avantajları önde gelmektedir [47]. Romatoid artrit tedavisi için kullanılmış ve şu an içinde kullanılmakta olan farklı DMARD türleri Tablo 2.4'te belirtilmiştir [44, 48-50].

Tablo 2.4: Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD'lar)

• <i>Metotrexat</i>	• <i>Tofacitinib</i>
• <i>Sülfosalazin</i>	• <i>İnfliksımab</i>
• <i>Hidroksiklorokin</i>	• <i>Adalimumab</i>
• <i>Altın</i>	• <i>Rituksımab</i>
• <i>Minosiklin</i>	• <i>Golimumab</i>
• <i>Leflunomid</i>	• <i>Etanercept</i>
• <i>Azatiyoprin</i>	• <i>Anakinra</i>
• <i>Penisilamin</i>	• <i>Abatacept</i>
• <i>Siklosporin</i>	• <i>Sertolizumab</i>
• <i>Glukokortikoidler</i>	• <i>Tocilizumab</i>

Glukokortikoidlerle ilgili birçok farklı çalışmada; tedavi başlangıcında metotrexat ile birlikte prednizon kullanan hastaların, sadece metotrexat başlanan hastalara kıyasla daha olumlu sonuçlar aldıkları saptanmıştır [51]. Ayrıca günümüzde etkili DMARD sayısının ve temin edilebilirliğinin artmasıyla, glukokortikoidlerin etkin şekilde azaltılması daha olası hale gelmiştir [52-54].

Erken romatoid artrit tedavisinde düşük doz prednizonun metotrexat ile kullanılması ve diğer DMARD'lar ile kombinasyon olarak kullanımı önerilmektedir. Bir çalışmada; metotrexat, hidroksiklorokin ve prednizon birlikte kullanan hastalarda tedavi etkinliğinin DMARD tedavisini tek başına alan hastalara kıyaslandığında daha iyi sonuçları olduğu görülmüştür [55]. Diğer çok sayıda çalışmada da kombinasyon şeklinde kullanımların tekli ilaç tedavisine kıyasla oldukça üstün olduklarını desteklemektedir aynı zamanda DMARD kombinasyonları ve konvansiyonel DMARD'larla biyolojik ajanların birlikte kullanımları için de bu geçerlidir [56].

Metotrexatla ve TNF inhibitörlerinin kombinasyon şeklinde kullanımında, metotrexatın anti-drug antikor meydana gelişini önlemesi sebebiyle etkinlik artışı söz konusudur ve anti-drug antikor meydana gelişinin

engellenmesinde metotrexatın en efektif tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Başka bir DMARD olan azatiyoprinin bunu önleyebilme oranı %50 dir [57]. Metotrexat, azatiyoprin ve hidroklorokin birlikte uygulandığı bir çalışmada, hastalarda %45 oranında remisyon görülmüştür ve kombinasyonlarının iyi tolere edildiği saptanmıştır [58]. Düşük azatiyoprin ve metotrexat dozunun birlikte uygulandığı hastalarda, her iki ilacın ayrı ayrı tekli yüksek doz uygulamaları kıyaslandığında kombine düşük doz tedavinin diğerine oranla daha etkili olduğu tespit edilmiştir [59].

Romatoid artrit tedavisinde tetrasiklin ve türevlerinin kullanımıyla alakalı birtakım çalışmada, minosiklinin hastalık aktivitesinin klinik düzelmesinde istatistiksel olarak anlamlı etkiye sahip olduğu bulunmuştur [60, 61]. Doksisisiklin-metotrexat birlikte kullanımının yalnız metotrexat kullanımından daha fazla etkili olduğu görülmüştür [62].

Biyolojik DMARD'larla birden çok inflamatuvar sitokini etkisini önlemek mümkündür. Biyolojik DMARD'lardan infliksimab, golimumab, adalimumab TNF inhibisyonu yoluyla, etanercept TNF-R proteini inhibisyonu yoluyla ve certolizumab TNF-pegile Fab fragmanını etkisiz hale getirerek TNF inhibisyonu gerçekleştirirken; anakinra IL-1 reseptörünü, tocilizumab IL-6 reseptörü inhibisyonu ile etki eder [63]. Biyolojik ajan olan rituksimab, B hücre inhibisyonu gerçekleştirirken abatacept, T hücresi aktifleşmesi için gerekli CD80 veya CD86-CD-28 uyarıcı sinyalinin modülasyonunu gerçekleştirerek T hücre etkilerini inhibe ettikleri bilinmektedir [64-66]. Metotrexat ve infliksimab birlikte kullanımının, metotrexatın tek uygulanmasına kıyasla radyografik progresyonu daha efektif yavaşlattığı bazı çalışmalar tarafından gösterilmektedir [67]. Metotrexatla, sülfasalazin ve hidroklorokin birlikte uygulandığı tedavi yolu ile, metotrexata etanercept kombinasyonunun tedavi etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçlarında; geleneksel kombinasyon tedavilerinin hastalık aktivite hedefine ulaşamadığı koşullarda TNF inhibisyonunun etkili olabileceğini gösterir [68]. Remisyon hastalarında DMARD tedavisine son verildiğinde, yaklaşık olarak %60 oranında yeniden aktifleşme meydana gelmiştir. Bunun yanında remisyonunda iken DMARD

tedavisi durdurulduktan sonra hastalığın yeniden alevlenmesi halinde tekrar remisyon haline dönmenin zor olduğu görülmüştür [69, 70]. Biyolojik ajanların birlikte kullanımına ilişkin çalışmalar da vardır. Ancak bunun denemelerinde enfeksiyon tablolarının da içerisinde olduğu ciddi yan etkilerde artışlar saptanmış olup bu beraber kullanım çalışmaları henüz kabul görmemektedir [71].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvurmuş American Romatizma Cemiyeti (ACR) kriterlerine (tablo:2) göre RA tanısı almış, çalışmaya katılmak için gönüllü olan 190 kadın (%73,6), 68 erkek (%26,4) hastada kesitsel olarak yapıldı.

Hasta seçiminde aşağıdaki kriterler dikkate alındı;

- American Romatizma Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre RA tanısı almış olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Çalışma dışında tutulma nedenleri;

- Anket formunda mevcut olan soruları anlayıp cevaplayabilecek mental yeteneğe sahip olmamak
- 18 yaş altında olmak
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmamak

Hastaların anamnezleri dinlendikten sonra eklem muayenesi yapılarak şiş ve hassas eklemleri not alındı.

Muayene sonrası hastalara;

- Sosyokültürel özellikleri,
- Hastalık aktiviteleri,
- İlaç düzenli kullanımları,
- Günlük kullandıkları ilaç sayıları,
- Bugüne kadar almış oldukları ve şu an kullandıkları ilaçları,
- Yandaş hastalıkları,
- Hastalık hakkındaki bilgi düzeyleri,
- İlaç kullanımı ve faydaları hakkında ne düzeyde bilgilendirilme yapıldığı,
- Meslekleri,
- Mevcut ruh halleri,

- Hastalığın günlük işlerini yapmada ve diğer insanlarla olan ilişkilerinde onlara ne kadar zorluk yarattığı bilgileri içeren anket uygulandı.

Hasta global değerlendirmesi (Visual Analog Skala = VAS) 10 birimlik bir ölçekte hastaların hastalık aktivitelerini değerlendirmeleri istendi. Çizginin bir ucunun en iyi, karşı ucunun en kötü hastalık dönemi olduğu, şimdiki durumunun ölçeğin neresine tam olarak denk geldiği sorularak işaretletirildi.

Hastaların bilgi ve motivasyon düzeyi değerlendirilmesi için Türkçe Modifiye Morisky Tedavi Uyum Ölçeği anket soruları soruldu. Sorular Evet/Hayır şeklinde cevaplandırılmış olup değerlendirmede; 2 ve 5. sorularda evet 1 puan, hayır 0 puan; diğer sorularda evet 0 puan, hayır 1 puandır. 1,2 ve 6. sorulara göre hastanın aldığı puan 0 veya 1 ise düşük motivasyon düzeyini, >1 ise yüksek motivasyon düzeyine sahip olduğu anlaşılmaktadır. 3,4 ve 5. sorulardan edinilen toplam puan 0 veya 1 ise düşük bilgi düzeyini, >1 ise yüksek bilgi düzeyini gösterir.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi DAS28 skoru ile yapıldı. $DAS28 = (0.56 \times HES^{1/2}) + (0.28 \times \text{ŞES}^{1/2}) + (0.07 \times \ln[ESH]) + (0.014 \times HGD[VAS-mm])$ formülü kullanılarak hesaplandı. Bu hesaplamaları yapan bir bilgisayar programı kullanıldı. Elde edilen değer değerlendirilmesi remisyon değeri 2.4 ve altı, düşük hastalık aktivite değeri 3.6 ve altı ile 2.4 üstü, orta hastalık aktivite değeri 5.5 ve altı ile 3.6 üstü, yüksek aktivite değeri ise 5.5 üstü kabul edildi [72].

Hastalık başlangıcından şu ana kadar kullandığı ilaçlar ve şu anki ilaçları hastalara sorularak not edildi. Hatırlanmadığı takdirde hasta dosyası taranarak geçmişte kullanılan ilaçlar ve bırakılma nedenleri not alındı. Kullandığı ilaçların yan etkileri, ilaç kullanımının aksatıp aksatılmadığı ayrıntılı olarak sorulup not edildi. Hastalara aynı zamanda Hasta Sağlık anketi-9 uygulanarak cevapları not edildi.

