T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr.Nurettin TAŞTEKİN

ROMATOİD ARTRİTTE HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSLERİNİN MEVSİMSEL DUYARLILIĞI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ayşe ŞAHİN

EDİRNE – 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri her türlü desteklerinden dolayı tez danışmanım olan Prof. Dr. Nurettin Taştekin'e, Anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Murat Birtane'ye, öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Hakan Tuna, Prof. Dr. Derya Demirbağ Kabayel, Yard. Doç. Dr. Selçuk Yavuz'a, istatistik analizindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Necdet Süt'e, sevgili dostum Uzm. Fzt. Zeynep Selimoğlu'na, birlikte çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma ve iş arkadaşlarıma, yaşamım boyunca emeklerini esirgemeyen, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan sevgili aileme katkılarından dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1

GENEL BİLGİLER 3

- **ROMATOİD ARTRİT** 3
- **EPİDEMİYOLOJİ** 3
- **ETİYOLOJİ** 4
- **PATOGENEZ** 5
- **KLİNİK BULGULAR** 8
- **LABORATUVAR** 14
- **RADYOLOJİK BULGULAR** 15
- **TANI** 16
- **TEDAVİ** 18
- **ROMATOİD ARTRİTTE HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ** 21
- **VİTAMİN D** 25
- **İNFLAMASYON VE MEVSİMSEL AĞRI İLİŞKİSİ** 32

GEREÇ VE YÖNTEMLER 34

BULGULAR 40

TARTIŞMA 68

SONUÇLAR 76

ÖZET 78

SUMMARY 80

KAYNAKLAR 82

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACPA: Anti-Cıtrullinated Protein Antibodies

ACR: American College of Rheumatology

AIMS: Arthritis Impact Mesurement Scale

ANTI-CCP: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide

ARA: Amerıcan Rheumatism Association

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

CDAI: Clinical Disease Activity İndex

CRP: C-Reaktif Protein

DAS: Disease Activity Score

DAS28-CRP: Disease Activity Score 28-joint count C reactive protein

DAS28-ESR: Disease Activity Score 28-joint count erythrocyte sedimentation rate

DIF: Distal İnterfalangeal

DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drugs (Hastalık Modifiye Edici İlaçlar)

EBV: Ebstein Barre Virus

ENMG: Elektronöromiyografi

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR: European League Against Rheumatism

FDA: U.S. Food and Drug Administration

GH: General Health

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor

HAQ: Health Assessment Questionaire (Sağlık Değerlendirme Anketi)

HLA: Human Leukocyte Antigen

IL: İnterleukin

IOF: İnternational Osteoporosis Foundation

JAK: Janus kinase

KC: Karaciğer

MACTAR: Mc Master-Toronto Arthtritis Patients Preference Dsability Questionnaire

MKF: Metakarpofalengeal

MTF: Metatarsofalengeal

MTX: Metotreksat

NHP: Nottingham Health Profile

NSAII: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Pattern Molecules

PAS: Patient Activity Scale

PIF: Proksimal İnterfalengeal

PTH: Parathormon

RA: Romatoid artrit

RAI: Ritchie Articular İndex

RANK: Receptor Activator of NF- Kappa B

RAPID3: Routine Assessment of Patient İndex Data

RF: Romatoid Faktör

SDAI: Simplified Disease Activity İndex

SF-36: Short Form-36

SLE: Sistemik Lupus Eritematozis

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity İndex

SSZ: Sulfasalazin

TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör-α

USG: Ultrasonografi

VDR: Vitamin D Reseptörü

VKI: Vücut Kitle İndeksi

WHO/ILAR: World Health Organisation /İnternationel League Against Rheumatism

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); başlıca diartrodial eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Romatoid artrit prognozu ve klinik tablosu itibariyle heterojen bir hastalıktır. Bazı olgularda hastalık hafif ve non-eroziv formda seyrederken, olguların çoğunda birkaç yıl içinde eklem hasarı oluşturacak şekilde agresif seyretmektedir (1).

Romatoid artritte progresyonun ve tedavinin etkinliğinin takibinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Hastalık aktivitesinin uygun ölçeklerle takip edilmesi gerekmektedir (2). Romatoid artritte hastalık aktivasyonunda mevsimsel dalgalanmalar olabilir. Bu değişimler akut faz reaktanlarında artış gibi objektif bulgularla birlikte olabileceği gibi subjektif yakınmalarla da ilişkili gösterebilir. Hastaların subjektif yakınmalarının ise bir kısmı vitamin D eksikliği ile ilişkili olabilir. Hastalığın mevsimsel süreç içerisindeki hastalık aktivasyonu, ağrı puanlamasındaki farklılıklar, vitamin D düzeyleri hastalığın tedavisine yaklaşımlarda değişikliklere neden olabilir. Hastalık takibinde değerli olan indeksin saptanması gereksiz tedavi değişikliklerinin önüne geçebilir.

Romatoid artritte hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanmanın varlığı ve hastalık aktivitesi ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda incelenmiştir (3, 4); ancak mevsimsel değişimi birkaç hastalık aktivite indeksiyle beraber araştıran ve bu indekslerin mevsimsel değişim duyarlılığını karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın asıl amacı; Romatoid artritte hastalık aktivite indekslerinin (DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI) mevsimsel duyarlılığının değerlendirilmesidir. Çalışmamızın sonucunda romatoid artritte "Hastalık aktivitesinde gerçekten mevsimsel dalgalanma var mı?" varsa "Bu dalgalanmayı hangi hastalık aktivite indeksi daha iyi gösteriyor?" ya da hastalık

aktivitesinde objektif değişiklik olmamasına rağmen “Hangi indeks daha çok mevsimsel etkilenim gösteriyor?” sorularına yanıt bulmayı ve literatüre bu konuda katkı sağlamayı hedefliyoruz. Ayrıca hastalık aktivitesi ile vitamin D düzeyleri arasındaki mevsimsel ilişkiyi dört farklı hastalık aktivite indeksini kullanarak incelemeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA); başlıca sinoviyal eklemlerin ve sinoviyal özellikteki tendon kılıflarının inflamasyonuyla karakterize kronik, progresif, otoimmun bir hastalıktır (1). Romatoid artrit eklemlerdeki sinoviyal hücrelerde proliferasyona yol açan inflamatuvar yolaklarla ilişkilidir; oluşan pannus dokusu kıkırdakta yıkıma ve kemikte erozyona yol açmaktadır (5). Romatoid artrit klinik özellikleri, progresyonu ve tedaviye verilen yanıt açısından farklılıklar gösteren heterojen özellikte bir hastalıktır (1). İnflamatuvar artritler içerisinde en sık görülenidir. Romatoid artrit primer olarak eklemleri tutsa da romatoid nodül, akciğer tutulumu veya vaskülit gibi ekstraartiküler bulguları ve sistemik komorbiditeleri de içeren bir sendrom olarak düşünülmelidir (6). Romatoid artrit günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilmesinde ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye sahiptir ve mortaliteyi arttırır (7). Romatoid artritte erken tanı özellikle yüksek hastalık aktivitesi, otoantikor pozitifliği, erken eklem hasarı gibi kötü prognostik faktörleri taşıyan hastaların uygun tedavisinde anahtar rol oynar (6).

EPİDEMİYOLOJİ

Erişkin populasyonda prevelansı % 0,5-1 arasındadır. Hastalığın yaş ve cinsiyetle yakın ilişkisi vardır. Kadınlarda 2-3 kat daha sık görülür. Yaş ilerledikçe cinsiyet farklılığı azalır. Hastaların % 80'i 35-50 yaş arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte her yaşta görülebilir (8). Son zamanlardaki verilere göre; hastalığın hem insidansı hem de şiddeti azalıyor gibi görünmektedir (9).

ETİYOLOJİ

Romatoid artritin primer nedeni hala net olarak bilinmemektedir. Hastalığın gelişiminde genetik risk faktörlerine ek olarak hormonal değişiklikler, cinsiyet, sigara, immun disregülasyon, enfeksiyon gibi çevresel faktörlerin de rol oynadıkları düşünülmektedir (10).

Genetik Faktörler

İkiz çalışmaları genetiğin hastalığa duyarlılık üzerindeki etkisinin % 60 olduğunu göstermektedir. Romatoid artritli bir hastanın dizigot ikizinde bu hastalığın ortaya çıkma olasılığı %5 iken, bu oranın monozigot ikizlerde yüzde % 15-35'lere çıkması genetik faktörlerin hastalık üzerindeki önemli etkisini göstermektedir (11).

Romatoid artrit ile 6.kromozomda yer alan HLA (Human Leukocyte Antigens) antijenleri arasındaki ilişki ilk olarak 1978 yılında ortaya konulmuştur. HLA allelleri RA'daki genetik riskin % 30-50'sinden sorumludur (12). HLA-DRB1 geni ilk tanımlanan ve en majör genetik risk faktörüdür (13). RA ile en kuvvetli ilişki ise HLA DR4 alt grup allellerinde belirlenmiştir. Hastalıkla ilişkili bu allellerin özelliği klas II molekül zincirinin 70-74.aminoasit diziliminin benzer olarak glutamin, lösin, arginin, alanin, alanin şekinde olmasıdır. Bu bölge ortak epitop olarak adlandırılır. Ortak epitop varlığı hastalık riskini arttırmakla beraber hastalığın prognozunu da kötü etkiler (14). Human Leukocyte antigens (HLA) bölgesi dışında da RA yatkınlığı ile ilişkili genler mevcuttur.

Cinsiyet ve Hormonlar

Romatoid artrit kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Bunun nedeni tam olarak bilinmese de hormonların immun sistem üzerine olan etkisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (10). Genelde östrojen immun sistem üzerinde aktive edici rol oynarken, androjen baskılayıcı rol oynamaktadır. Gebelikte hastalık % 70 oranında remisyona girer; fakat postpartum dönemde yeniden aktifleşmektedir. Bu paradoksal sonuçta emzirme ve prolaktin hormonunun rol oynadığı düşünülmektedir (15). Kadınlarda RA insidansı menarştan itibaren arttarak devam eder ve menopozal dönemde maksimuma ulaşır. Erkeklerde 45 yaşından önce RA nadirdir; sonrasında ise insidans giderek artarak kadınlar ile benzer orana gelir. Bu durum RA etyolojisinde androjen ve östrojenlerin önemli rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca RA tanılı kadın ve erkeklerde androjen seviyeleri düşük olarak saptanmıştır. Oral kontraseptif kullanımın RA gelişimi üzerine koruyucu etkisi olmamakla beraber hastalık sürecini değiştirerek şiddetli seyretmesini önleyebildiği düşünülmektedir (16).

Sigara

Romatoid artritte etkinliği kanıtlanmış tek çevresel risk faktörü sigaradır. Özellikle ACPA (anti-cıtrullinated protein antibodies) pozitif hastalarda önemli bir etmendir. Sigara içenlerde sitrulinize olmuş proteinlerin artması bu ilişkiyi açıklamaktadır (10).

Enfeksiyonlar

Bugune kadar RA etyolojisinde birçok enfeksiyöz ajan suçlanmış; fakat halen RA sinoviyal dokusunda veya eklem sıvısında hastalığa özgün bir organizma izole edilememiştir. Romatoid artrit etyolojisinde en çok suçlanan virüsler; Ebstein Barre virüs (EBV), parvovirüs-B19 ve retrovirülerdir. Bu enfeksiyöz ajanlardan üzerinde en çok durulanı EBV olmuştur. Bunun nedeni RA'lı hastaların serumunda EBV anijenine karşı antikor saptanmasıdır (17). Üzerinde durulan diğer bir enfeksiyöz ajan ise kıkırdak proteinleri ile arasında immünolojik çapraz reaksiyonların olması sebebiyle mycobacterium.tuberculosis olmuştur; fakat RA ile arasında kesin bir ilişki saptanmamıştır (18).