Hasta Sağlık Anketi-9, ruh hastalıklarının birinci basamakta değerlendirilmesi için (Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) Spitzer ve ark. tarafından 1999'da geliştirilen bir araçtır [73]. Orijinal

değerlendirme oldukça uzun ve klinisyen tarafından kullanılması zor olduğundan hastanın kendi bildirimine baz alan kısa formları geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan PHQ-9, DSM-4 ölçütlerine göre düzenlenmiş depresyonun dokuz belirtisini içerecek şekilde oluşturulan çoktan seçmeli bir ölçektir. 0 ila 3 arasında puanı olan dokuz sorudan oluşmaktadır. Toplam puana göre 0-4 arası minimal, 5-9 arası hafif, 10-14 arası orta, 15-19 arası orta derecede şiddetli ve 20-27 arası ağır depresyon göstergesi olarak kabul edilir. Geçerlilik çalışması 2001 yılında Kurt Kroenke ve ark. tarafından yapılmıştır [74]. Ölçeğin Türkçe güvenilirlik çalışması ise Sarı ve ark. tarafından 2016 yılında tamamlanmıştır [75].

Verilerin İstatistiksel Analizi ve Yorumlanması

Veriler özetlenirken sürekli değişken olan yaş, CRP, ESH, toplam ilaç sayısı değişkenleri ile ilgili tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma (SS), medyan, minimum (min) ve maksimum (maks) değer şeklinde özetlendi. Cinsiyet, biyolojik ilaç kullanımı, Morisky motivasyon, Morisky bilgi düzeyi, HSA-9 grupları gibi kategorik değişkenler n (%) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde alt gruplar normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk's testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma sahip olan alt gruplarda karşılaştırmalar yapılırken bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyen durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki incelenirken korelasyon analizi uygulandı ve dağılım tipine uygun korelasyon katsayısı sunuldu. Değerlendirmelerde $p < 0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS 22 paket programı kullanılmıştır (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4.BULGULAR

Hastaların 190'ı (%73.6) kadın, 68'i (%26.4) erkektir. Çalışmaya katılan toplam 258 hastanın yaş ortalaması 58.46 ± 11.36 'dır. Hastaların en küçüğü 27, en büyüğü 85 yaşındaydı.

Hastaların medeni halleri, sahip oldukları çocuk sayıları, eğitim durumları, aylık ortalama gelirleri, kiminle ikamet ettikleri, herhangi bir özür durumu varlığı, meslekleri, oturdukları evlerin durumuna ait bilgiler Tablo 4.1-4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Medeni Durum

	Sayı (n)	Yüzde(%)
Bekar	68	26.4
Evli	190	73.6

Çalışmaya katılan hastaların 190'ı (%73.6) evliyken 68'i (%26.3) bekârdır.

Tablo 4.2: Çocuk Sayısı

	Sayı (n)	Yüzde(%)
Yok	11	4.3
1	18	7
2	111	43
3	89	34.5
4 ve üzeri	29	11.2

Hastaların 11 (%4.3) tanesinin çocuğu bulunmazken, çocuk sayısı 1 olan 18 (%7) kişi, 2 olan 111 (%43) kişi, 3 olan 89 (%34.5) kişi, 4 ve üzeri olan 29 (%11.2) kişi bulunmaktadır.

Tablo 4.3: Eğitim Durumu

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Okur-Yazar Değil	32	12.4
İlköğretim	138	53.5
Lise	70	27.1
Üniversite	18	7

Çalışmamızdaki hastaların 32'si (%12.4) okuryazar değilken, 138 (%53.5) kişi ilköğretim, 70 (%27.1) kişi lise, 18 (%7) kişi üniversite mezunudur.

Tablo 4.4: Aylık Ortalama Gelir

	Sayı (n)	Yüzde (%)
1300 TL ve altı	11	4.3
1300-2000 TL	121	46.9
2000-5000 TL	121	46.9
5000 TL ve üzeri	5	1.8

Hastaların 11' i (%4.3) 1300 TL ve altında aylık gelire sahipken, 1300-2000 TL arası gelire sahip 121 (%46.9), 2000-5000 TL gelire sahip 121 (46.9), 5000 TL üzeri gelire sahip 5 (%1.9) kişi bulunmaktadır.

Tablo 4.5: İkamet Durumları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yalnız Eş ve/veya Çocuklarla	246	95.3
Anne, Baba, Kardeşlerle	8	3.1
Arkadaşlarla	0	0
Diğer	4	1.6

Hastaların 246'sı (%95.3) eş veya çocuklarıyla, 8 (%3.1) kişi anne, baba veya kardeşleriyle, 4 (%1.6) kişi de bakımevi vb. yerlerde ikamet etmektedir.

Tablo 4.6: Özur Durumu Varlığı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ortopedik	18	7
Görme	1	0.4
İşitme	4	1.6
Nörolojik	0	0
Zihinsel	0	0
Dil/Konuşma	0	0
Yok	235	91

Çalışmamıza katılan 18 (%7) kişi ortopedik, 1 (%0.5) kişi görme, 4 (%1.6) kişi işitmeyle ilgili problemler yaşamaktaydı.

Tablo 4.7: Meslek

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Çalışmıyor	165	64
Devlet Memuru	18	7
Özel Sektör	37	14.3
Esnaf	3	1.2
İşçi	9	3.5
Çiftçi	14	5.4
Diğer Meslek	12	4.6

Hastaların 165'i (%64) çalışmazken, 18 (%7) devlet memuru, 37 (%14.3) özel sektör çalışanı, 3 (%1.2) esnaf, 9 (%3.5) işçi, 14 (%5.4) çiftçi, 12 (%4.7) diğer meslek mensubu çalışmamıza katılmıştır.

Çalışmamıza katılanların 198'i (%76.4) kendi evinde, 58'i (%22.4) kirada, 2'si (%0.8) yakını yanında ikamet etmektedir.

Tablo 4.8: Oturdukları Evin Durumu

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kendinin	198	76.7
Kira	58	22.5
Yakının Yanında	2	0.8

Hastaların RA tanısı dışında ek hastalıkları sorgulandı. Hastaların 147'si (%57) ek kronik hastalığa sahipken, 111'i (%43) ek kronik hastalığı olmadığını belirtti. Kronik hastalıklar; hipertansiyon, kalp yetmezliği, hiperlipidemi, kalp kapak hastalığı, ritim bozukluğu, diabetes mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, mide-barsak problemleri, hipotiroidi, kronik renal yetmezlik ve diğerleri şeklinde sınıflandırıldı. Sorgulanan ek hastalıklar ve yüzde bilgileri aşağıda yer alan Tablo 4.9'de verilmiştir. Migren, hipertiroidi, nörolojik hastalıklar diğer hastalıklarının çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Tablo 4.9: Ek Hastalıklar

Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	72	27.9
Kalp yetmezliği	5	1.9
Hiperlipidemi	5	1.9
Kalp kapak hastalığı	5	1.9
Ritim bozukluğu	4	1.6
Diabetes mellitus	42	16.3
KOAH	2	0.8
Astım	6	2.3
Mide, barsak hastalığı	5	1.9

Hipotiroidi	32	12.4
Kronik renal yetmezlik	2	0.8
Diğer	37	14.3

Kronik hastalıkları nedeni ile sürekli ilaç kullanımı olan hasta sayısı 248'dir (%96.1). Bu hastaların 191'i (%74) 1 ila 5 farklı ilaç kullanmaktayken, 6 ve üzerinde ilaç kullanan kişi sayısı 67 (%26)' dir. Aşağıda bulunan Tablo 4.10 'de kronik hastalıkları nedeni ile ilaç kullanan hastalar ve yüzdeleri yer almaktadır.

Tablo 4.10: Kronik Hastalıklara Göre İlaç Kullanımı

İLAÇ GRUBU	Kullanıcı sayısı	
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Anti Diyabetik	42	16.3
Anti Hipertansif+ KY	70	27.1
Hipotiroidi	30	11.6
Anti Romatizmal	245	95

Kullanılan ilaç gruplarına bakıldığında; antidiyabetik ilaç kullanan 42 (%16.3), antihipertansif ve kalp yetmezliği nedeni ile ilaç kullanan 70 (27.1), hipotiroidi nedeni ile ilaç kullanan 30 (%11.6) kişi bulunmaktadır. RA nedeniyle 245 (%95) hasta ilaç kullanmaktadır.

Hastaların RA nedeni ile kullandığı ilaçlara bakıldığında; hastaların %24.4'ü (n=63) tek antiromatizmal ilaç kullanırken; %38.4'ü (n=99) ikili kombinasyon, %33.3'ü (n=86) 3 ve üzeri ilaç kullanmaktaydı. Monoterapide en sık kullanılan ajan %60.4 (n=156) oran ile metotreksattı. İkili kombinasyonlarda en sık kullanılan ilaç kombinasyonu metotreksat ve steroid olarak bulundu (%12.4, n=32). Romatizmal ilaçları sınıflandırdığımızda;

hastaların %82.9 (n=214) DMARD, %24.8'i (n=64) biyolojik ajan ve %10.9'u (n=28) anti –TNF kullanmaktaydı. Hastaların antiromatizmal ilaçları kullanım durumlarına ait bilgiler Tablo 4.11' de verilmiştir.

Tablo 4.11: Antiromatizmal İlaç Kullanımları

İLAÇ GRUBU	Aktif Kullanan	Kullanmayan	Geçmişte kullanmış
Steroid	152(58.9)	46(17.8)	60(23.3)
Mtx	156(60.5)	41(15.9)	61(23.6)
Folat	150(58.1)	45(17.4)	63(24.4)
Sfz	29(11.2)	203(78.7)	26(10.1)
Leflunomid	63(24.4)	171(66.3)	24(9.3)
Ohlorokin	77(29.8)	159(61.6)	22(8.5)
Klorokin	0	258(100)	0
İnfliksımab	3(1.2)	252(97.7)	3(1.2)
Golimumab	10(3.9)	244(94.6)	4(1.6)
Etanercept	13(5.0)	244(94.6)	1(0.4)
Adalimumab	12(4.7)	245(95.0)	1(0.4)
Tocilizumab	15(5.8)	243(94.2)	0
Abatesept	2(0.8)	256(99.2)	0
Efalizumab	0	258(100)	0
Natalizumab	0	258(100)	0
Alefacept	0	258(100)	0
Ritüksımab	9(3.5)	249(96.5)	0
Siklofosfamid	0	258(100)	0
Anakinra	0	258(100)	0

Şu an steroid kullanımı olan 152 (%58.9) kişi, geçmişte kullanmış ancak şu an kullanmayan 60 (%23.3) kişi, bugüne kadar hiç steroid kullanımı olmayan 46 (%17.8) kişi bulunmaktadır. Metotreksat kullanan 156 (%60.5) kişi, geçmişte kullanmış ancak şu an kullanmayan 61 (%23.6) kişi, bugüne kadar hiç metotreksat kullanımı olmayan 41 (15.9) kişi bulunmaktadır. Folik asit kullanan 150 (%58.1), geçmişte kullanmış ancak şu an kullanmayan 63 (%24.4) kişi, bugüne kadar hiç kullanmamış 45 (%17.4) kişi bulunmaktadır. Sülfasalazin kullanan 29 (11.2) kişi, geçmişte kullanmış ancak şu an kullanmayan 26 (10.1) kişi, bugüne kadar hiç kullanmamış olan 203 (78.7) kişi bulunmaktadır. Leflunomid kullanan 63 (24.4) kişi, öncesinde kullanmış ancak şu an kullanmayan 24 (9.3) kişi, hiç leflunomid kullanımı olmayan 171

(66.3) kişi bulunmaktadır. Hidroksiklorokin kullanan 77 (29.8) kişi, geçmişte kullanmış ancak şu an kullanmayan 22 (8.5) kişi, öncesinde hiç hidroksiklorokin kullanımı olmayan 159 (61.6) kişi bulunmaktadır. Hastaların hiçbiri klorokin kullanmamakta ve öncesinde de kullanım bildirmemektedir. İnfliksımab kullanan 3 (%1.2) kişi, geçmişte kullanmış ancak şuan kullanmayan 3 (%1.2) kişi, bugüne kadar hiç infliksımab kullanımı olmayan 252 (% 97.6) kişidir. Golimumab kullanan 10 (3.9) kişi, öncesinde kullanmış ancak şuan kullanmayan 4 (%1.6) kişi, bugüne kadar hiç golimumab kullanımı olmayan 244 (%94.6) kişi bulunmaktadır. Etenarcept kullanan 13 (%5) kişi, öncesinde kullanmış ancak şu an kullanmayan 1 (%4) kişi, bugüne kadar etenarcept kullanımı olmayan 244 (%94.6) kişi bulunmaktadır. Adalimumab kullanan 12 (%4.7) kişi, öncesinde almış ancak şu an kullanmayan 1 (% 0.4) kişi, bugüne kadar hiç adalimumab kullanımı olmayan 245 (% 95) kişi bulunmaktadır. Tocilizumab kullanan 15 (%5.8) kişi, bugüne kadar hiç tocilizumab kullanımı olmayan 243 (% 94.2) kişi bulunmaktadır. Çalışmamızda tocilizumab kullanıp bırakan herhangi bir hasta bulunmamaktadır. Abatacept kullanan 2 (%0.8) kişi, bugüne kadar hiç abatacept kullanımı olmayan 256 (99.2) kişi bulunmaktadır. Çalışmamızda abatacept kullanıp sonrasında bırakan herhangi bir hasta bulunmamaktadır. Rituximab kullanan 9 (% 3.5) kişi, öncesinde hiç rituximab kullanımı olmayan 249 (%96.5) kişi bulunmaktadır. Çalışmamızda rituximab kullanıp sonrasında bırakan herhangi bir hasta bulunmamaktadır. Çalışmamızda efilizumab, natalizumab, alefacept, siklofosfamid, anakinra kullanan herhangi bir hasta bulunmamaktadır.

Hastaların 156'sı (%60.5) MTX kullanmaktadır. MTX kullanan hastaların aynı zamanda folat kullanması önerilirken MTX kullanan kişilerin 150'si (%96.2) folat kullanmaktadır. Pearson Ki-kare testine göre MTX kullanımı ile folat kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunmakta olup $p < 0,05$ 'tir.

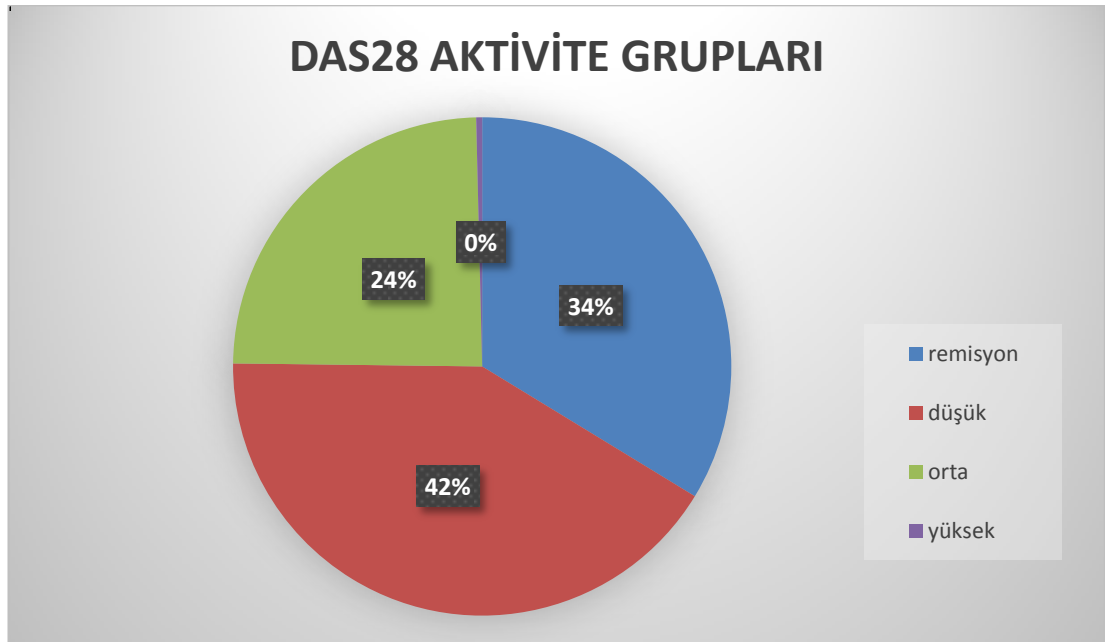
Çalışmamıza katılan hastaların ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 30 ± 20 'dir. Minimum ESH 2 iken maksimum ESH 114'tür. Çalışmaya

katılanların ortalama CRP değeri 10 ± 15.4 tür. Minimum CRP değeri 0 iken maksimum CRP değeri 98'dir.

Çalışmaya dâhil olan 258 hastanın 128'inde (%49.6) ağrılı eklem, 59'unda (%22.8) şiş eklem bulunmaktaydı. Hastaların VAS skoru 3.34 ± 2.08 arasında değişmekteydi.

Katılımcıların hastalık aktiviteleri DAS28'e göre kategorize edildi. Hastaların DAS28 skorlarına göre dağılımları Grafik 4.1'de yer almaktadır.

Grafik 4.1: DAS28 Skoru Dağılımı



DAS28 skorlarına göre; hastaların 87'si (%33.7) remisyonda, 107'si (%41.5) düşük, 63'ü(%24.4) orta, 1'i (%0.4) yüksek hastalık aktivitesi göstermektedir. DAS28 skorlarının cinsiyet ve eğitim durumuna göre dağılımları Tablo 4.12'de yer almaktadır.

Tablo 4.12: DAS28 skorlarının cinsiyet ve eğitim durumuna göre dağılımları

		DAS28 (n/%)			
		Remisyonda	Düşük	Orta	Yüksek
Cinsiyet	Kadın	50/26.3	82/43.2	57/30	1/0.5
	Erkek	37/57.4	25/36.8	6/8.8	0/0
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	8/9.2	19/17.8	5/7.9	0/0
	İlköğretim	39/44.8	53/49.5	46/73	0/0
	Lise	34/39.1	27/25.2	8/12.7	1/1.4
	Üniversite	6/6.9	8/7.5	4/6.3	0/0

190 kadın hastanın %26.3'ü remisyonda, %43.2'si düşük, %30'ü orta ve %0.5'i yüksek hastalık aktivitesine sahipti. Erkek hastaların %57.4'ü remisyonda, %36.8'i düşük, %8.8'i orta düzeyde hastalık aktivitesi gösterirken, yüksek hastalık aktivitesi gösteren erkek hasta yoktu. Her iki cinsiyette de hastaların büyük kısmının remisyonda ya da düşük aktivite düzeyinde oldukları saptandı.

DAS28 skorlarına göre remisyonda olan hastaların %9.2'si okuryazar değilken, %44.8'i ilköğretim, %39.1'i lise ve %6.9'u üniversite mezunuydu. Düşük hastalık aktivitesi gösteren hastaların %17.8'inin okuryazar olmadığı, %49.5'inin ilköğretim, %25.2'sinin lise ve %7.5'inin üniversite mezunu olduğu saptandı. Orta hastalık aktivitesi gösteren hastaların %73'ü ilköğretim, %12.7'si lise, %6.3'ü üniversite mezunu olup, okuryazar olmayanların oranı %7.9'du. Hastaların DAS28 aktiviteleri ile eğitim durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

Katılımcılara ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları sorulduğunda; 250 hasta (%96.9) ilaçlarını düzenli kullandığını ifade ederken, 8 (%3.1) hasta ilaçlarını düzenli kullanmadığını belirtti. İlaçlarını düzenli kullandığını belirten 250 kişinin 182'si (%72.8) kadın, 68'i (%27.2) erkekti. "Doktorun önerdiği fakat sizin tarafınızdan çeşitli nedenlerle kullanmadığınız ilacınız var mı?" sorusuna 22 (%8.5) kişi evet yanıtı verdi.