PATOGENEZ

Romatoid artritte immun aktivasyon primer olarak sinoviyumda gerçekleşir. Romatoid artritte erken dönemde; sinoviyal membranda ödem, anjiogenez, sinoviyumu çevreleyen hücre sayısında artış ve subintimal tabakada mononükleer hücre infiltrasyonu oluşur. Hastalık ilerledikçe sinoviyal tabakadaki sinoviosit ve makrofaj benzeri hücre sayısında artış ile birlikte normalde 2 hücre katlı olan sinoviyal tabaka kalınlaşarak 8-10 katlı hale gelir. Subintimal tabakada T ve B lenfositler, makrofajlar, dendtritik hücreler, mast hücreleri, plazma hücreleri, multinükleer dev hücrelerin yer aldığı mononükleer hücre infiltrasyonu oluşur (19). Romatoid sinoviyumun endotelyal hücreleri salınan sitokinler ile transformasyona uğrayarak lökositlerin dolaşımdan dokuya geçişini kolaylaştıran yüksek endotelyal venüllere dönüşürler. Sinoviyal dokunun kemik ve kıkırdak arasındaki birleşme alanı RA'da hasarın en erken görüldüğü bölgedir. Bu bölgede lokal invaziv, katabolik pannus dokusu bulunur. Pannus metalloproteinaz gibi enzimler salgılayarak kıkırdağa zarar verir, subkondral kemikte aşınmaya sebep olur. Bu yıkımda aktive olan osteoklastlar ve fibroblastlar önemli rol oynar. Pannus dokusunun eklem kıkırdağının yerini almasıyla eklemde önce asellüler fibroz, daha sonra osseoz ankiloz oluşur.

T hücreleri

Romatoid artrit patogenezinde, başlangıç stimulus bilinmese de CD4 + T lenfosit aktivasyonuyla sinoviyumdaki inflamatuar sürecin başladığı bilinmektedir. Romatoid artritte

anijen tanıyan hücreler CD4 + T hücreleridir (20). T helper 1 hücreleri klas II HLA molekülleri ile bağlanmış antijenleri tanıma özelliğine sahiptir. Bu tanıma sonrasında B hücre aktivasyonu, sitokin salımı ve otoantikor yapımı gibi efektör yanıtlar gerçekleşmektedir. Romatoid artrit sinoviyumunda CD45 + hafıza T hücreleri önemli yer tutmaktadır (21). Bunun yanı sıra sinoviyal sitokinlerin incelenmesiyle, T hücre bağımlı sitokinlerin katkısının az olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle patogenezde T hücre dışındaki immun effektör hücrelerin, özellikle de makrofajların etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Romatoid artritin sistemik başlangıcında T hücrelerinin önemli payı olduğu düşünülmekle birlikte, T hücrelerinin sinovit oluşumundaki ve eklem hasarındaki rolü net olarak bilinmemektedir.

B hücreleri

T helper hücreleri tarafından aktive edilen B lenfositler plazma hücrelerine dönüşerek immunglobin, romatoid faktör (RF) ve anti-cylic citrullinated peptide (anti-CCP) salgılarlar. Romatoid faktörün mevcudiyeti patogenezde humoral immunitenin varlığını açıklar. Salgılanan otoantikorlar immun kompleks oluşumuna, kompleman aktivasyonuna ve kemotaktik faktörlerin etkisiyle granülosit göçüne neden olur. Bu hücreler prostaglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzim sentez ve salınımını arttırarak aktive olmuş osteoklastlarla birlikte doku yıkımına yol açarlar (22). Aktif B hücreleri T hücrelerinin inflamatuvar sitokin yapımına yardım ederek T hücrelerinin patojenik yanıtını arttırırlar.

Sitokinler

İmmün sistem hücreleri (özellikle lenfosit, makrofaj, fibroblast) aracılığıyla salgılanan hormon benzeri maddelerdir. Bu maddeler immun hücrelerin ve fibroblast gibi diğer hücrelerin fonksiyonlarında değişiklik oluşturabilirler. Romatoid artritte lenfositlerden salınan sitokinler azalmışken, makrofajlardan ve sinoviyal fibroblastlardan salınan sitokinler artmıştır. Romatoid artritte esas rol oynayan sitokinler; tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a) ve IL-1'dir. Bu sitokinler, sinoviyal sıvıdaki makrofajlar, fibroblastlar, endotelyal hücreler ve nötrofiller tarafından oluşturulmaktadır. Çalışmaların sonuçlarına göre, IL-1B TNF-a'ya göre daha fazla RA'da eklem hasarına sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda IL-1B düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyon arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Sinoviyal sıvıdaki IL-1 düzeyi eklem erozyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. TNF-a ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmışken, bu ilişki eklem hasarı için gösterilememiş (23).

Sinoviyal Makrofajlar

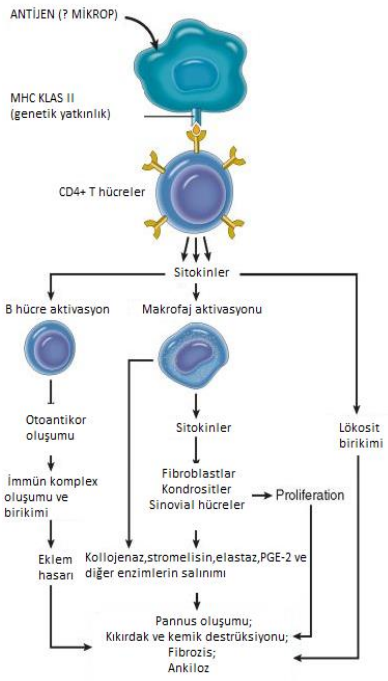
İnflame sinoviyal dokuda bol miktarda bulunurlar. Hastalığın erken evrelerinde antijen sunan hücreler olarak yer alırlar ve IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gibi önemli inflamatuvar sitokinleri ve proteazları salgılarlar.

Sinoviyal Fibroblastlar

Son yıllarda bu hücrelerin RA patogenezinde çok önemli yer tuttukları ortaya konulmuştur (24). Sinoviyal makrofajların aktifleşmesinde önemli rolleri vardır. Sinoviyal fibroblast tarafından salgılanan IL-6 CD4 + T hücreleri için önemli bir mediyatördür ve B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasında da önemli rol oynamaktadır. Bunun yanısıra IL-6 akut faz reaktanlarını da aktive eder (25). Sinoviyal fibroblastlar IL-6 dışında aynı zamanda IL-16, IL-18, GM-CSF ve matriks yıkım enzimlerini de salgılarlar.

Toll-Like Reseptörler

Toll-like reseptörler doğal immunitede önemli rol oynarlar. Konakçı moleküllerinden tamamen farklı, patojen ajanlarla ilişkili molekülleri (PAMPs) tanırlar. Bu nedenle bu moleküllere 'pattern' tanıyan reseptörler de denilir. Romatoid sinoviyumda Toll-like reseptör-2,3,4'ün varlığı tespit edilmiştir (26). Toll-like reseptör aktivasyonunun RA patogenezinde en öncül olay olabileceği ileri sürülse de RA'yı başlatan uyaran halen bilinmemektedir.



Şekil 1. RA patogenezi (27)

KLİNİK BULGULAR

Romatoid artrit sinoviyal eklemleri tutan kronik bir poliartrittir, başlangıç şekli ve prognozu açısından çok heterojen bir hastalıktır. Hastaların çoğunda sinsi bir başlangıç mevcuttur. Halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, subfebril ateş, genel kas güçsüzlüğü, yaygın kas ağrısı gibi nonspesifik sistemik belirtiler eşlik edebilir. Hastalığın ilk dönemlerinde, klinikte ağrı, şişlik, ısı artışı, fonksiyon kaybı gibi inflamasyonun kardinal bulguları ön plandayken, ileri evrelerde hastalık aktivasyonu kontrol altına alınmayan kişilerde deformiteler ve eklem instabilitesine bağlı fonksiyon kayıpları oluşur (28).

Başlangıç Tipleri

Sinsi başlangıç: Romatoid artrit yaklaşık % 50 olguda haftalar veya aylar içinde yavaş, sinsi bir şekilde başlar (29). Bazı hastalarda eklem tutulumundan önce halsizlik, yorgunluk ve yaygın kas iskelet ağrıları gibi non spesifik semptomlar görülür. Sabah tutukluğu eklem ağrılarından önce başlayabilir. Başlangıçta asimetrik tutulum görülebilir; ancak hastalık ilerledikçe simetrik tutulum belirgin hale gelir. Sabah tutukluğunun nedeni uykuda ödem sıvısının inflame dokularda birikmesidir. Romatoid artritte sabah tutukluğu en az 30-45 dakika olmalıdır (30).

Akut veya subakut başlangıç: Romatoid artrit % 8-15 oranında akut başlangıç gösterir. Daha çok ileri yaşta başlayan RA akut monoartiküler başlangıç gösterebilir. Diz, kalça, omuz gibi büyük eklemlerde gürültülü bir artritle ortaya çıkması RA'nın erken evrede tanınmasını ve dolayısıyla erken tedavi şansının doğmasını sağlayabilir. Hastaların % 15-20'sinde semptomların günler veya haftalar içerinde ortaya çıktığı subakut başlangıç görülebilir. Bu grupta sistemik komplikasyonlar sinsi başlangıçlı tipten daha sık görülür (30).

Sistemik başlangıç: Sistemik başlangıç daha çok orta yaşlı erkeklerde görülür (31). Hastalarda ateş, anemi, plörezi, perikardit, döküntü, organomegali gibi eklem dışı bulgular görülebilir.

Palindromik başlangıç: Palindromik başlangıç bir haftadan kısa süreli, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan akut mono ya da oligoartiküler artrit ile karakterizedir. Tutulan eklemler genellikle eritemlidir. Atakların sıklığı çok değişkendir. Palindromik romatizma ile klasik RA

tablosu arasında geçen sürenin birkaç haftadan 10 yıl üzerine kadar değişebileceği ileri sürülmüştür (32).

Polimiyaljik başlangıç: İleri yaştaki kişilerde görülür (28). Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevresinde ağrı ön plandadır. Zaman içerisinde eklem bulguları klinik tabloya eklenir ve tanı konulur.

Eklem Tutulumları

Eklemlerde şişlik, hassasiyet, ısı artışı vardır. Şişlik periartiküler ya da intraartiküler olabilir. İnflame eklemde ağrıdan dolayı tutukluk ve hareket kısıtlılığı mevcuttur. Periartiküler yumuşak doku şişlikleri (tenosinovit, bursit) olabilir. Eklemin kullanılmamasına bağlı olarak çevre kaslarda gelişen kas zayıflığına bağlı agonist-antagonist dengenin bozulması ve ligamanların gevşemesine bağlı olarak eklem stabilitesi bozulur. Eklemlerde subluksasyonlar gelişir. Romatoid artritte öncelikle tutulan eklemler; metakarpofalengeal (MKF), proksimal interfalengeal (PIF), metatarsofalangeal (MTF) ve el bileği eklemleridir. Ardından dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalça eklemleri tutulabilir. Daha nadir olarak temporamandibuler, sternoklavikuler ve krikoaritenoid eklemlerde tutulum olabilir. Romatoid artrit omurgada servikal bölge (özellikle servikal 1-2 eklemi) dışında tutulum yapmaz (33).

El bileği ve el: Romatoid artritte en sık tutulan eklemler; MKF eklemler, PIF eklemler ve el bileği eklemleridir. Distal interfalengeal (DIF) eklem tutulumu nadirdir ve hiçbir zaman ilk olarak veya tek başına ilk tutulum bölgesi olamaz (34). Proksimal interfalangeal ve MKF eklemlerde simetrik, fuziform şişlikler RA'nın tipik tutulum şeklidir. Ayrıca MKF eklemlerde volar subluksiyon ve ulnar deviasyon sık görülür. Ulnar deviasyonu kompanse etmek için el bileğinde ise radiyal deviasyon gelişir. Proksimal interfalangeal eklemlerinde kolleteral ligaman zayıflığına bağlı olarak 3 farklı deformite gelişir. Bunlar mekik parmak, kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleridir (1).

Mekik parmak: Proksimal interfalangeal eklemlerinde effüzyon ve yumuşak doku kalınlaşması parmaklarda fuziform görünüme neden olur.

Kuğu boynu deformitesi:. Lateral bantların zayıflamasıyla bu bantlar dorsal yüze kayar ve PIF eklemlerinde fleksiyon bozulur. Bu deformite PIF eklemlerinin hiperekstansiyonu ile birlikte DIF eklemlerinde kompansatuar fleksiyon gelişmesiyle oluşur.

Düğme iliği deformitesi: Kuğu boynu deformitesinin tersidir. Lateral bantların zayıflaması sonucu bu bantlar volar yüze kayar ve parmakların ekstansiyon dengesi bozulur. İlk iki falanksta fleksiyon, terminal falanksta ise ekstansiyon meydan gelir (9).

Dirsek: Dirsek tutulum RA'da sık görülür. Dirsek ekstansiyonunun kısıtlanması en erken bulgudur; ancak dirsekte fleksiyon kısıtlılığı olduğu zaman kendine bakım aktivitelerinde kısıtlılık oluşabilir. Ayrıca erken RA'da olekronon bursiti de sık görülür (34).

Omuz: Omuz tutulumu RA'da ilerleyici hastalığın habercisidir ve geç dönem bulgusudur. Hem glenohumeral eklem hem de akromiyoklavikuler eklem tutulabilir. Sinovit dışında çevre yumuşak dokularda da bursit, tendinit gibi inflamatuvar lezyonlar görülebilir. Uzun süreli sinovitin rotator manşon kas grubunda oluşturduğu zayıflık nedeniyle parsiyel ya da total yırtıklar oluşabilir. Tendon rüptürleri lokal steroid enjeksiyonu ile de tetiklenebilir (34).

Temporomandibuler eklem: Romatoid artritte temporomandibuler eklem tutulum sık görülür. Ağzın açılması ağrılı ve kısıtlıdır. Eklem üzerinde palpayonla krepitasyon alınabilir. Temporomandibuler eklem artritinde çiğneme oldukça zorlaşır (34).

Krikoaritenoid eklem: Konuşurken veya yutkunurken dolgunluk hissi ilk semptom olarak ortaya çıkabilir. Bu eklemin tutulumunda sesli solunum (stridor) ve ses boğukluğu görülebilir. Eklemin hareketi çok kısıtlanırsa solunum güçlüğüne, akciğere aspirasyona ve buna bağlı komplikasyonlara neden olabilir (1).

Kalça: Romatoid artritli hastaların yaklaşık % 50 'sinde radyolojik olarak kalça tutulumu, yaklaşık % 5 'inde ise asetabular protrüzyon tespit edilmiştir (9). Kalça tutulumunda kasıkta ve kalça alt bölgesinde ağrı meydana gelir. Kalçanın dış kısmında görülen ağrı ise eklem inflamasyonundan ziyade trokanterik bursit lehinedir.

Diz: Diz tutulumu RA'da çok sık görülür. Erken dönemde sinovite bağlı olarak kuadriseps atrofisi oluşur ve tam ekstansiyon kısıtlanır. Bu fonksiyonel kayıp tedavi edilmezse dizde fleksiyon kontraktürüne bağlı kalıcı deformite gelişebilir. Dizde orta ve ileri derecede effüzyon oluşumu ile dizin fleksiyon intrartiküler basıncı artar ve eklemin arka komponentleri kese halini alır ve popliteal veya baker kisti oluşur. Bazen bu poplitel kist dizin fleksiyonu ile rüptüre olur ve içindeki inflamatuvar sıvı baldıra veya aşağısına yayılarak akut trombofilebiliti taklit edebilir (1). Dizde progresif sinovit sonunda eklem kıkırdak kaybına ve sekonder osteoartrite neden olabilir.

Ayak bileği-ayak: Ayak bileği hafif veya oligoartikuler RA' da nadiren tutulur; ancak ciddi ilerleyici formlarında sıklıkla hasara uğrar. İnflamatuar hastalık tibiotalar, subtalar ve talonaviküler eklemlerde hasara yol açarak pronasyon ve eversiyon deformitelerine ve transvers ark kaybına yol açabilir. Yürürken oluşan ağrı subtalar eklem tutulumunu gösterir. Çünkü ayağın inversiyon ve eversiyonundan başlıca sorumlu olan eklem subtalar eklemdir. Romatoid artritte metatarsofalangeal eklem tutulumu sıktır. Metatarsofalangeal eklemlerin plantara subluksasyonu PIF eklemlerinde tetik parmak oluşumuna neden olur. Aksine PIF eklemler dorsale sublukse olurlar ise çekiç parmak meydana gelir. Halluks valgus deformitesi sık görülür. Aşil tendon kalsifikasyonu, plantar fasiit, kalkaneal spur, retrokalkenal bursit, tarsal tünel sendromu diğer görülen tutulumlardır. Sonuç olarak RA'da ayak tutulumu, eklemlerde deformitelerle seyreden ve nihayetinde fonksiyonel yetersizliklere yol açan önemli bir durumdur (35).

Servikal omurga: Romatoid artritte servikal omurga önemli bir tutulum bölgesidir. Özellikle $C_{1\text{-}2}$ tutulumu önemlidir.

Eklem Dışı Tutulum

Romatoid artrit hastalarının % 40'ında eklem-dışı hastalık belirtileri görülür. Eklem dışı tutulum sigara içimi ve RA ilişkili HLA-DR B1*04 geni ile ilişkili bulunmuştur (36, 37). Şiddetli eklem dışı tutulum, kardiyovasküler hastalık nedeniyle erken ölümlerin artmasına yol açar (38).

Romatoid nodüller: Romatoid artritli hastalarının yaklaşık % 30'unda görülür. Romatoid faktör pozitif olgularda daha sıktır. Nodüller hastalık düzeyi ve şiddeti ile paralellik

gösteririr. Özellikle dirsek, parmak eklemleri, iskial-sakral çıkıntılar, oksiput kaidesi ve aşil tendonu gibi basınca maruz kalan bölgelerde görülür. Hastalığı modifiye edici ilaçlar nodüllerde gerilemeye yol açabilirken, metotreksat paradoksal olarak nodüllerin büyümesine neden olur (39).

Kemik tutulumu: Romatoid artritte iflamatuvar süreç kemik rezorbsiyonunu arttırır. Buna bağlı olarak kemik erozyonu, periartiküler osteoporoz ve yaygın osteoporoz geliştiği kanıtlanmıştır (40). Erken RA'da aksiyal ve apendiküler kemik mineral dansitesinde önemli miktarda kayıp olduğu saptanmıştır (41). Bu durum hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca günde 5 mg'dan yüksek doz glukokortikoid kullanımı da osteoporoz ile ilişkili bulunmuştur; ancak diğer taraftan steroid inflamasyonu baskı yaparak hastalık aktivitesini azalttığından zararlı etkisi dengelenebilir.

Hepatik tutulum: Aktif RA'da anemi, trombositoz ve eritrosit sedimentasyon hızında artışla beraber karaciğer (KC) enzimleri de yükselebilir. Hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasıyla KC enzimleri normale döner. Ayrıca steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar da KC enzim yüksekliğine neden olur. İlaçların kesilmesiyle enzim düzeyi normale döner. Felty sendromu olan hastalarda KC tutulumu % 65'in üzerindedir (42). Bu sendromda KC enzim düzeyleri normal bile olsa histolojik bozukluklar görülebilir.

Pulmoner tutulum: Plevral hastalık, interstisyel fibrozis, plöropulmoner nodüller, pnömoni ve arterit gibi plöropulmoner bulgular sıklıkla erkeklerde gözlenir. Plevral tutuluma sıklıkla otopsi çalışmalarında rastlanır; fakat semptomatik hastalık nadirdir. Plevral sıvıda RF pozitifliği, kompleman ve glikoz düzeyi düşüklüğü (< 25 mg/dl) karakteristiktir. Plörezi veya plevral sıvı kendiliğinden rezorbe olabilir; ancak kalıcı effüzyonlar fibrozise yol açar. Seropozitif ve yaygın sinoviti olan RA'lılarda daha çok periferik lokalizasyonda 6-8 cm'den büyük çaplı nodüller görülebilir. Bu nodüller genellikle asemptomatiktir ve tümör, fungal enfeksiyonlar ve tüberküloz ile karışabilir. Romatoid artritin pnömokonyoz ile birlikteliği CAPLAN sendromu olarak adlandırılır. Bu sendromda 1 cm'den büyük birkaç nodül akciğer periferik bölgelerine yayılmıştır. Sıklıkla maden işçilerinde görülür. Romatoid interstisyel pulmoner hastalık özellikle uzun süreli RA hastalığı olan seropozitif ve subkutan nodülleri olan erkek hastalarda kadınlarda daha sık görülür (43).

Kardiyak Tutulum: Romatoid artritte perikardit en yaygın bulgudur; fakat semptomatik perikardit nadir görülür. Romatoid artritte nodüler granülomatöz lezyonlara bağlı miyokardit ve buna bağlı atrioventriküler bloklara da nadir olarak rastlanılmaktadır.

Göz tutulumu: Romatoid artritte en yaygın göz tutulumu keratokonjonktivitis sikkadır. Hastların yaklaşık % 10-35'inde görülür. Hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Episklerit ise hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Akut olarak ortaya çıkar, gözde kızarıklık ve ağrıya neden olur. Sklerit episkleritten daha az görülür ve daha ciddi bir durumdur. Tedavi edilmeyen sklerit skleromalasiye ilerleyebilir. Üveit, episkleral nodülozis ve korneal filamenter keratit diğer görülen göz tutulumları arasında sayılabilir.

Renal tutulum: Böbreklerin direkt etkilenmesi nadirdir; fakat kullanılan ilaçlara bağlı olarak membranöz nefropati, interstisyel nefrit, papiller nekroz, fokal nekrotizan glomerülonefrit gelişebilir. Uzun süreli aktif hastalığı olan RA hastalarında sekonder amiloidoz gelişebilir. İnflamasyonda sitokinlerin katkısıyla serum amiloid protein-A salınımda artış görülür. Romatoid artritte gelişen amiloidozda en belirgin tutulum böbreklerde olur ve proteinüri en sık görülen klinik bulgusudur. Kesin tanı tutulan organdan alınan doku biyopsisi ile konulur. Romatoid artritte amiloidoz gelişimi hastalığın seyrini olumsuz etkiler. Sitotoksik ilaçlar kötü prognozu düzeltebilir (44).

Nörolojik tutulum: Romatoid artritte gelişen nörolojik bozukluklar içerisinde en sık görüleni bası nöropatileridir. Tuzak nöropatiler hastalık aktivitesinden ziyade lokal sinovitin şiddeti ile ilişkilidir ve hipertrofiye dokuların komşu periferik sinire basısı ile oluşur. Median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interossöz dalı en çok basıya uğrayan sinirlerdir. Şüphelenilen bası noktalarına perküsyon ile nöropatik yakınmalar oluşur (tinel bulgusu). Ayırıcı tanı için elektronöromiyografi (ENMG) kullanılır. Diğer bir önemli nörolojik komplikasyon ise atlantoaksiyal subluksasyona bağlı olarak gelişen servikal miyelopati tablosudur. RA'nın hastalık modifiye edici ilaçlar ile erken agresif tedavi edilmesinin atlantoaksiyal subluksasyon gelişimini önlediği veya yavaşlattığı ileri sürülmüştür (45).

Kas tutulumu: Romatoid artritte görülen kas güçsüzlüğü genellikle eklem inflamasyonuna ve hareketsizliğe bağlı görülen kas atrofisine bağlıdır; ancak tedavide kullanılan ilaçlara bağlı da kas tutulumu görülebilir. Örneğin; D-penicillamin diffüz polimiyozit

tablosuna, kolorokin nöromiyopati oluşumuna sebep olabilir. Kronik steroid kullanımına bağlı görülen yaygın ve ciddi kas atrofisi de diğer görülebilen tutulum şeklidir.