Hastaların 149'u (%57.8) ilaçlarını kullanması konusunda doktorundan yeterince bilgi aldığını düşünürken, 109'u (%42.2) yeterli bilgiyi almadığını belirtti. Doktorundan yeterli bilgi aldığını belirtenlerin 107'si (%71.8) kadın, 42'si (%28.2) erkekti. Bilgi aldığını düşünen 149 kişinin 9'u (%6) okuryazar olmayan, 78'i(%52.3) ilköğretim, 47'si (%31.5) lise, 15'i (%10.1) üniversite mezunuydu. Hastaların doktorlarından yeterli bilgi alma durumları eğitim düzeyleri ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken ($p<0.01$), cinsiyet ile aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmaya katılanların doktorlarından ilaç kullanımı hakkında yeterli bilgi alıp almadıklarıyla, ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları verileri karşılaştırıldığında; ilaçları hakkında yeterli bilgiyi aldığını düşünen 149 (57.8) kişinin 146'sı (%98) ilaçlarını düzenli kullanmakta iken 3'ü (%2) düzenli kullanmadıklarını belirtmiştir. Hastaların 109'u (%42.2) doktorundan yeterli bilgi almadığını belirtmiş olup bunların 104'ü (%95.4) ilaçlarını düzenli kullanmaktadır. Katılımcıların doktorlarından hastalıklarıyla ilgili yeterli bilgi alıp almadıkları ile ilaçlarını düzenli kullanım durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.23$).

Hastaların tedaviye uyum durumları Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre kategorize edildi. Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre motivasyon durumları ve bilgi düzeyleri Tablo 4.13'de verilmiştir.

Tablo 4.13: Modifiye Morisky Ölçeği Motivasyon ve Bilgi Düzeyleri

MORİSKY	MOTİVASYON (n/ %)	BİLGİ DÜZEYİ (n/ %)
Düşük	65(25.2)	45(17.4)
Yüksek	193(74.8)	213(82.6)

Katılımcıların motivasyon durumları ve bilgi düzeylerinin cinsiyet ve eğitim durumlarıyla ilişkisi Tablo 4.14'de verilmiştir.

Tablo 4.14: Motivasyon ve Bilgi Düzeyinin, Eğitim Durumu ve Cinsiyete Göre Dağılımı

MORİSKY		Motivasyon		P değeri	Bilgi Düzeyi		P değeri
		Düşük	Yüksek		Düşük	Yüksek	
Cinsiyet	Kadın	54/83.1	136/70.5	0.046	40/88.9	150/70.4	0.011
	Erkek	11/16.9	57/29.5		5/11.1	63/29.6	
Eğitim durumu	Okuryazar değil	15/23.1	17/8.8	0.001	13/28.9	19/8.9	0.001
	İlköğretim	39/60	99/51.3		28/62.2	110/51.6	
	Lise	9/13.8	61/31.6		4/8.9	66/31	
	Üniversite	2/3.1	16/8.3		0	18/8.5	

Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre çalışmaya katılanların 193'i (%74.8) yüksek motivasyon düzeyine sahipken, 65 (% 25.2) kişi düşük motivasyona sahiptir. Yüksek motivasyona sahip olanların 17'si (% 8.8) okur-yazar değildir. Yüksek motivasyonu olanların 99'u (%51,3) ilköğretim mezunu, 61'i (%31.6) lise mezunu, 16'sı (%8.3) üniversite mezunudur. Düşük motivasyon gösteren 65 kişinin 15'i (%23.1) okur-yazar değildir. Düşük motivasyona sahip olanların 39'u (%60) ilköğretim mezunu, 9'u (13.8) lise mezunu, 2'si

(%3.1) üniversite mezunudur. Pearson Ki-kare testine göre eğitim durumu artışı ile motivasyon yüksekliği arasında anlamlı bir artış söz konusudur ($p=0.001$). Motivasyonu düşük olan 65 kişinin 54'ü (% 83.1) kadın, 11'i (%16.9) erkektir. Motivasyonu yüksek olan 193 (% 74.8) kişinin 136'sı (%70.5) kadinken, 57'si (% 29.5) erkektir. Cinsiyetle motivasyon durumu arasında anlamlı fark bulunmakta olup, erkek hastalarda motivasyonun daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.046$).

Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre 45 (% 17.4) kişinin bilgi düzeyi düşük iken, 213 (% 82.6) kişinin bilgi düzeyi yüksektir. Bilgi düzeyi düşük olan 45 kişinin 13'ü (% 28.9) okur-yazar değildir. Bilgi düzeyi düşük olan 28 (% 62.2) kişi ilköğretim, 4 (% 8.9) kişi lise mezunudur. Bilgi düzeyi düşük olanların hiçbiri üniversite mezunu değildir. Yüksek bilgi düzeyine sahip olan 213 kişinin 19'u (% 8.9) okur-yazar değildir. Yüksek bilgi düzeyine sahip olanlardan 110 (% 51.6) kişi ilköğretim, 66 (%31) kişi lise, 18 (%8.5) kişi üniversite mezunudur. Eğitim durumu ile bilgi düzeyi kıyaslandığında; bilgi düzeyi eğitim durumu ile değişkenlik göstermektedir. Eğitim durumu yüksek olan hastalarda bilgi düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Bilgi düzeyi düşük olan 45 kişiden 40'ı (%88.9) kadın iken 5'i (%11.1) erkektir. Bilgi düzeyi yüksek olan 213 kişinin 150'si (%70.4) kadın, 63'ü (%29.6) erkektir. Cinsiyetle bilgi düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı derecede fark saptanmış olup, erkek hastalarda bilgi düzeyi kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.011$).

Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre motivasyon durumları ve bilgi düzeylerinin hastaların düzenli ilaç kullanım durumları ile ilişkisine ait bulgular Tablo 4.15 'de verilmiştir.

Tablo 4.15: Motivasyon ve Bilgi Düzeyiyle Düzenli İlaç Kullanımı

MORİSKY		İLAÇ DÜZENLİ KULLANIMI (n/%)		P değeri
		Evete	Hayır	
Motivasyon	Düşük	63/96.9	2/3.1	0.99
	Yüksek	187/96.9	6/3.1	
Bilgi düzeyi	Düşük	42/93.3	3/6.7	0.12
	Yüksek	208/97.7	5/2.3	

Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre motivasyonu düşük olan 65 (%25.2) kişinin 63'ü (%96.9) ilaçlarını düzenli kullandığını ifade ederken, 2'si (%3.1) ilaçlarını düzensiz aldığını söylemiştir. Yüksek motivasyon gösteren 193 (%74.8) kişinin 187'si (%96.9) ilaçlarını düzenli kullandığını söylerken, 6 (%3.1) kişi ilaçlarını düzenli almadığını belirtmiştir. Motivasyon yüksekliğiyle ilaç düzenli kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.99). Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre bilgi düzeyi ile ilaç düzenli kullanımı arasındaki ilişkiye baktığımızda, bilgi düzeyi düşük olan 45 (%17.4) kişiden 42'si (%93.3) ilaçlarını düzenli kullandığını söylerken, 3 (%6.7) kişi ilaçlarını düzensiz aldığını belirtmektedir. Yüksek bilgi düzeyine sahip 213 (%82.6) kişinin 208'i (%97.7) ilaçlarını düzenli kullandığını söylerken, 5'i (%2.3) ilaçlarını düzenli kullanmadığını belirtmiştir. İlaç düzenli kullanım durumu ile bilgi düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.12).

Modifiye Morisky Ölçeği motivasyon durumları ve bilgi düzeylerinin DAS28 grupları ile ilişkisi Tablo 4.16'da yer almaktadır.

Tablo 4.16: Modifiye Morisky Ölçeği Motivasyon Durumları ve Bilgi Düzeylerinin DAS28 grupları ile ilişkisi

MORİSKY DAS28 Grupları	MOTİVASYON (n/%)		BİLGİ DÜZEYİ (n/%)	
	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
Remisyonda	16/24.6	71/36.8	14/31.1	73/34.3
Düşük	25/38.5	82/42.5	16/35.6	91/42.7
Orta	24/36.9	39/20.2	15/33.3	48/22.5
Yüksek	0	1/0.5	0	1/0.5

Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre motivasyonu düşük olan 65 (%25.1) kişi, motivasyonu yüksek olan 193 (%74.9) kişi bulunmaktadır. Motivasyon düzeyi ile DAS28 düzeyi dağılımlarına baktığımızda düşük motivasyona sahip olanların DAS28 değeri 3.1 ± 0.8 iken, motivasyonu yüksek olan grubun DAS28 değeri 2.7 ± 0.9 'dur.

Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre bilgi düzeyi düşük olan 45 (%17.4) kişinin DAS28 skoruna bakıldığında ortalama 3 ± 0.9 olduğu görülmektedir. Bilgi düzeyi yüksek olan kişilerin DAS28 skoruna bakıldığında ortalama 2.8 ± 0.9 olduğu görülmektedir.

Çalışmaya katılan hastalara ilaçları hakkında doktorlardan yeterince bilgi alıp almadıkları soruldu. Bu soruya evet veya hayır şeklinde cevap veren hastaların Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre bilgi düzeyleri karşılaştırıldı. Yeterli bilgiyi aldığını söyleyen 149 (%57.8) hastanın 19'unun (%12.8) bilgi düzeyinin düşük olduğu tespit edildi. Yeterince bilgi aldığını söyleyenlerin 130'unun (%87.2) Morisky'e göre de bilgi düzeyinin yüksek olduğu bulundu. Çalışmaya katılan 109 (%42.2) kişi ilaçları hakkında doktorundan yeterli bilgi almadığını belirtmesine rağmen bunlardan 83'ü (%76.1) Morisky'e göre yüksek bilgi düzeyine sahipti. 26 (%23.9) kişi yeterince bilgi aldığını

düşünmeyip aynı zamanda Morisky'e göre düşük bilgi düzeyine sahipti. Pearson Ki-kare Testi ile doktordan ilaç kullanımı hakkında yeterli bilgiyi aldığını düşünmeyle Modifiye Morisky Ölçeği bilgi düzeyi yüksekliği arasındaki ilişki araştırıldığında sonuç anlamlı olup $p=0.02$ 'dir.

Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre bilgi düzeyi ve motivasyon düzeyinin düşük ve yüksek olduğu gruplarda ağırlı ve şiş eklem sayıları ortalamalarını ve her iki değişken arasında anlamlı farklılık olup olmadığına bakıldı. Düşük motivasyon düzeyine sahip olanların ağırlı eklem sayıları ortalaması 2.4 ± 2.3 iken yüksek motivasyona sahip olan hastaların ortalaması 1.8 ± 2.9 dur. Düşük motivasyon düzeyine sahip olan hastaların ortalama şiş eklem sayıları 0.4 ± 0.7 iken yüksek motivasyon düzeyine sahip olan hastaların şiş eklem sayısı ortalaması 0.3 ± 0.8 'dir.

Hastaların motivasyon durumları ve bilgi düzeyleri ile ağırlı ve şiş eklem varlığı arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 4.17'de verilmiştir.

Tablo 4.17: Motivasyon Durumları ve Bilgi Düzeyleri ile Ağırlı ve Şiş Eklem Varlığı Arasındaki İlişki

		Motivasyon (n)		Bilgi düzeyi (n)	
		Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
Ağırlı eklem	Var	17	42	8	51
	Yok	48	151	37	162
Şiş eklem	Var	17	42	8	51
	Yok	48	151	37	162

Ağırlı eklemi olmayan 199 (%77.1) kişiden 48'i (%24) düşük motivasyona, 151'i (%75.9) yüksek motivasyona sahiptir. Ağırlı eklemi olan 59 (%22.9) kişinin 17'si (%28.8) düşük motivasyona sahipken, 42 (%71.2) kişi yüksek motivasyona sahiptir. İstatistiksel olarak ağırlı eklemi olup

olmaması ile motivasyon düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.46$).

Ağrılı eklemi olmayan 199 (%77.1) kişiden 37'si (%18.6) düşük bilgi düzeyine, 162 (%81.4) kişi yüksek bilgi düzeyine sahiptir. Ağrılı eklemi olan 59 (%22.9) kişiden 8'inin (%13.6) bilgi düzeyi düşük saptanmışken 51'i (%86.4) yüksek bilgi düzeyine sahiptir. Ağrılı ekleme sahip olup olmamakla bilgi düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup $p=0.37$ 'dir.

Şiş ekleme sahip olmayan 199 (%77.1) kişiden 48'i (24.1) düşük, 151'i (%75.9) yüksek motivasyona sahiptir. Şiş eklemi olan 59 (%22.9) kişiden 17'si (%28.8) düşük motivasyona, 42'si (%71.2) yüksek motivasyona sahiptir. İstatiksel olarak şiş ekleme sahip olup olmamakla motivasyon düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Şiş ekleme sahip olmayan 199 (%77.1) kişiden 37'si (%18.6) düşük bilgi düzeyine sahipken 162'si (%81.4) yüksek bilgi düzeyine sahiptir. Şiş eklemi olan 59 (%22.9) kişiden 8'i (%13.6) düşük bilgi düzeyine sahipken 51 (%86.4) kişi yüksek bilgi düzeyine sahiptir. Şiş eklem var olup olmaması ile bilgi düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı fark bulunmamış olup $p=0.37$ 'dir.

Hasta Sağlık Anketi-9 soruları hastalara uygulanarak her bir seçeneği toplamda kaç kişinin işaretlediği ve kişi sayılarının yüzde dağılımları verileri aşağıda bulunan Tablo 4.18'de bildirilmiştir.

Tablo 4.18: HSA-9 verileri dağılımı

HASTA SAĞLIK ANKETİ-9				
Adı Soyadı:	Tarih:			
8 on 2 hafta içerisinde, aşağıdaki sorunlardan herhangi biri sizi ne sıklıkla rahatsız etti?Kaç kez böyle düşündünüz hissettiniz? (Cevabınızı Yuvarlak İçine Alınız)	Hiçbir zaman	Bazı günler	Günlere yarıdan fazlasında	Her gün her gün
1. Bir şeyleri yapmaya az ilgi veya zevk duymak	17 kişi (%6.6)	203 kişi (%78.7)	34 kişi (%13.2)	4 kişi (%1.6)
2. Üzgün, depresif veya umutsuz hissetmek	89 kişi (%34.5)	123 kişi (%47.7)	43 kişi (%16.7)	3 kişi (1.2)
3. Uykuya dalmada veya uyumaya devam etmekte zorluk, veya çok fazla uyumak	96 kişi (%37.2)	119 kişi (%46.1)	43 kişi (%16.7)	0 kişi
4. Yorgun hissetmek veya enerjinizin az olması	93 kişi (%36)	119 kişi (%46.1)	43 kişi (%17.4)	1 kişi (%0.4)
6. İştahsızlık veya çok fazla yemek	152 kişi (%58.9)	81 kişi (%31.4)	25 kişi (%9.7)	0 kişi
8. Kendinizi kötü hissetmeniz — veya kendinizi başarsız ya da kendinizi veya ailenizi hayal kırıklığına uğrattığınızı düşünmeniz	203 kişi (%78.7)	49 kişi (%19.0)	6 kişi (%2.3)	0 kişi
7. Gazete okumak veya televizyon seyretmek gibi faaliyetlerde dikkatinizi toplamakta güçlük çekmeniz	209 kişi (%79.1)	41 kişi (%15.9)	13 kişi (%5)	0 kişi
8. Başkasının fark edebileceği kadar yavaş hareket etmeniz veya konuşmanız? Veya tam aksine— normalden çok daha fazla hareket edecek kadar kıpır kıpır veya huzursuz olmanız	229 kişi (%88.8)	27 kişi (%10.5)	2 kişi (%0.8)	0 kişi
9. Ölmüş olsanız ve ya bir şekilde kendinize zarar verseydiniz daha iyi olacağınız düşünceleri	233 kişi (%90.3)	22 kişi (%8.5)	3 kişi (%1.2)	0 kişi
Ofis Kodlaması İçin	=Toplam Skor:HESAPLAMAYIN			
Bu sorunlardan herhangi birini işaretlediyseniz, bu sorunlar işinizi yapmanızda, evinizle ilgili işleri halletmenizde veya diğer insanlarla olan ilişkilerinizde ne kadar zorluk yarattı?				
Hiç zorluk yaratmadı 144 kişi (%56.8)	Orduka zorluk yarattı 95 kişi (%38.3)	Çok zorluk yarattı 18 kişi (%8.2)	Aşırı derecede zorluk yarattı 3 kişi (%1.2)	

Hasta Sağlık Anketi-9'a göre hastaların depresyon durumları kategorize edildi. HSA-9'a göre 0-4 arasında skor alıp minimal depresyon grubunu oluşturanlarla 5-9 arası puan alıp hafif depresif grubunu oluşturanları depresyon yok şeklinde bir grup, 10 ve üzerinde puan alanları depresyon var şeklinde ikinci bir grup olarak değerlendirildi. Hastaların depresyon düzeylerine göre dağılımları Tablo 4.19 'da verilmektedir.

Tablo 4.19: Hastaların Depresyon Düzeylerine Göre Dağılımları

Depresyon düzeyleri		Sayı (n)	Yüzde (%)	Toplam
Minimal (0-4)	Yok	122	47.3	217/84.1
Hafif (5-9)		95	36.8	
Orta (10-14)	Var	16	6.2	41/15.9
Orta Derece Şiddetli (15-19)		14	5.4	
Şiddetli (20-27)		11	4.3	

122 kişi (%47.3) minimal, 95 kişi (%36.8) hafif, 16 kişi(%6.2) orta, 14 kişi(%5.4) orta derecede şiddetli, 11 kişi(%4.3) şiddetli depresyona sahiptir. Hastaların 217'sinde (%84.1) depresyon yok, 41'inde(%15.9) depresyon vardı.

Katılımcıların depresyon durumlarının cinsiyete ve eğitim düzeylerine göre dağılımları Tablo 4.20'de yer almaktadır.

Tablo 4.20: Depresyon Durumlarının Cinsiyete ve Eğitim Düzeylerine Göre Dağılımları

Depresyon varlığı		Yok		Var	
		Sayı(n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)
Cinsiyet	Kadın	159	83.7	31	16.3
	Erkek	58	85.3	10	14.7
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	25	78.1	7	21.9
	İlköğretim	117	84.8	21	15.2
	Lise	58	82.9	12	17.1
	Üniversite	17	94.4	1	5.6

Toplamda 190 (%73.6) kadından 159'unda (%83.7) depresyon görülmemektedir. Çalışmaya katılan 31 (%16.3) kadın depresyonu olan grubumuzu oluşturmaktadır. Çalışmamızda 68 (%26.4) erkek bulunmaktadır. 58'inde (%85.3) depresyon görülmemekte olup 10(%14.7) erkekte depresyon olduğunu düşünülmektedir. Cinsiyetler ile HSA-9 anketine göre depresyon durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamış olup $p=0.75$ 'tir.

HSA-9 ile eğitim durumu arasındaki ilişkiye baktığımızda; çalışmamıza katılan 32 (%12.4) kişi okur-yazar olmayıp bunlardan 25'inde (%78.1) depresyon görülmezken okur-yazar olmayan 7 (%21.9) kişide depresyon saptanmıştır. İlköğretim mezunu olan toplam 138 (%53.5) kişiden 117'sinde (%84.8) depresyon görülmezken, 21 (%15.2) kişide depresyon görülmektedir. Lise mezunu olan toplam 70 kişiden 58'inde (%82.9) depresyon görülmezken, 12'sinde (%17.1) depresyon görülmektedir. Üniversite mezunu olan 18 (%7) kişiden 17'si (%94.4) depresyon yokken, 1 (%5.6) kişide depresyon görülmektedir. Eğitim durumları ile depresyon varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların ek kronik hastalık durumları ile depresyon durumları kıyaslandığında; depresyonu olmayan 217 kişinin 94'ünde (%43.3) ek hastalık görülmezken, 123 kişide (%56.7) ek hastalık bulunmaktadır. Depresyonu olan 41 kişiden 17'sinde (%41.5) kronik hastalık yokken, 24 kişide (%58.5) ek hastalık bulunmaktadır. Kronik hastalık durumu ile depresyon varlığı arasında anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0.05$).