Hematolojik tutulum: Romatoid artritte görülen aneminin sebebi multifaktöriyeldir. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoetin düzeyinde ve kemik iliğinin eritropoetin duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması nedenler arasında sayılabilir. Başka bir neden eklenmediği sürece RA'da görülen kronik hastalık anemisi normokrom normositerdir ve şiddeti hastalık aktivitesi ile orantılıdır. Romatoid inflamasyona bağlı olan anemi hastalığın uygun tedavisi ile düzelebilir. Bazen demir eksikliği, RA ile ilişkili anemiyi gizler. Aktif RA'da trombositoz sık görülür. Hastalık aktivitesi ile koreledir ve remisyonda trombosit düzeyi normale döner. Romatoid artritte görülen trombositoz, yüksek serum trombopoetin düzeyleri ve IL-1 gibi proinflamatuar sitokinler ile koreledir (46). Aktif RA'da lenfadenopati sık görülür. Özellikle aksilla, inguinal ve epitroklear alanda palpe edilebilen, mobil ve ağrısız lenf nodları görülür. Ayrıca RA'da non-Hodgkin lenfoma riski normal popülasyona göre artmıştır (47).

Vaskülit: Romatoid artritte sistemik vaskülit nadir görülür, görülen klinik bulgular daha çok küçük ya da orta çaplı arterlerin inflamasyonu ile ilişkilidir. En erken bulgu küçük damar vaskülitinin neden olduğu romatoid nodüllerdir. Distal arterit, pyoderma gangrenosum, periferik nöropati, palpable purpura ve kalp, böbrek, bağırsak, akciğer, KC, dalak gibi organ tutulumları RA'da görülen vaskülit formları arasında sayılabilir. Vaskülitin eşlik ettiği RA hastalarına HLA-DRB1, özellikle de homozigot B1 0401 allelin varlığı daha sıktır. Erkek cinsiyet, yüksek titrede RF pozitifliği, eklem erozyonları, subkutan nodüller, dolaşımdaki kriyoglobulin varlığı, eklem dışı tutulum vaskülit gelişim riskini arttıran faktörlerdir. Romatoid vaskülit olan RA hastalarında kardiyovasküler hastalık daha yaygın olarak bulunmuştur (48).

LABORATUVAR

Romatoid artrite spesifik laboratuvar bulgusu yoktur; ancak belirli laboratuvar verileri tanı koymaya ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesine katkıda bulunabilir.

Akut faz reaktanları

Romatoid artrit inflamatuvar bir hastalık olduğundan eritrosite sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif ptotein (CRP), fibrinojen, serum amiloid protein, haptoglobulin gibi akut faz

reaktanlarının yükselmesi beklenir; ancak bu değerlerin normal olması RA tanısını dışlamaz. ESH akut faz proteinlerin konsantrasyonundaki yükselmeyi indirekt yolla gösteren basit bir testtir ve genellikle hastalık aktivitesi ile parallelik gösterir; ancak CRP romatizmal hastalıkların aktivitesinin değerlendirilmesinde daha güvenilir bir değerdir ve inatçı CRP yüksekliği prognostik öneme de sahiptir. Daha fazla eklem destrüksiyonu ve daha erozif hastalığa işaret eder ve dolayısıyla daha agresif tedavi uygulanmasını gerekli kılar (49).

Seroloji

Romatoid faktör RA'lı hastaların yaklaşık % 70-80'ninde pozitiftir, spesifitesi % 48-92, sensitivitesi % 54-88'dir (50). Yüksek titrede RF pozitifliği olanlarda ekstraartiküler bulgular daha sık görülür ve prognoz daha kötü seyirlidir; ancak hastalığa özgü bir test olmayıp diğer birçok hastalıkta da pozitif olarak saptanabileceğinden tarama testi olarak kullanılamaz. Romatoid artritte anti-CCP % 50-85 oranında sensitivite ve % 90-95 oranında spesifiteye sahiptir, RF ile birlikteliğinde spesifite %98'in üzerine çıkar (51). Romatoid artritte anti-CCP antikorları hastalık başlamadan yıllar önce şüpheli RA hastalarında saptanabilir ve kötü prognoz göstergesidir. Daha şiddetli hastalık aktivasyonu ve eklem destrüksiyonu ile ilişkilidir (52). ACPA testleri tanıdaki özgüllüğü neticesinde 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) sınıflandırma sisteminde yerini almıştır (53).

Sinoviyal sıvı

Romatoid artrit için sinoviyal sıvıda patognomik bir bulgu bulunmamaktadır. Sarımsı, hafif bulanık renktedir. Eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı 5000-10000/mm^3 arasında değişir ve % 65 oranında nötrofillerden oluşur (1). Müsin pıhtılaşması zayıftır. Viskosite azalmıştır. Serumda RF negatif olduğu durumlarda sinoviyal sıvıda pozitif saptanabilir.

RADYOLOJİK BULGULAR

Hastalığın erken dönemlerinde, tutulan eklemlerin radyolojik görüntülenmesi genellikle tanı konulmasına yardımcı olmaz. Bu dönemde grafilerde fizik muayene ile tespit edebileceğimiz yumuşak doku şişliği ve eklem effüzyonu saptanabilir. Hastalık ilerledikçe grafide anormal bulgular daha belirgin hale gelir; ancak yine de radyografik bulguların hiçbiri RA için tanı koydurucu değildir.

En erken değişiklikler ikinci, üçüncü MKF ve PIF eklemlerinde gözlenir. Çok erken dönemde ortaya çıkan erozyonlar hastalığın agresif seyredeceğini gösteririr. Romatoid artritte bilgiyarlı tomografinin yeri sınırlıdır. Özellikle pelvis ve servikal bölgenin değerlendirilmesinde; femur başı osteonekrozlarında ve atlantoaksiyal subluksasyonda faydalı olabilir. Aksine manyetik rezonans görüntüleme kıkırdak ve sinoviyal dokunun değerlendirilmesinde çok önemli bir tetkiktir. Özellikle inflamasyon v erozyonların erken dönemde saptanmasında direkt grafiden çok daha duyarlı bir yöntemdir (54). Günümüzde erozyon ve sinovit tespitinde ultrasonografi (USG) de kullanılmaktadır. Doppler USG sinoviyal doku vaskülaritesinin değerlendirilmesinde kullanılır (55).

TANI

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) erken dönemde eklem erozyonlarını azalttığının, daha da önemlisi oluşumunu önlediğinin gösterilmesi RA'da erken tanının önemini arttırmıştır. Hastalığın erken dönemde tanınması erken tedavi şansı sağlar ve böylece hasta için olası komplikasyonların önlenebildiği bir 'fırsat penceresi' açılmış olur.

Erken RA'nın tanımlanmasında 1987 ARA (Amerıcan Rheumatism Association) kriterleri yetersiz kalmaktadır (56). Bu kriterlerin duyarlılığı zamanla % 90'nın üzerine çıkmaktadır. Romatoid artritte ARA kriterleri daha çok klinik çalışmalarda kullanılmaktadır; ancak 2010 yılında hastalığın erken döneminde tanı koyabilmek ve erken tedaviye başlamak için ACR ve EULAR iş birliğiyle yeni sınıflandırma kriterleri tanımlanmıştır (57).

Tablo 1. 1987 ARA Kriterleri (56)

Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
En az 3 ya da daha fazla eklemde doktor tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği
El eklemlerinde (MKF, PIF, el bileği)
Simetrik tutulum
Romatoid nodüller
RF pozitifliği
Radyografide el ve/veya el bileğinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni görülmesi
İlk 4 kriter en az 6 haftadır mevcut olmalı. RA tanısı için 7 kriterden en az 4'ü pozitif olmalıdır.

Tablo 2. ACR 2010 Sınıflama Kriterleri (57)

A. Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var ya da yok)	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük)	5
B. Seroloji (en az 1 test)	
RF negatif, ACPA negatif	0
RF veya ACPA düşük titrede pozitif	2
RF veya ACPA yüksek titrede pozitif	3
C. Akut faz reaktanları (en az 1 tanesi)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Anormal CRP veya ESR	1
CRP: C Reaktif Protein ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı	
D. Semptomların süresi	
6 haftadan kısa	0
6 hafta ve üzerinde	1
6 ve üzeri puan kesin RA tanısı koydurur.	

AYIRICI TANI

Romatoid artrit tanısı konulmadan önce karışıklığa yol açabilecek diğer artrit nedenlerinin dışlanması gerekir.

Tablo 3. RA ile Ayırıcı Tanıya Giren Hastalıklar

• Diffüz konnektif doku hastalıkları • Gut • Psödogut • İnfeksiyöz artritler • Polimiyaljia romatika • Glukokortikoid artriti • Osteoartrit • Sarkoidoz • Fibromiyalji • Erişkin still hastalığı	• Akut eklem romatizması • Lösemi, lenfoma ve malign hastalıklar • Ankilozan spondilit • Reiter sendromu • Psöriatik artrit • İnflamatuvar barsak hastalıkları • Behçet hastalığı • Ailevi akdeniz ateşi • Multiple Miyelom

Hastalığın Seyri ve Prognoz

Romatoid artritin seyri çok değişkendir. Geçerli olan prognostik faktörler özellikle de çok erken dönemlerde hastalığın ne kadar agresif seyredeceğini saptamakta yetersiz kalabilir. Çalışmalarda RA'nın başlangıcından sonraki bir yıl içerisinde hastaların % 47'sinde erozyon geliştiği bildirilmiştir (58). Hastalık çoğunlukla progresif seyirlidir; fakat % 10 kadar vakada

ilk ataktan sonra 20-30 yıl süren remisyonla gidebilir. Bazen nadir olarak alevlenmeler olabilir. %15-30 olguda parsiyel-komplet remisyonlarla seyredebilir ve remisyonlar 1 yıla kadar sürebilir. Romatoid artritte CRP pozitifliği, otoantikor (RF, anti CCP antikorlar) pozitifliği, şiş eklem sayısının fazla olması, ortak epitop (HLA-DR1) varlığı ve radyolojik görüntülemede erken erozyon varlığı kötü prognostik faktörlerdir (1).

TEDAVİ

Romatoid artritte tedavinin hedefleri; ağrının ve inflamasyonun azalması, eklem yapılarının korunması, fonksiyonların devam ettirilmesi ve sistemik tutulumun kontrol edilmesidir. Hastalık bulgularının ilerlemesini önlemek ve kontrol edebilmek açısından erken tedavinin önemi büyüktür. Tedavide esas hedef remisyondur. Remisyon sağlanamıyorsa en azından düşük hastalık aktivitesi amaçlanmalıdır (59).

Non Farmakolojik Tedavi

Kas gücü ve becerileri korumak, deformite gelişimini önlemek veya deformiteleri olabildiğince fonksiyonel hale getirmek ve farmakolojik tedaviye destek olmak amacıyla yapılan geniş içerikli bir rehabilitasyon programıdır. Bu amaçla egzersiz, fizik tedavi modaliteleri, yardımcı cihazlar, iş-uğraşı terapisi, hidroterapi ve balneoterapi yöntemlerinden yararlanılır (1).

Cerrahi Tedavi

Romatoid artritte sinoviektomi, yumuşak doku cerrahisi, osteotomi, artrodez ve eklem replasmanı uygulanan cerrahi işlemler arasındadır. Karpal tünel sendromu gibi periferik tuzak nöropatilerinde ya da ağrıya yol açan nodüllerin varlığında yumuşak doku operasyonları yapılabilir (1).

Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavinin iki amacı vardır;

- Semptomları baskılamak
- Hastalığın gidişatını yavaşlatmak, mümkünse durdurmak

Semptomları Baskılayan İlaçlar

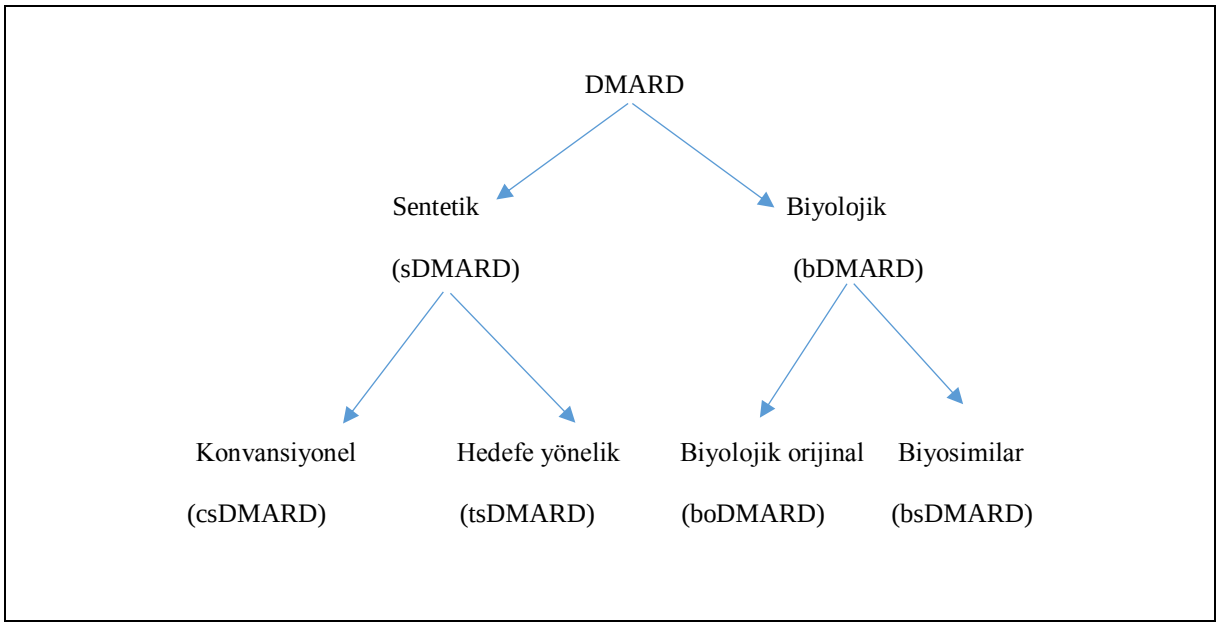
Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI): Semptomları baskılamak ve ağrıyı kontrol altına almak amacıyla nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAII) ilaçlar kullanılır (29). Ağrı ve tutukluk üzerindeki etkilerine rağmen hastalığın gidişatı üzerine etkileri yoktur. Bu grupta salisilatlar, indometazin, ibuprofen, diklofenak, naproksen gibi birçok ilaç yer almaktadır.

Glukokortikoid tedavi: Glukokortikoidler RA tedavisinde sık kullanılan ve hastalığın kontrolünde önemli bir yere sahip olan ilaçlardır (60). Çalışmalarda glukokortikoidlerin RA tedavisinde kısa dönemde eklemde ağrı ve şişliği azalttığı, uzun dönemde ise radyolojik eklem hasarını azaltabileceği gösterilmiştir (61).

Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Bu ilaçlar RA'nın gidişatı üzerine etkileri olan ilaçlardır. İnflamasyonu baskıladıklarından akut faz göstergeleri olan sedimentasyon ve CRP düzeylerinde düşme sağlarlar. Hastalık aktivitesini baskıladıklarından erozyon gelişimini ve fonksiyonel kötüleşmeyi önlerler. Romatoid artrit tanısı konulur konulmaz DMARD tedavisi başlanmalıdır (59). Yaklaşık bir düzine yıl öncesine kadar DMARD grubunda sadece metotreksat, sulfasalazin, altın tuzları, antimalaryal ilaçlar ve leflunomid gibi sentetik ilaçlar yer almaktaydı. Son yıllarda biyolojik ajanların keşfedilmesiyle biyolojik DMARD (bDMARDs) terimi kullanılmaya başlandı (62).

Tablo 4. Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçların Önerilen İsimlendirmesi (62)



Sentetik Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici ilaçlar (csDMARD)

Metotreksat: Metotreksat (MTX) folik asitin yapısal analoğudur. Hücre bölünmesi, DNA sentez ve onarımında gerekli olan pürin ve pirimidin sentezinde önemli olan dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder. Başlangıç dozu haftada bir kez 7,5-15 mg'dır. İstenilen klinik etkiye ulaşmak için doz kademeli olarak arttırılarak max 25-30 mg'a kadar çıkılabilir. Yaklaşık 6-8 haftada MTX etkisi başlamaktadır.

Leflunomid: Romatoid artrit tedavisinde MTX'e alternatif olan leflunomid mitokondriyal dihidroorat dehidrogenazı inhibe ederek primidin yapımını ve dolayısıyla lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Radyolojik görüntülemelerde hastalık progresyonunu önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (63). Günde bir kez oral olarak 10-20 mg doz alınır.

Sülfasalazin: Sülfasalazin (SSZ) birbirine azo bağı ile bağlanmış olan sülfanamid türevi olan sülfapiridin ve antiinflamatuvar etkili olan 5-amino salisilik asit moleküllerinden oluşur. Romatoid artritteki etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamaktadır. Başlangıç dozu, yan etki riskini azaltmak amacıyla genellikle 500 mg-1 gr olarak verilir ve doz haftalık olarak 500 mg/gün arttırılarak 2 gr/gün tedavi dozuna ulaşılır ve etkisi ilk 1-2 ay arasında görülür.

Antimalaryal İlaçlar

Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçlar 4-aminokinolin derivesi olan klorokin ve hidroksiklorokindir.

Hedefe yönelik Sentetik Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (tsDMARD)

Tofasitinib: Tofasitinib janus-ilişkili kinaz (JAK) ailesinin jak1, jak2, jak3 ve tyrosine-protein kinaz 2'nin adenozin trifosfat kinaz alanının etkin bölgesini kompetetif olarak bağlayarak sinyal transdüserleri ile transkripsiyon aktivatörlerinin fosforilasyonunu engelleyen oral biyoyararlanımı olan küçük moleküllü bir inhibitördür (64, 65).

Biyolojik Orijinal Hastalık Modifiye İlaçlar (boDMARD)

Etanersept: Tümör nekroz faktör alfa (TNF-a), akut faz yanıtını sağlayan proinflamatuvar bir sitokindir. Etanersept TNF-a'ya bağlanarak onu inaktive eden insan IgG1'inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteinidir.

Adalimumab: İnsan TNF-a'sı için spesifik monoklonal antikordur (66).

Golimumab: Golimumab RA tedavisinde 2009 yılında U.S. Food and Drug Administration (FDA) onayı alan TNF-a spesifik IgG1 monoklonal antikorudur (67).

Sertolizumab pegol: İnsan monoklonal antikorunun antijen bağlayan parçasının polietilen glikol ile kovalan olarak birleşmesi sonucu oluşan anti-TNF-a ajanıdır.

Anakinra: IL-1 reseptör antagonistidir. Anakinra IL-1 aktivitesini, IL-1'in IL-1RI reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe ederek gösterir (68).

Tosilizumab: Anti IL-6 reseptör antagonisti olup IL-6 aktivitesini inhibe eder (69).

Abatasept: Abatasept antijen sunucu hücrelerdeki CD80/86 proteinine bağlanarak T hücrelerinin CD28 ile ko-aktivasyonunu inhibe eden bir CTLA-4 IgG1'dir (70).

Rituksimab: Rituksimab hafıza B hücrelerinde bulunan CD20 proteinine karşı kimerik bir insan monoklonal antikorudur.

Biyosimilar Hastalık Modifiye Edici İlaçlar

İnfliksimab: Kimerik bir anti-TNF-a antikorudur (71).

ROMATOİD ARTRİTTE HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Romatoid artritte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi hastanın takibi ve ilaçlara verdiği yanıtın saptanması açısından son derece önemlidir; ancak hastalık aktivitesinin belirlenmesinde tek bir altın standart ölçüm yoktur. American College of Rheumatology (ACR), EULAR ve World Health Organisation /İnternationel League Against Rheumatism (WHO/ILAR) RA ile ilgili klinik çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesinde birlikteliği sağlamak için hastalık aktivitesi ölçümünde çekirdek setler belirlemiştir. Bu çekirdek setlerde; hassas ve şiş eklem sayısı, sabah tutukluğu süresi, vizüel analog skala (VAS) üzerinde hasta ve hekimin hastalık aktivitesini global değerlendirmesi ve eklem ağrısının VAS üzerinden yoğunluğu, sağlık değerlendirme anketi (Health Assessment Questionaire: HAQ) ile fiziksel disabilitenin değerlendirilmesi, ESH ve CRP değerlerini içeren akut faz reaktanları ve eklem hasarını değerlendiren radyolojik incelemeler kullanılmaktadır (72, 73). Bu nedenle hastalık aktivitesinin saptanmasında klinik, laboratuvar ve radyoloji kombinasyonundan yararlanılır.

Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması

Romatoid artritte klinik olarak aktivite değerlendirmesi sıklıkla hassas ve şiş eklem sayısı, sabah tutukluğu süresi, VAS üzerinde hasta ve hekimin hastalık aktivitesinin global

değerlendirmesi ve eklem ağrısının VAS üzerinde yoğunluğu ile yapılır. Klinik olarak eklemlerin durumunu değerlendirmek için çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir. Bunlar arasında 52 periferik eklemin hareketi sırasında ağrı ve hassasiyet yönünden incelendiği Ritchie artiküler indeks, 86 eklemin hastalık aktivitesinin eklem büyüklüğüne göre incelendiği Lansbury skalası, 68 eklemin değerlendirildiği Thompson skalası sayılabilir (74-77). EULAR tarafından RA hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde standart ölçüm olarak kabul edilen skala ise 28 eklemin değerlendirildiği skaladır (78).

Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi

Romatoid artritte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde fonksiyonel durum değerlendirmesi de kullanılabilir. Romatoid artritte fonksiyonel durum değerlendirmesinde en çok kullanılan ve güvenilir olduğu bildirilen yöntem HAQ'dır (79). Sağlık durum değerlendirmesinde Nottingham Health Profile (NHP), Short Form-36 (SF-36), Fonksiyonel Disabilite İndeksi, Mc Master-Toronto arthtritis patients preference disability questionnaire (MACTAR), Arthritis Impact Mesurement Scale (AIMS) gibi ölçütler de kullanılabilir (80). Steinbrocker'in 1949'da önerdiği fonksiyonel sınıflandırma ARA tarafından 1981'de revize edilmiştir (81).

Tablo 5. ARA Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi-1981

Evre 1	Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü yapabilir (Kendine bakım, mesleki, meslek dışı)
Evre 2	Günlük kendine bakım ve mesleki aktiviteleri tamamen yapabilir; ancak meslek dışı aktiviteleri yapamaz
Evre 3	Günlük kendine bakım aktivitelerini yapabilir; ancak meslek ve meslek dışı aktiviteleri yapamaz
Evre 4	Günlük kendine bakım, mesleki ve meslek dışı aktiviteleri gerçekleştiremez.

Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite saptanması

Romatoid artritte hastalık aktivitesinin saptanması açısından laboratuvarda sıklıkla ESH ve CRP gibi akut faz proteinleri kullanılmaktadır. Bu akut faz reaktanlarının ölçümü hastalık aktivitesinin zaman içerisindeki değişimlerinin ve tedaviye yanıtın monitorize edilmesine olanak sağlar. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle hastalık aktivitesi ile parallelik gösterir; ancak CRP romatizmal hastalıkların aktivitesinin değerlendirilmesinde daha güvenilir bir değerdir (49). Bunun yanı sıra akut faz reaktanları arasında diskordans (ESH veya CRP'den

sadece biri yüksek) mevcut ise bu laboratuvar sonuçları yapısal eklem hasarını öngörmede yetersiz kalabilir (82).

Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması

Romatoid artritte hastalık progresyonu ve tedaviye yanıtı değerlendirmede direkt grafi ile yapılan radyolojik evreleme bugüne kadar sık kullanılmıştır. İlk olarak Steinbrocker RA'da radyolojik değişiklikleri evrelendirmiş ve hastalık progresyonunda kullanmıştır (83). Daha sonra Kellgreen, Larsen, Sharp tarafından farklı skorlama sistemleri geliştirilmiştir (84). Direkt grafide gözlenen değişiklikler hastalığın o andaki aktivitesini belirlemez, o zamana kadar olagelmiş hasarı belirler. Bunun yanı sıra doppler USG, dinamik ve statik magnetik rezonans görüntüleme RA patogenezinde önemli yer tutan sinoviyal doku gibi yumuşak doku patolojilerini göstermede daha üstündür. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, bu yöntemlerle elde edilen ölçümler hastalık aktivitesinin, progresyonun ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde kullanılabilir (85, 86). Dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme sinoviyal membrandaki sinyal yoğunluk değişikliklerini gösterir ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde daha duyarlı olması beklenir (87). Klinik muayene ile karşılaştırıldığında inflamasyonu daha iyi saptamasından dolayı manyetik rezonans ve USG hastalık aktivitesinin monitorize edilmesinde yararlı olabilir (88).

Aktivasyon Ölçekleri

Romatoid artritte hem klinik çalışmalarda hem de hasta takibinde kullanılmak üzere geliştirilen çeşitli hastalık aktivite ölçekleri vardır. Hastaların takibinde ACR ön planda birleşik indeklerin kullanımını önermektedir (89). En sık kullanılan hastalık aktivite ölçekleri arasında disease activity score (DAS), disease activity score-28 (DAS-28), clinical disease activity score (CDAI), simplified disease activity score (SDAI) sayılabilir.

Hastalık aktivite skoru (DAS)

Disease Activity Score **(**DAS) 4 ayrı bileşeni olan bir hastalık aktivite indeksidir. Bunlardan biri 53 eklemde eklem hassasiyetinin değerlendirildiği Ritchie eklem indeksidir (Ritchie Articular İndex, RAI). İkinci bileşende 44 eklem şişlik (44-swollen joint count, 44SJC) yönünden değerlendirilir. Üçüncü bileşen 100 mm'lik VAS üzerinde hasta global hastalık aktivite veya genel sağlık (general health, GH) skorlamasıdır. Dördüncü bileşeni ise ESR veya CRP değeridir, DAS skoru 0-10 arasında bir değerdir. Ayrıca DAS değeri <1,6 remisyonu,

≤1,6<DAS<2,4 düşük hastalık aktivasyonunu, ≤2,4<DAS≤3,7 orta hastalık aktivasyonunu, >3,7 ise yüksek hastalık aktivasyonunu göstermektedir.

Kullanılan formül;

0,54x√RAI+0,065x (44SJC)+0,33x In(ESR)+0,0072 x GH (90).

Hastalık aktivite skoru -28 (DAS28)

Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan ve DAS analoğu bir hastalık aktivite indeksidir. Hesaplanmaya dahil edilen eklem sayısının 28 olması ve eklem tutulumunun derecelendirilmemesi ile DAS'dan ayrılır. Hesaplanmaya dahil edilen eklemler; her iki omuz, her iki dirsek, her iki el bileği, her iki elin tüm MKF ve PIF eklemleri ve her iki diz eklemleridir. Hassas ve şiş eklem sayısı, 100 mm'lik görsek analog skala üzerinde hasta global hastalık değerlendirmesi ve akut faz yanıtı (ESH veya CRP) olmak üzere dört farklı bileşeni içeren bir indekstir. DAS28 skorunun <2,6 olması remisyonu, 2,6≤DAS28<3,2 düşük hastalık aktivitesini, 3,2≤DAS28≤5,1 orta hastalık aktivitesini, > 5,1 ise yüksek hastalık aktivitesini göstermektedir. Aynı hastada yapılan iki ölçüm arasında DAS28 değerinde 1,2 üzerinde değişim olması önemli olarak kabul edilmektedir (91).

Kullanılan formül;

DAS28-ESH: 0,56 x√ (hassas28) + 0,28 x √ (şiş28) + 0,70 x In(ESH) + 0,014 x GH

DAS28-CRP: 0,56 x√ (hassas28) + 0,28 x √ (şiş28) + 0,36 x In(CRP+1) + 0,014 x GH + 0,96 (90).

Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Skoru (SDAI)

Detaylı hesaplamalar yapmadan RA'da hastalık aktivitesini ölçmeye olanak sağlayan bir indekstir. SDAI, DAS28'ten farklı olarak 100 mm'lik VAS üzerinde hekim global hastalık değerlendirmesini de içermektedir. Hastalık aktivite skoru hassas ve şiş eklem sayısı (28 eklem), 100 mm'lik VAS üzerinde hasta global ve hekim global hastalık değerlendirmesi ve CRP (mg/dl) değerlerinin başka bir aritmetik hesaplama yapılmadan toplanması sonucu elde edilir. Ayrıca SDAI ile fonksiyonel bozukluğu değerlendiren HAQ ve radyolojik progresyon arasındaki korelasyonun DAS28 ile çok benzer olduğu gösterilmiştir (92). Basitleştirilmiş hastalık aktivite skoru (SDAI) skorunun ≤ 3,3 olması remisyonu, 3,3<SDAI≤11 olması düşük hastalık aktivitesini, 11<SDAI≤ 26 olması orta hastalık aktivitesini, >26 olması ise yüksek hastalık aktivitesini göstermektedir (90). Yapılan çalışmalarda SDAI skorları ile power

dopplerde eklem inflamasyonu varlığı arasında değişken korelasyon olduğu gösterilmiştir (93, 94).

Klinik Hastalık Aktivite Skoru (CDAI)

Hassas ve şiş eklem sayısı (28 eklem), 100 mm'lik VAS üzerinde hekim global ve hasta global hastalık aktivite skorlarının aritmetik olarak toplanması sonucu elde edilen basit bir indektir. Hesap makinası kullanımı veya laboratuvar sonucunu beklemeyi gerektirmemesi diğer indekslere göre avantajları arasında sayılabilir. Klinik çalışmalarda CDAI'nin DAS28 ve SDAI ile iyi derecede korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (95). Hesaplanan CDAI skoru 0-76 arasında değişebilmektedir; CDAI≤ 2,8 remisyonu, 2,8< CDAI≤ 10 düşük hastalık aktivitesini, <10<CDAI≤22 orta hastalık aktivitesini, >22 ise yüksek hastalık aktivitesini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda SDAI ve CDAI hastalık aktivite indekslerine göre remisyonda olan RA hastalarında verilen tedavi türünden bağımsız olarak eklem hasarında ilerleme olmadığı gösterilmiştir (96).

VİTAMİN D

Vitamin D Metabolizması ve Fizyolojisi

D vitamini kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden olan steroid yapıda bir hormondur. Bir ön hormon olan D vitamininin, deride sentezlenen vitamin D3 (kolekalsiferol) ve besinlerle alınan vitamin D2 (ergokalsiferol) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D3 (kolekalsiferol), 7-dehidrokolekalsiferol'den 290-315 nm dalga boyundaki ultraviole ışınlarının etkisiyle deride sentezlenir ve bu endojen üretim D vitamininin ana kaynağını oluşturmaktadır (97). Vitamin D2 ve D3 benzer yolla metabolize edildikleri için ortak bir isimle, D vitamini olarak isimlendirilirler (98). Yetişkinlerde ciltte hafif bir pembelik oluşturacak kadar güneş ışığı banyosunun 24 saat sonra 20.000 IU vitamin D oral alımına eşdeğer olduğu gösterilmiştir (99). Ayrıca yağlı somon balığı, sardalya ve uskumru D vitamini yönünden oldukça zengindir (100).

Vitamin D2 ve D3 ince bağırsaktan safra yardımıyla emilirler. Bu vitaminler biyolojik olarak aktif olmayıp biyoaktivasyon için öncelikle KC'de 25-hidroksilaz basamağından geçmelidirler. Her iki vitamin benzer şekilde KC'de 25-hidroksilasyona uğrayarak 25-OH D2 veya 25-OH D3'e dönüşürler. Vitaminin vücuttaki ana formu oluşan 25-OH D3'tür. Bu formun biyolojik yarılanma ömrü 19 gündür. 25 hidroksilasyon, 25-OH vitamin D, diyetle alınan

vitamin D ve ciltte üretilen vitamin D ile orantılıdır ve zayıf regüle edilir (101). Serum 25-OH Vitamin D düzeyleri vitamin D için markır olarak kullanılmaktadır. Aslında serum 25-OH Vitamin D düzeyleri genellikle 25-OH Vitamin D2 ve 25-OH Vitamin D3 düzeylerinin ikisini de yansıtmaktadır. Farklı laboratuvarlarda normal serum 25-OH Vitamin D düzeyi 20-200 nmol/L (8-80 ng/mL) arasında değişmektedir. 25-OH Vitamin D2 ve 25-OH Vitamin D3, D vitamini bağlayan globülin aracılığıyla böbreğe taşınırlar ve böbreklerde 1-alfa hidroksilasyona uğrayarak en aktif metabolitleri olan 1-25 (OH)2 Vitamin D2 veya 1-25 (OH)2 Vitamin D3'e (kalsitriol) dönüşürler. Kalsitriol vitamin D'nin vücutta fizyolojik görevleri üstlenen aktif formudur. Vitamin D'nin kalsiyum dengesindeki görevlerinin dışında pleotropik, kan basıncı regülasyonu, immunmodülatör etkileri ve insülin sekresyonunun kontrolü gibi görevleri mevcuttur (102). Optimal kan kalsiyum dengesi için 1-alfa hidroksilasyon basamağı sıkı düzenleyici mekanizmaların etkisi altındadır. Diyetle alınan kalsiyum ve fosfatın düşüklüğü 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırır. Hipokalsemiye sekonder yükselen parathormon (PTH) böbreklerden 1-25 (OH)2 Vitamin D3 sentezini indükleyen asıl uyarandır (103). Bunun yanı sıra prolaktin ve östrojen de 1-alfa hidroksilazı uyarır. Aksine yüksek serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri 1-alfa hidroksilaz aktivitesini baskılamaktadır. Ayrıca kalsitriol PTH sekresyonunu inhibe edebildiği gibi böbrekler üzerine doğrudan etki ederek negatif feedback mekanizmasıyla da 1-alfa hidroksilaz aktivitesini baskılayabilir. 24 hidroksilaz enzimi kalsitriole göre daha az aktif olan 24-25 (OH)2 Vitamin D3 sentezini sağlar. Bu metabolit kalsitriol oluşumunu inhibe ederek negatif feedback kontrol mekanizmalarından biri olabilir. Ayrıca çalışmalarda aşırı kemik rezorbsiyonuna neden olmaksızın kemik formasyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (104).

Kalsitriol etkilerini VDR (Vitamin D Reseptörü) üzerinden göstermektedir, VDR tiroid ve steroid hormon reseptörü supergen ailesinin bir üyesidir. Kalsitriol ince barsaklarda VDR ile etkileşmesi intestinal lümenden dolaşıma kalsiyum geçişini sağlayan epitelyal kalsiyum kanallarının, kalsiyum bağlayan proteinlerin ve çeşitli diğer proteinlerin ekspresyonunda artışa neden olur. Bu sistem ayrıca immun sistem ve kanser gibi diğer metabolik yolaklarda da önemli rol oynamaktadır (105). 1-25(OH)2 Vitamin D'nin osteoblastların üzerindeki VDR'ler etkileşmesi sonucu ise RANK (receptor activator of NF- kappa B) ligandının ekpresyonu uyarılır. Böylece prekürsör osteoklastların, osteoklastlara dönüşümü sağlanır ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu ile kalsiyum dengesi korunur. 1-alfa hidroksilaz enzimi renal hücrelerin dışında aktive makrofajlar ve dendritik hücrelerde de üretilir; ancak renal hücrelerin aksine antijen sunan hücrelerde enzim, PTH ve 1-25 (OH)2 Vitamin D ile supresyona yanıtsızdır. Bunun yanı sıra hücrelerde interferon-gamma gibi birkaç faktör tarafından

uyarılabilir ve dendritik hücre olgunlaşmasında olduğu gibi down regüle olabilirler. Kış mevsiminde ultraviyole ışınlarının yetersiz olduğu ülkelerde ve vitamin kaynakları yönünden fakir diyet ile beslenen kişilerde vitamin D eksikliği karakteristiktir. Kemik sağlığı için 25-OH Vitamin D düzeyi 75 nmol/L (30 ng/ml) ile başlar ve en iyi konsantrasyon 90-100 nmol/L'dir (106, 107).