Hastaların depresyon durumu ile Morisky Motivasyon durumu ve bilgi düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.21'de yer almaktadır.

Tablo 4.21: Depresyon Durumu ile Morisky Motivasyon Durumu ve Bilgi Düzeyleri Arasındaki İlişki

Morisky Depresyon	Motivasyon (n/%)		Bilgi Düzeyi (n/%)	
	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
Yok	53/81.5	164/85	37/82.2	180/84.5
Var	12/18.5	29/15	8/17.8	33/15.5

HSA-9 ile motivasyon düzeyi arasındaki ilişkiye baktığımızda motivasyon düzeyi düşük olan 65 (%25.2) kişinin 53'ünde (%81.5) depresyon görülmezken 12'sinde (%18.5) depresyon görülmektedir. Motivasyonu yüksek olan 193 (%74.8) kişiden 164'ünde (%85) depresyon görülmezken, 29 (%15) kişide depresyon görülmektedir.

HSA-9 ile bilgi düzeyi arasındaki ilişkiye baktığımızda bilgi düzeyi düşük olan 45 (%17.4) kişi bulunmaktadır. Bunlardan 37'sinde (%82.2) depresyon görülmezken 8'inde (%17.8) depresyon saptanmıştır. Bilgi düzeyi yüksek olan 213 (%82.6) kişinin 180'inde (%84.5) depresyon görülmezken, 33 (%15.5) kişide görülmektedir. Motivasyon durumları ve bilgi düzeyleri ile depresyon varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. (p değerleri sırasıyla 0.52 ve 0.7)

HSA-9 ile ilaç düzenli kullanımını kıyaslandığında; çalışmaya katılan 250 (%96.9) kişi ilaçlarını düzenli kullandığını belirtirken, 8 (%3.1) kişi ilaçlarını düzenli almamaktadır. İlaçlarını düzenli kullanan 250 hastanın 210'unda (%84.0) depresyon görülmezken, 40 (%16) kişide depresyon saptanmıştır. İlaçlarını düzenli kullanmayan toplam 8 (%3.1) kişinin 7'sinde (%87.5) depresyon bulunmazken, 1 (%12.5) kişide depresyon görülmektedir. HSA-9 ile ilaç düzenli kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.79$).

Hastaların depresyon durumlarına göre DAS28 grup dağılımları Tablo 4.22'de yer almaktadır.

Tablo 4.22: Depresyon Durumlarına Göre DAS28 Grup Dağılımları

DAS28 \ Depresyon	Yok (n/%)	Var (n/%)
	Remisyonda	76/35
Düşük	94/43.3	13/31.7
Orta	46/21.2	17/41.5
Yüksek	1/0.5	0/0

HSA-9'a göre DAS28 dağılımlarına baktığımızda, depresyonu olmayan 217 kişinin, 76'sı(%35) remisyonda, 94'ü(%43.3) düşük, 46'sı(%21.2) orta, 1'i(%0.5) yüksek dereceli hastalık aktivitesi göstermekteydi. Depresyonu olan 41 kişinin 11'i (%26.8) remisyonda, 13 (%31.7) düşük, 17(%41.5) orta dereceli hastalık aktivitesi gösterirken, depresyonu olan hastaların içinde yüksek dereceli hastalık aktivitesine sahip kimse yoktu.

Hastaların aylık geliri ile HSA-9 arasındaki ilişkiyi gösteren Tablo 4.23 aşağıda yer almaktadır.

Tablo 4. 23: Gelir Düzeylerine Göre Depresyon Durumları Dağılımı

Depresyon Durumu	Aylık Gelir (n/%)			
	<1300	1300-2000	2000<..-5000	>5000
Yok	8	95	109	5
Var	3	26	12	0
Toplam	11/4.3	121/46.9	121/46.9	5/1.9

1300 TL ve altında geliri olan 11 (%4.3) kişinin 8'i (%72.7) depresyonda değilken, 3 (%27.3) kişi depresyon özellikleri göstermektedir. Aylık geliri 1300-2000 TL arasında olan 121 (%46.9) kişinin 95'i (%78.5) depresyonda değilken, 26 (%21.5) kişi depresyondadır. Aylık geliri 2000'den fazla olup 5000 TL'den az olan 121 (%46.9) kişinin 109'u (%90.1) depresyonda değilken, 12 (%9.9) kişi depresyondadır. Aylık geliri 5000 TL ve üzerinde olan 5 (%1.9) kişinin hiçbiri depresyonda değildir. Aylık gelir ile depresyon durumu arasında ilişkiye bakıldığında $p=0.044$ olup anlamlı bir ilişki vardır. Aylık geliri yüksek olan kişilerde depresyon görülme oranı, düşük olanlara göre daha azdır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada RA tanılı hastaların tedaviye ilişkin bilgi ve motivasyon düzeyleri, DAS28 skorlarına göre hastalık aktiviteleri ve Hasta Sağlık Anketi-9 uygulanarak elde edilen depresyon durumları ortaya konulmuştur.

Çalışmaya katılan 258 hastanın 190'ı (%73.6) kadın, 68'i (%26.4) erkekti. Eğitim durumları incelendiğinde; katılımcıların büyük bir kısmının ilköğretim ve lise mezunu olduğu saptandı.

Hastaların 149'u (%57.8) ilaçlarını kullanması konusunda doktorundan yeterince bilgi aldığını düşünürken, 109'u (%42.2) yeterli bilgi almadığını belirtti. Doktorundan yeterli bilgi aldığını belirtenlerin 107'si(%71.8) kadın, 42'si(%28.2) erkekti. Yeterli bilgi aldığını belirtenlerin %52.3'ü ilköğretim, %31.5'i lise, %10.1'i üniversite mezunuyken %6'sı okuryazar değildi. Hastaların doktorlarından yeterli bilgi alma durumları eğitim düzeyleri ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken ($p<0.01$), cinsiyet ile aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tekin ve arkadaşlarının 2007 yılında 110 RA tanılı hastada yaptıkları benzer çalışmada erkek hastaların %17'sine, kadın hastaların ise %27'sine hastalıkla ilgili yeterli bilgi verildiği saptanmıştır. Cinsiyet ve eğitim durumlarına göre bilgi ve bilgilendirilme düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır [10].

Bizim çalışmamızda katılımcıların eğitim düzeylerinin nispeten daha yüksek olması, hastalıklarına ilişkin bilgi sahibi olma konusunda daha duyarlı davranmalarına ve doktorlarından bilgi edinme oranlarının daha yüksek olmasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda katılımcıların % 96.9'u ilaçlarını düzenli kullandığını ve %57.8'i tedavisi hakkında doktorundan yeterince bilgi aldığını ifade etti. Hastaların %99.2'si ilaçlarını zamanında almaya dikkat ettiğini belirtirken, kendini kötü hissettiğinde bunu ilaca bağlı olduğunu düşünüp ilacı almayı

bıraktığını söyleyenlerin oranı %17.1'dir. Ayrıca hastaların %60.5'i ilaçların uzun dönemde yararlı olduğu kanaatindeydi.

Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hastaların %34.7'sinin ilaçlarını önerilen zamanda aldığı, %73.6'sının herhangi bir sebeple ilacını kullanmadığı günler olduğu saptanmıştır. Ayrıca çalışmada hastaların % 83'ü ilaçların yan etkilerinin olacağını düşünmekte, %39.3'ü bu yan etkilerle baş edemediğini düşünmektedir. İlaçların yararlı olacağını düşünen hastaların oranı %62 ve düzenli ilaç kullanımında hastalığın ilerlemeyeceğini düşünenlerin oranı %41.7'dir [76].

Çalışmaya katılanların doktorlarından ilaç kullanımını hakkında yeterli bilgi alıp almadıklarıyla, ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları verileri karşılaştırıldığında; ilaç kullanımına ilişkin yeterli bilgi aldığını düşünen hastaların %98'i ilaçlarını düzenli kullandığını belirtti. Doktorundan yeterli bilgi almadığını düşünen hastaların %95.4'ü ilaçlarını düzenli kullandığını ifade etti. Katılımcıların doktorlarından hastalıklarıyla ilgili yeterli bilgi alıp almadıkları ile ilaçlarını düzenli kullanım durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0.23$).

"İlaçlarınızı düzenli kullanıyor musunuz?" sorusuna verilen yanıtlar ile Morisky Tedaviye Uyum Ölçeğine ait veriler kıyaslandığında; motivasyon durumu ve bilgi düzeyi ile düzenli ilaç kullanım durumları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri: 0.99 ve 0.12).

Tekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilaçlarını düzenli kullandığını ifade eden hastaların oranı %89.1 iken ayrıntılı ilaç sorgulaması sonucunda gerçekte olguların sadece %49.1'inin ilaçlarını düzenli kullandığı saptanmıştır [10].

Karahan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; RA tanılı hastaların hastalık bilgi düzeyini ölçmeye yönelik tasarlanmış olan Patient Knowledge Questionnaire (PKQ) kullanılmış olup cinsiyete göre PKQ puanları arasında fark yokken, hastaların eğitim düzeyleri ile PKQ değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır($p=0.01$). Tedavide biyolojik ajan kullananların PKQ puanları

diğer ilaçlarla tedavi olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0.02) [77].