D vitamini ve Kalsiyum metabolizması

D vitaminin kalsiyum metabolizması üzerindeki rolü çok büyüktür. D vitamini ağızdan alınan kalsiyumun intestinal emilimini arttırarak ve renal atılımını azaltarak kan kalsiyum seviyesini yükseltir. Osteoblastik aktiviteyi stimüle eder, kemik matriksin kalsifikasyonunu uyarır. Dolaşımda yeterli miktarda aktif D vitamini ve kalsiyum bulunması halinde negatif feedback mekanizması ile PTH üretimi baskılanır (108).

D Vitamini ve Kas İskelet Sistemi

D vitamini kemik sağlığında, nöromuskuler fonksiyonlarda ve iskelet gelişiminde önemli yer tutar. D vitamini iskelet kas hücrelerinde bulunan VDR'lere etki eder, nükleer resesptörlere ve bir hücre membran reseptörüne bağlanarak birçok fizyolojik aktiviteye yol açar. D vitamini eksikliği ile proksimal kas güçsüzlüğü ve düşme riskinde artış ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada D vitamini düzeyinin 30 nmol/L altında olmasının kas gücünde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (109). D vitamini eksikliği olan yaşlı hastalarda D vitamini takviyesi yapıldıktan sonra kas gücünde iyileşme, düşmelerinde ve fraktür riskinde ise azalma olduğu gösterilmiştir (110-112). Ayrıca D vitamini eksikliği erişkinlerde iskelet mineralizasyon defektine neden olabilir, mineralize olmayan osteoid, periosteal alana daha az yapısal destek sağlar. Bu nedenle bu hastalar fibromiyalji, distimi, dejeneratif eklem hastalığı ve kronik yorgunluk sendromu gibi yanlış tanılar alabilirler (113).

D Vitaminin Kas İskelet Sistemi Dışındaki Etkileri

Önceden aktif vitamin D hedef organlarının yalnızca bağırsak, böbrek ve kemik olduğu düşünülüyordu. Kalsitriol, doku biyolojik etkilerini genomik veya nongenomik yolaklar üzerinden gerçekleştirir. Nükleer VDR'ler genomik yanıtların oluşumuna aracılık ederken, nongenomik yolaklarda voltaja bağımlı kalsiyum kanalları görev alır. Günümüzde VDR'lerin 30'dan fazla dokuda bulunduğu bilinmektedir. Endotel, miyokard, beyin, düz kas, prostat, meme, kolon hücreleri, immun hücreler bunlar arasındadır (114, 115).

D vitamini ve Kardiyovasküler Sistem

25-OH Vitamin D düzeyleri, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve obezite ile ters ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca artmış olan kardiyovasküler riskin, hipertansiyon varlığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (116).

D vitamini ve Kanser

İlk görüşler 1936 yılında Amerika denizcilerinde derinin güneşe fazla maruziyetine bağlı deri kanserlerinin fazla görülmesine karşın, diğer tip kanserlerin daha az görülmesiyle ortaya konulmuştur (117). Yüksek plazma 25-OH Vitamin D düzeyleri ile yaşlı kadın hastalarda, özellikle distal kolon veya rektumda görülen kolorektal kanser riski arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (118).

D vitamini ve Diyabet

İmmunmodülatör olan D vitamini Tip 1 DM gelişiminin önlenmesinde terapötik bir rol oynamaktadır. Yüksek doz vitamin D desteği ile immun regülasyon sağlanmakta ve genetik olarak duyarlı bir bireyde Tip 1 DM progresyonu etkilenebilmektedir. Tip2 diyabette ise D vitamini insülin sekresyonunu ve duyarlılığını etkileyebilir (119).

D vitamini ve Depresyon

Vitamin D eksikliği depresyon ve azalmış kognitif fonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (120). Hipokampüste VDR reseptörlerinin varlığı ve D vitaminin antioksidan etkisi olası biyolojik neden olarak düşünülmüştür (121).

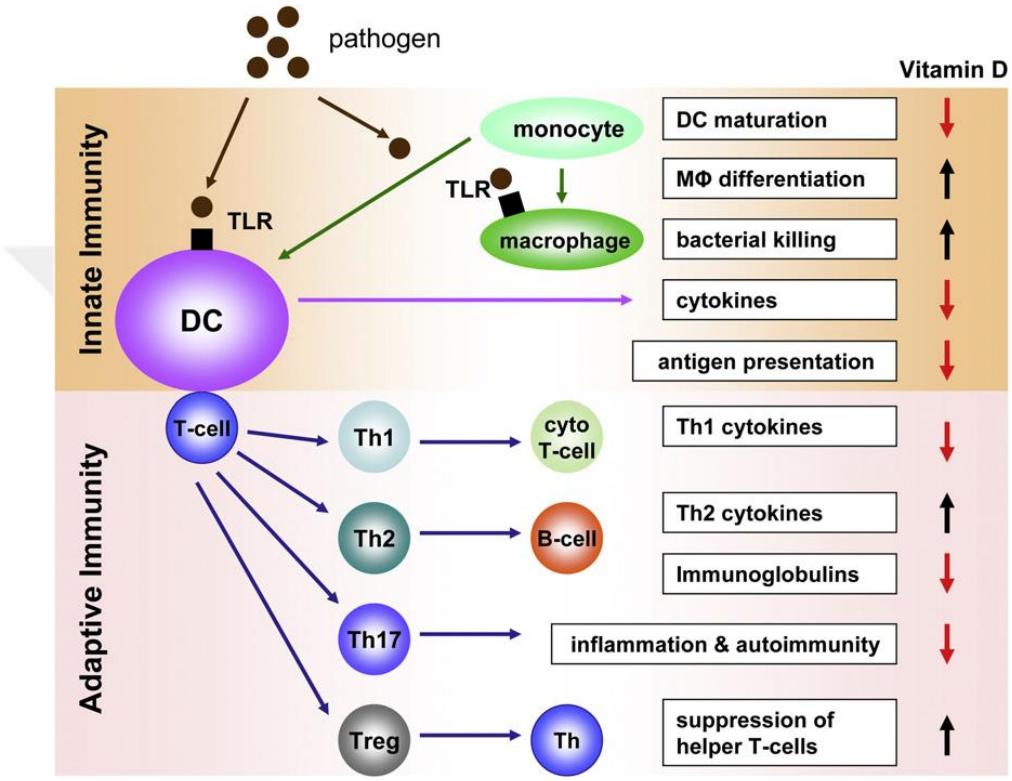
D vitamini ve Kronik Ağrı

Kronik ağrılı hastalardaki bozulmuş nosisepsiyon ve nöromusküler fonksiyon kaynağının D vitamini yetersizliği ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (121). Kronik ağrılı hastalarda 25-OH Vitamin D düzeyleri kontrol grubunda göre daha düşük saptanmamış ve vitamin D tedavisi ile ağrıda düzelme görülmemiştir. Ağrı ile vitamin D düzeyleri arasındaki ters ilişkiyi gösterebilmek için daha girişimsel çalışmalar gereklidir (122).

D Vitamini ve Otoimmünite

Aktive olmuş dendiritik hücrelerde D vitamini sentez edildiğinin gösterilmesi ve immun sistemle ilgili hücrelerde VDR'lerin saptanması, vitamin D'nin immun regülatör sistemin bir

parçası olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca VDR'lerin aktive T, B lenfositler, antijen sunan hücreler ve mononükleer hücrelerde de bulunduğu gösterilmiştir. Kalsitriolün antijen spesifik, kazanılmış immün yanıt üzerine etkisi T lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu ile karakterizedir. İn vitro EBV ile aktive edilen insan periferal B lenfositlerinin VDR sentezlediği gösterilmiştir (123).



Şekil 2: D vitaminin immun sistem üzerine etkileri (124)

D vitamini ve Multiple Skleroz

Birkaç çalışmada MS'li hastalarda düşük D vitamini düzeyleri daha ciddi sakatlık ile ilişkili bulunmuştur. Atak ve remisyonlarla seyreden MS'de atak sırasında düşük D vitamini düzeyleri saptanmıştır (121).

D vitamini ve İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

İnflamatuvar barsak hastalıklarına yatkınlıkla VDR gen polimorfizmi arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bağlantının etnik farklılıklar gösterdiği ortaya konulmuştur. Çinlilerde VDR geninde BSM1 gen polimorfizmi ülseratif kolite yatkınlık oluştururken; Avrupalılarda

TAP1 polimorfizminin crohn hastalığına, İran'da FSK1 polimorfizminin crohn hastalığına yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir (125-127).

D vitamini ve Sistemik Lupus Eritematozis

Asyalılarda sistemik lupus eritematozis (SLE) ve lupus nefriti ile VDR gen Bsml polimorfizmi arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (128). Teorik olarak aktif D vitamini metabolitleri ile immünolojik yolakları modüle ederek SLE gelişimine ve progresyonuna müdahale edilebilir; ancak bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (129).

D vitamini ve Romatoid Artrit

Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi ile orantılı olarak D vitamini eksikliği sık görülür. Bu durum RA ile ilişkili osteoporozda önemli rol oynayabilir (130). 29.368 kadının yer aldığı 'lowa Women's Health Study' çalışmasında vitamin D alımı RA gelişim riskiyle ters orantılı olarak bulunmuştur (131). Bir başka çalışmada RA'da 25-OH vitamin D düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında ters orantılı ilişki olduğu ve bu ilişkinin sirkannual ritm gösterdiği bulunmuştur. Güney Avrupa'da yaşayan RA hastalarında yaz mevsiminde 25-OH vitamin D düzeyleri ile RA'nın klinik durumu (DAS28) arasında orta derecede anlamlı negatif korelasyon gözlenirken, Estonyalı RA hastalarında bu negatif ilişki kış mevsiminde daha belirgin olarak saptanmıştır (132). RA'lı hastalarda hastalık aktivitesine ek olarak 25-OH vitamin D düzeyleri ile HAQ skorları arasında da ters ilişki olduğu saptanmıştır (133). Son çalışmalar ultraviole radyasyona maruziyetin, bazı otoimmun hastalıklarda ultraviole radyasyona bağımlı vitamin D sentezi gibi çeşitli yolaklar üzerinden otoimmün aktiviteyi düzenlediğini göstermiştir (134). Romatoid artritte fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kalsitriolün kollajen bağımlı artrite bağlı erken artrit semptomlarının şiddetli artrite ilerlemesini önlediği gösterilmiştir. Bu veriler ışığında kalsitriol ve/veya analogları bu hastalık için değerli bir tedavi yaklaşımı olabilir (135).