Çalışmamızda hastaların ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığı ve kullandıkları ilaçlar sorgulanmış, tedaviye uyumlarına ilişkin Modifiye Morisky Tedaviye Uyum Ölçeği sonuçları elde edilmiştir. Hastalara hangi ilaçları kullandıkları sorulmuş ancak ilaç bazında ayrıntılı kullanım şekli incelenmemiştir.

Çalışma grubumuzun RA nedeni ile ilaç kullanım durumları sorgulandığında; %96.1'inin ilaç kullandığı tespit edildi. Kullanılan ilaç gruplarına bakıldığında monoterapide ve kombinasyon tedavilerinde en sık kullanılan ilaç metotreksattı. Hastaların %60.5'i metotreksatı aktif kullanırken, geçmişte metotreksat kullananların oranı % 23.6 idi. İkili kombinasyonlarda metotreksatla en sık kombine edilen grup ise steroiddi (%12.4). Hastaların %82.9'u DMARD, %24.8'i biyolojik ajan ve %10.9'u anti-TNF kullanmaktaydı.

Tekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; en sık düzenli kullanılan ilaçlar metotreksat (%75.5) ve steroid (46.4) olarak saptanmıştır [10].

Başka bir çalışmada; hastaların %56,8'inin tedavide tekli DMARD kullandığı gösterilmiştir. Monoterapide en çok tercih edilen ilaç benzer şekilde metotreksat (%30,7) olup, hastaların %61.7'sinin metotreksatı aktif olarak, %60.3'ünün ise geçmişte metotreksat kullandığı saptanmıştır. İki DMARD veya anti-TNF kombinasyon tedavisi alan hastaların oranı %34.9, üçlü DMARD alan hastaların oranı ise %2.1 olarak saptanmıştır. Hastaların %1.4'ünün ise yalnızca anti- TNF almakta olduğu görülmüştür [78].

Karahan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların tamamının tek ya da kombinasyon şeklinde DMARD kullandığı görülmektedir. Hastaların %68'inin metotreksat, %56'sının sülfasalazin, %50'sinin prednizolon kullandığı izlenirken, biyolojik ajan kullanım oranı %14 bulunmuştur [77].

Sezgin ve arkadaşlarının DMARD tedavisi alan hastalarda yaptığı çalışmada ise; hastaların %77'sinin monoterapi aldığı %23'ünün ise ikili ya

da üçlü kombinasyon tedavisi aldığı, % 28.7'sinin metotreksat kullandığı, %10.3'ünün metotreksat+sülfasalasin kombinasyon tedavisi aldığı saptanmıştır [76].

Ülkemizde RA ve diğer romatolojik hastalıklarda birçok tedavi seçeneği ve ilaç grubu kullanılmakla birlikte DMARD grubu sık tercih edilen ilaçlardır. Özellikle metotreksat, sülfosalazin ve hidroklorokin en sık kullanılan DMARD'lardır. Biyolojik ajanlar ve anti-TNF ajanlar RA tedavisinde etkili ilaçlar olmakla birlikte kullanımları henüz sınırlı düzeydedir.

Çalışmamızda katılımcıların %57'si ek kronik hastalığa sahipken, %43'ünün RA dışında kronik hastalığı yoktu. Kronik hastalığı olanlarla olmayanların HSA-9 skorlamasına göre depresyon durumları kıyaslandığında; istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, RA tanılı 153 hastanın %18.3'ünde ek kronik hastalık olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada RA tanılı hastaların % 68.2'inde ek kronik hastalık öyküsü varken, % 31.8'inde ek hastalık yoktur. Ek kronik hastalığı olanlarda depresyon görülme oranı daha fazla saptanmıştır ($p=0.015$) [78].

Kronik hastalık sayısı arttıkça hastaların yaşam kalitesi ve duyu durumlarında olumsuz etkilenmeler meydana gelmektedir. Çalışmamızda depresyon durumuna yönelik diğer çalışmalardan farklı olarak Hasta Sağlık Anketi-9 kullanılmıştır.

Çalışmamızda DAS28 hastalık aktivitesi skorlarının cinsiyet, eğitim durumu, ilaç düzenli kullanımı ile ilişkisi değerlendirildi. DAS28 skorlarına göre; hastaların %33.7'si remisyonda, %41.5'i düşük, %24.4'ü orta, %0.4'ü yüksek hastalık aktivitesi göstermekteydi. 190 kadın hastanın %26.3'ü remisyonda, %43.2'si düşük, %30'ü orta ve %0.5'i yüksek hastalık aktivitesine sahipti. Erkek hastaların %57.4'ü remisyonda, 36.8'i düşük, 8.8'i orta düzeyde hastalık aktivitesi gösterirken, yüksek hastalık aktivitesi gösteren erkek hasta yoktu. Her iki cinsiyette de hastaların büyük kısmının remisyonda ya da düşük aktivite düzeyinde oldukları saptandı.

DAS28 skorlarına göre remisyonda olan hastaların %9.2'si okuryazar değilken, %44.8'i ilköğretim, %39.1'i lise ve %6.9'u üniversite mezunuydu. Düşük hastalık aktivitesi gösteren hastaların %17.8'inin okuryazar olmadığı, %49.5'inin ilköğretim, %25.2'sinin lise ve %7.5'inin üniversite mezunu olduğu saptandı. Orta hastalık aktivitesi gösteren hastaların %33.3'ü ilköğretim, %11.4'ü lise, %22.2'si üniversite mezunu olup, okuryazar olmayanların oranı %7.9'du. Hastaların DAS28 aktiviteleri ile eğitim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p>0.05$).

Depresyon varlığı ile DAS28 skorları kıyaslandığında; depresyonu olmayan hastaların %35'inin remisyonda olduğu, %43.3'ünün düşük, %21.2'sinin orta ve %0.5'inin yüksek hastalık aktivitesi gösterdiği saptandı. Depresyon ile DAS28 aktiviteleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı($p>0.05$).

Çetin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hastaların DAS28 skorlarına göre %24.8'inin hafif, %51'inin orta ve %24.2'sinin yüksek hastalık aktivitesine sahip olduğu saptanmıştır. DAS28 skorları kıyaslandığında kadın ve erkek hastalar arasında hastalık aktivitesi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer bir çalışmada RA tanılı kadınların DAS28 skorlarının erkek hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir [78, 79].

Karahan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; hastaların DAS28 skorları ortalama 3.89 ± 1.43 saptanmış olup %14'ü düşük, %12'si yüksek hastalık aktivitesine sahiptir [77].

Tekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; kadın hastaların %19.6'sinin düşük, %51.1'inin orta ve %18.5'inin yüksek hastalık aktivitesi gösterirken yalnızca %10.9'unun remisyonda olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde erkek hastaların %38.9'unun düşük, %38.9'unun orta ve %11.1'inin yüksek hastalık aktivitesi gösterirken, remisyonda olan erkek hasta oranı %11.1 olarak bulunmuştur. Depresyonu olan hastaların %62.5'inin orta yüksek hastalık aktivitesi gösterdiği saptanmıştır. Depresyonu olmayan hastaların %17.1'i remisyundayken, depresyon tanısı olan hastalarda remisyonda olan hasta izlenmemiştir [10].

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda, tek merkezli olarak gerçekleştirilen çalışmamızda; RA tanılı hastaların tedaviye uyum ve depresyon durumları ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Hastaların DAS28 aktiviteleri, Modifiye Morisky Tedavi Uyum Ölçeği'ne göre motivasyon durumları ve bilgi düzeyleri, HSA-9 aracılığı ile depresyon durumları incelenmiştir.

Genel olarak RA tanılı hastaların büyük çoğunluğunun tekli ya da ikili ilaç tedavisi almakta olduğu, bu tedaviler içerisinde en sık DMARD grubunun yer aldığı görülmüştür. Hastaların %96.9'unun ilaçlarını düzenli kullandığı, %57.8'inin doktorundan ilaç tedavisi hakkında yeterli bilgi aldığı saptanmıştır.

Modifiye Morisky Ölçeği'ne göre motivasyon durumları ve bilgi düzeylerinin hastaların eğitim düzeyleri ile anlamlı ölçüde değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca cinsiyetle motivasyon durumu ve bilgi düzeyi kıyaslandığında; erkek hastaların tedavi motivasyonun ve bilgi düzeyinin kadınlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

HSA-9 sonucu elde edilen depresyon düzeyleri ile motivasyon durumları ve bilgi düzeyleri karşılaştırıldığında her ikisinde de anlamlı fark saptanmamıştır.

Doktorundan ilaç tedavisiyle ilgili yeterli bilgiyi aldığını ifade eden hastaların bilgi düzeylerinin, diğer hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Birinci basamakta sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biri olan RA konusunda, aile hekimlerinin daha duyarlı olması, hastalarına hastalıkları ve tedavi sürecine ilişkin bilgiler vermesi hastaların tedaviye uyumlarını arttırabilir. Ayrıca RA gibi kronik hastalıklar nedeniyle takip edilen hastaların her vizitte depresyon bakımından değerlendirilmesi, riskli hastalara danışmanlık sağlaması konusunda aile hekimleri aktif rol oynamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Koniçe M, Eryavuz M, Akarırmak Ü . Hareket Sistemi Hastalıkları'nda. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1997; p. 85-98.
2. Kasper DL, et al., Harrison's principles of internal medicine. 2015: McGraw Hill Education.
3. Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M. Hacettepe iç hastalıkları kitabı. 2004;Hacettepe Üniversitesi.
4. Huizinga TWJ, Amos CI, van der Helm-van Mil AHM, Chen W, van Gaalen FA, Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA–DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. ARTHRITIS & RHEUMATISM. 2005. 52(11): p. 3433-3438.
5. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. The Lancet. 2017; 389(10086): p. 2328-2337.
6. Karaaslan Y. Romatizmanın Tarihi: Romatizma Üzerine 3. Numune Gazetesi. 2010; 1(3): p. 15.
7. Varol Öİ. Uzmanlık Tezi: Romatoid Artrit, Skleroderma ve Ankilozan Spondilitli Hastalarda D Vitamin Düzeyinin Hastalık Aktivasyonu ile İlişkisi.
8. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2001; 27(2): p. 269-281.
9. Enzer I, Dunn G, Jacobsson L, Bennett PH, Knowler WC, Silman A. An epidemiologic study of trends in prevalence of rheumatoid

factor seropositivity in Pima Indians: Evidence of a decline due to both secular and birth-cohort influences. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2002. 46(7): p. 1729-1734.

10. Tekin M. Uzmanlık Tezi: Romatoid Artritli Hastalarda Tedavi Uyumunu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi ve Uyum Artırma Önerileri.
11. Vossenaar ER, Zendman AJW, van Venrooij WJ. Citrullination, a possible functional link between susceptibility genes and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003; 6(1): p. 1.
12. Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis: HLA-DR4 and rheumatoid arthritis-studies in mice and men. *Arthritis Research & Therapy*. 2000; 2(3): p. 208.
13. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Research & Therapy*. 1999; 1(1): p. 37.
14. Öztürk HS, Çimen MYB, Çimen ÖB, Kaçmaz M, Durak İ. Oxidant/antioxidant status of plasma samples from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 1999; 19(1-2): p. 35-37.
15. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2003; 48(10): p. 2741-2749.
16. Massardo L, Aguirre V, Garcia ME, Cervilla V, Nicovani S, Gonzalez A, et al. Clinical expression of rheumatoid arthritis in Chilean

- patients. in Seminars in arthritis and rheumatism. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1995.
17. Szodoray P, Alex P. Protein Array Diagnostics for Guiding Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2011; 15(5): p. 247-254.
 18. Rowley M, Tait B, Path MRC, Mackay IR, et al. Collagen antibodies in rheumatoid arthritis. Significance of antibodies to denatured collagen and their association with HLA-DR4. *Arthritis and Rheumatism*. 1986; 29(2): p. 174-184.
 19. Watson WC, Cremer MA, Wooley PH, Townes AS. Assessment of the potential pathogenicity of type II collagen autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. Evidence of restricted IgG3 subclass expression and activation of complement C5 to C5a. *Arthritis and Rheumatism*. 1986; 29(11): p. 1316-1321.
 20. Harris ED. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Textbook of rheumatology*. 1993; 833-73.
 21. Wilder RL. Rheumatoid arthritis. A. Epidemiology, Pathology, and pathogenesis. In: *Primer on the rheumatic diseases*, 10th ed, Schumacher HR (Ed), Arthritis Foundation, Atlanta 1993.
 22. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010. 69(01): p. 70-81.

23. Källberg H, Padyukov L, Plenge RM, Rönnelid J, Gregersen PK, et al. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *The American Journal of Human Genetics*. 2007; 80(5): p. 867-875.
24. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *The American Journal of Medicine*. 2006; 119(6): p. 503. e1-503. e9.
25. Karlson EW, Chang SC, Cui J, Chibnik LB, Fraser PA, De Vivo I, Costenbader KH. Gene–environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(01): p. 54-60.
26. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(7): p. 845-851.
27. Zendman AJW, Van Venrooij WJ, Pruijn GJM. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005; 45(1): p. 20-25.
28. He X, Kang AH, Stuart JM. Accumulation of T cells reactive to type II collagen in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2000. 27(3): p. 589-593.

29. Nissim A, WiNyard PG, Corrigall V, Fatah R, Perrett D, Panayi G, et al. Generation of neoantigenic epitopes after posttranslational modification of type II collagen by factors present within the inflamed joint. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2005; 52(12): p. 3829-3838.
30. Terato K, Harper DS, Griffiths MM, Hasty DL, Ye XJ, Cremer MA, et al. Collagen-induced arthritis in mice: synergistic effect of *E. coli* lipopolysaccharide bypasses epitope specificity in the induction of arthritis with monoclonal antibodies to type II collagen. *Journal Autoimmunity*. 1995; 22(3): p. 137-147.
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1988. 31(3): p. 315-324.
32. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology*. 2012. 51(suppl_6): p. vi5-vi9.
33. Yıldırım R, Yazıcı Y. Romatoid artritte erken tedavi. *RAED Dergisi*. 2012. 4(2): p. 59-67.
34. Özsoy MH, Altinel L, Başarır K, Çavuşoğlu AT, Dinçel VE. Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. *TOTBÝD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliđi Derneđi) Dergisi*. 2006; 3: p. 101-110.
35. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2005. 72(6): p. 1037-47.

36. Saraux A, Bertheot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later ARTHRITIS & RHEUMATISM. 2001; 44(11): p. 2485-2491.
37. Tuncay F, Borman P, Kaygısız F, Erdem HR, Kurt EE. Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesinin, Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi (RADAI) ile Değerlendirilmesi ve Diğer Klinik Hastalık Aktivite İndeksleri ile Karşılaştırılması. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2015; 35(3): p. 179-185.
38. Uçar M, Sarp Ü, Karaçavuş S, Börekçi E, Nas Ö, Akyol L, et al. Romatoid Artritte Hastalık Aktivite Skorları İle Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişki. Bozok Tıp Dergisi. 2014; 4(3): p. 1-6.
39. Egerer K, Feist E, Burmester GR. The serological diagnosis of rheumatoid arthritis: antibodies to citrullinated antigens. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106(10): p. 159.
40. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. Curr Opin Rheumatol. 2004. 16(3): p. 246-253.
41. Turesson C, Matteson EL. Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement, in Rheumatology: Sixth Edition. 2014, Elsevier Inc. p. 712-719.
42. Pay S. Erken romatoid artrit tanısında ultrasonografi ve magnetik rezonans görüntülemenin rolü. RAED Dergisi. Ek-2 (2009/1; 9-16).

43. O'dell JR, Haire RN, Erikson N, Drymalski W. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med.* 1996; 334(20): p. 1287-1291.
44. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* 2004; 364(9430): p. 263-269.
45. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *The American Journal of Medicine.* 2001; 111(6): p. 446-451.
46. Verstappen SMM, Hoes JN, ter Borg EJ, Bijlsma JWJ, Blaauw AAM, van Albada-Kuipers GA, et al. Joint surgery in the Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort: the effect of treatment strategy. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006; 65(11): p. 1506-1511.
47. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the " anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2003; 21(5; SUPP 31): p. S179-S185.
48. McInnes IB, O'Dell JRO. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(11): p. 1898-1906.
49. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, et al. 2012 update of the 2008 American College of

- Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(5): p. 625-639.
50. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): p. 960-977.
 51. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2005; 52(11): p. 3360-3370.
 52. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2005; 52(11): p. 3381-3390.
 53. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146(6): p. 406-415.

54. O'dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PJ, Leff RD, Wees SJ, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: A two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2001; 44(10): p. 2235-2241.
55. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *The Lancet*. 1999; 353(9164): p. 1568-1573.
56. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2006; 54(1): p. 26-37.
57. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011; 305(14): p. 1460-1468.
58. McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, Qian C, Klein JP. Combination drug therapy of seropositive rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1995; 22(9): p. 1636-1645.

59. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJR, Berger RG, Box JH, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*.1992;35(8): p. 849-856.
60. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JPH, Mallee C, Dijkmans BAC. Minocycline in active rheumatoid arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 1994; 37(5): p. 629-636.
61. Tilley BC, Alarcon GS, Heyse SP, Trentham DE, Neuner R, Kaplan DA, et al. Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 122(2): p. 81-89.
62. O'dell JR, Elliot JR, Mallek JA, Mikuls TR, Weaver JA, Glickstein S, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2006; 54(2): p. 621-627.
63. DELLA SALUTE, S.D.V.E. and S.B.C.E. SPERIMENTALI, VALUTAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE IN TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI NELLA COORTE DI VERONA: RISULTATI DAL REGISTRO BIOLOGICI DELLA REGIONE VENETO (STUDIO BIOREVE).
64. Emery P. The therapeutic potential of costimulatory blockade with CTLA4Ig in rheumatoid arthritis. *Journal Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2003; 12(4): p. 673-681.

65. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*.2002; 46(6): p. 1470-1479.
66. ME Reff, K Carner, KS Chambers, PC Chinn, JE Leonard, R Raab, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood*. 1994; 83(2): p. 435-445.
67. St Clair, E.J.A.R. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;. 50: p. 3432-3443.
68. O'dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR,et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013; 369:307-318.
69. ten Wolde S, Breedveld FC, Dijkmans BAC, Hermans J, Vandenbroucke JP, van de Laar MAFJ, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 1996; 347(8998): p. 347-352.
70. ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997; 56(4): p. 235-239.

71. Greenwald MW, Shergy WJ, Kaine JL, Sweetser MT, Gilder K, Linnik MD. Evaluation of the safety of rituximab in combination with a tumor necrosis factor inhibitor and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results from a randomized controlled trial. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2011; 63(3): p. 622-632.
72. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2005; 52(9): p. 2625-2636.
73. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *JAMA*. 1999. 282(18): p. 1737-1744.
74. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*. 2001; 16(9): p. 606-613.
75. Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H, Bilge U, Colak E, Unluoglu I. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomedical Research*. 2016; Special Issue: S460-S462.
76. Sezgin D, Mert H. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç tedavisi alan bireylerin tedavi algılarının uyuma etkisi. *DEUHYO ED*. 2010; 3(1), 2-8.
77. Karahan AY, Bağcı S, Salbaş E, Erol K, Karpuz S, KüçükKarahan A. Romatoid artrit olgularının hastalıkları konusundaki bilgi

düzeylerinin değerlendirilmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2014; 5(3): p. 429-434.

78. Çetin E, Çağlar N, Örnek GT, Özgönel L, Burnaz L, Tütün Ş, et al. Romatoid Artritli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler ve Medikal Tedavi. *Istanbul Med J*. 2010;11(4):154-158.
79. Sokka Z, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11(1): p. R7.