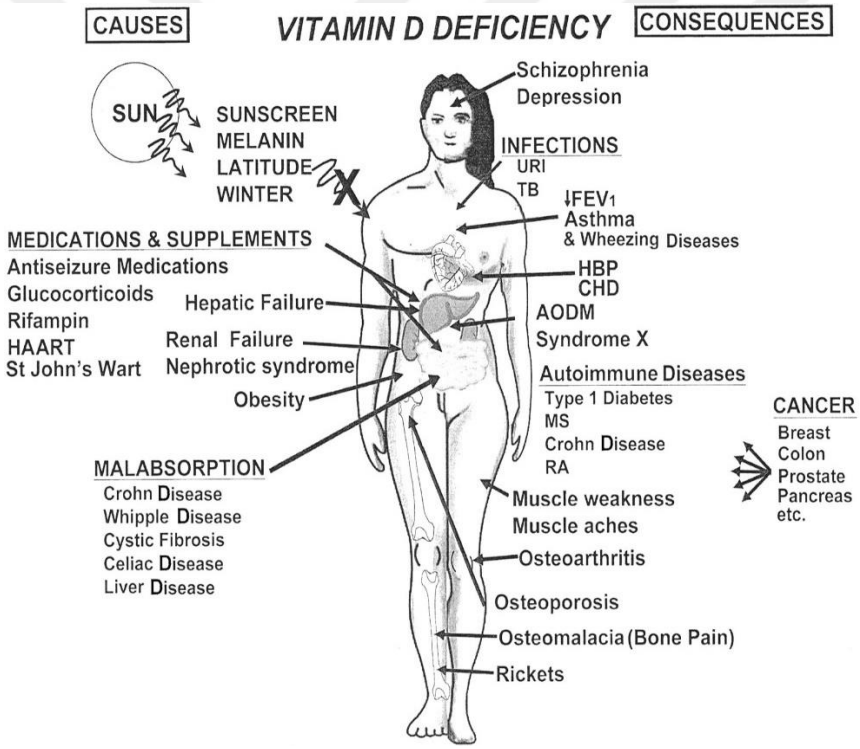
D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

D vitaminin vücuttaki birçok sistem üzerine etkileri göz önüne alındığında sağlık üzerine yararlı etkilerini en üst düzeye çıkarmak için dolaşımda bulunması gereken 25-OH vitamin D düzeyi >75 nmol/L (>30 ng/mL) olarak belirlenmiştir (113).

Tablo 6. D vitamini düzeyleri ve yorumu (113)

D vitamini düzeyi		Yorum
ng/mL	**nmol/L**	
>30	>75	Yeterlilik
20-30	50-75	Yetersizlik
<20	<50	Eksiklik

Vitamin D eksikliği özellikle bakım evlerinde yaşayan yaşlılarda % 70-100 oranında sık görülür, 25-OH Vitamin D3 seviyeleri normal sınırların yarısı kadar düşüktür. Rusya'nın kuzeybatı bölgesinde adölasan ve erişkin popülasyonda vitamin D eksikliği ve yetersizliğinin prevelansı yüksek olarak bulunmuştur, bu durumun kadın cinsiyet, obezite, balık ürünlerinden fakir diyet ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (136).



Şekil 3. Vitamin D eksikliğinin sebepleri ve sonuçları (113)

D Vitamini Eksikliğinin Profilaksisi

Doğal gıda ürünlerinde günlük gereksinimi karşılayacak ölçüde D vitamini bulunmaması ve D vitaminin endojen üretiminin yetersiz olması nedeniyle vitamin takviyesi olarak dışarıdan alınması gerekmektedir. 19-70 yaş arası kişilerde kemikleri korumak için günlük minimum D vitamini alımı için IOF (İnternational Osteoporosis Foundation) 600 IU,

71 yaş ve üzerinde ise 800 IU önermektedir (137). Yaşlılarda ve vitamin D eksikliği açısından riskli diğer kişilerde daha yüksek günlük D vitamini alımı gerekli olabilir (138).

Tablo 7. Vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları (137)

Yaş grupları/özel durum	Günlük önerilen alım miktarı IU (µg)	Alınması gereken üst sınır IU (µg)
19-30 yaş	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş	600 (15)	4000 (100)
>70 yaş Gebelik	800 (20)	4000 (100)

D Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

D vitamini eksikliğinin tedavisinde hedef, serum 25-OH Vitamin D düzeyini 30-50 ng/ml düzeyinde tutmaktır. Tedavide hem vitamin D2 hem de D3 tipleri kullanılabilir; ancak tedaviyi standartize etmek ve etkinlik açısından D3 kullanımı tercih edilmelidir (139). 25-OH Vitamin D düzeyi < 20 ng/ml olan erişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Vitamin D eksikliği olanlara (<10-20 ng/ml) 50.000 IU/hafta , 6-8 hafta süreyle D vitamini tedavisi verilmeli ve serum 25-OH Vitamin D düzeyi için hedef 30 ng/ml ve üzerine çıkarmak olmalıdır.

D Vitamini Toksisitesi

25-OH Vitamin D düzeyi >150 ng/ml durumlarda D vitamini toksisitesi söz konusu olur (113). Vitamin D toksisitesinin semptomlarının çoğundan hiperkalsemi sorumludur. D vitamini toksisitesinin en erken belirtileri iştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık gibi gastrointestinal sisteme ait yakınmalardır. İlerleyen günler ve haftalar içinde ise kas, kemik ve eklem ağrısı, bradiaritmiler, EKG bozuklukları gelişebilir (140).

İNFLAMASYON VE MEVSİMSEL AĞRI İLİŞKİSİ

Romatoid artritin çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Hava veya mevsimsel değişimlerin romatizmal hastalıkları etkilediği, özellikle RA semptomlarında ve hastanın eklemle ilişkili yakınmalarında değişikliklere sebep olduğu düşüncesi yaygındır. Bu nedenle hastaları değerlendirirken bu dalgalanmanın göz önünde bulundurulması önemlidir (3). Hava

koşullarının RA'nın kötüleşmesindeki kısa dönem etkilerinin ve olası mevsimsel dalgalanmanın araştırıldığı bir çalışmada orta yaşlı hastalarda hava koşullarının romatizmal ağrıyı etkilediği desteklenmiştir (141). Romatoid faktör pozitif 79 RA hastası alınarak hava koşullarındaki değişimlerin RA'daki inflamasyona nasıl etki ettiğinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, sadece trombosit sayısı ve şiş eklem sayısı ile atmosfer basıncı ve sıcaklık arasında zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Ayrıca sıcaklık değişimleri ile ESH değişimleri arasında zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada bakılan hava değişkenlerini sıcaklık, atmosfer basıncı, nem ve rüzgar hızı oluşturmaktadır (142). Romatoid artritteki mevsimsel dalgalanmanın incelendiği bir çalışmada, mevsimlerin ve mikroiklimlerin RA'nın bazı semptomlarını etkileyebileceği; ancak inflamasyon göstergeleri olan ESH ve CRP düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (143). Endojen kortikosteroidlerin nokturnal sekresyonlardaki veya metabolizmasındaki sirkadiyen değişiklikler, RA'daki inflamatuvar yanıtın zaman bağımlı değişiminden ve hastalığın sabahın erken saatlerindeki klinik semptomlarından sorumludur. Melatonin pineal bezden salgılanan diğer bir sirkadiyen nokturnal hormondur, zaman bağımlı RA inflamasyon yanıtında kortikosteroidlerin etkilerine karşıt etkilere sahiptir (144). Gece saatlerinde pik yapan melatoninin sirkadiyen sekresyonu, RA'nın semptomlarında hastalığa özgü günlük ritmisite ile sıkı korelasyon gösterebilir (145). Güneş ışığının RA'nın mevsimsel ve sirkadiyen semptomlarının başlaması veya nüks etmesi üzerine etkisi olabileceği düşünülmektedir. Sabahın erken saatlerindeki ışık koşullarının sabahki kortizol piki üzerinde güçlü etkisi bulunmaktadır. Işığın direkt inhibitör etkisi pineal bezden melatonin üretiminin başlangıç veya sonlanma fazında görülebilir (146, 147). Romatoid artrit hastalarında proinflamatuvar etkili melatonin ile inflamatuvar etkili kortizol arasında gece boyunca bir dengesizlik belirgin olup bu dengesizlik RA'nın sabah tutukluğu ve ağrı gibi sirkadiyen semptomlarında ve başlangıç patogenezinde önemli rol oynayabilir (148). Romatoid artritte hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma görülebilir. Bir çalışmada RA'da mevsimsel dalgalanmanın varlığı hem subjektif hem de objektif değişkenler ile ortaya konulmuştur. Ayrıca hastalık aktivitesi ilkbaharda daha yüksek, sonbaharda ise daha düşük saptanmıştır. Bu nedenle RA'da hastalık aktivitesinin takibinde mevsimsel değişikliklerin göz önünde bulundurulması gereklidir (3). Artrit semptomlarının başlangıcı kış veya ilkbahar mevsiminde olan RA hastalarında 6 ve 12.aylardaki radyografik hastalık progresyonunun daha fazla olduğu görülmüştür. Kış ve ilkbahar mevsimlerinde düşük D vitamini seviyelerinin görülmesi, RA hastalığının başlangıç riskinde artışa ve hastalık aktivitesinde şiddetlenmeye yol açabilir (149).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ARAŞTIRMA TÜRÜ, YASAL PROSEDÜR, ORTAM VE SÜREÇ

Bu çalışma prospektif bir çalışmadır ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ile İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı Polikliniklerin'de takipli 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre tanı almış/doğrulanmış RA hasta grubunda yapıldı. Hastalar 2016 yılının mart, nisan, mayıs aylarında birinci vizit; 2016 yılının haziran, temmuz, ağustos aylarında ikinci vizit; 2016 yılının eylül, ekim, kasım aylarında üçüncü vizit; 2016 yılının aralık ayı ile 2017 yılının ocak, şubat aylarında dördüncü vizit olmak üzere dört kez değerlendirildi.

Çalışma öncesinde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜTF-BAEK) 03/16 no'lu etik kurul onayı alındı (Ek 1). Araştırmaya alınan hastalara araştırmanın amacı hakkında sözlü ve yazılı bilgilendirme yapıldı ve etik kurul şartlarına uygun olarak hazırlanan 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutulup, hastaların yazılı onayları alındı (Ek 2).

KATILIMCI SEÇİMİ

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 2010 ACR/EULAR kriterlerine göre romatoid artrit tanısı alan/doğrulanan kadın hastalar
2. Hastalık süresi 5 yıl ve üzerinde olanlar

Çalışmaya Dahil Edilmeme kriterleri

1- Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar
2- Başta fibromiyalji olmak üzere başka bir romatolojik hastalık öyküsü olanlar
3- Yeni geçirilmiş cerrahi operasyonu olanlar
4- Mental retardasyonu olanlar
5- Ciddi komorbitidesi olanlar
6- 18 yaşından küçük olanlar
7- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemeyenler
8- Ciddi emosyonel bozukluğu olanlar

Prosedür

Çalışmaya 2016 yılının ilkbahar mevsiminde 118 RA tanılı kadın hasta ile başlanıldı. Mevsimler ilkbahar (mart, nisan, mayıs); yaz (haziran, temmuz, ağustos); sonbahar (eylül, ekim, kasım); kış (aralık, ocak, şubat) olarak belirlendi. Her mevsimde en az bir kez olmak üzere bir yıllık bir görüşme planı yapıldı. Çalışma bir hastanın ölmesi, diğer katılımcıların ise her mevsim belirlenen tarihlerde planlı görüşmelere katılamaması veya tedavi rejiminde değişiklikler olması nedeni ile 85 hasta ile tamamlandı. Her mevsim hastalık aktivasyonunu belirlemek için DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI olmak üzere dört farklı hastalık aktivite ölçeği kullanıldı. Hastaların fonksiyonel durumunu belirlemek için HAQ, yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36, ruhsal durumunun değerlendirilmesi için Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) kullanıldı ve her mevsimde hastalara dolduruldu.

Hastaların her mevsimde birer kez C6000-core model (Roche, Japonya Hitachi,2005) cihaz üzerinde total 25-hidroksivitamin D kiti kullanılarak kemoimmunoassay metodu ile serum vitamin D (25-OH Vitamin D) düzeylerine bakıldı. Serum D vitamini (25-OH Vitamin D) düzeylerini tespit etmek için hastalardan alınan kan örnekleri -80 °C'de uygun saklama koşullarında bekletilerek her mevsimin sonunda çalıştırıldı. Ölçüm aralığı 3.00-70.00 ng/mL veya 7.50-175 nmol/L olarak tanımlandığından saptama sınırının altındaki değerler <3.00 ng/mL (<7.50 nmol/L), ölçüm aralığının üstündeki değerler >70 ng/mL (>175 nmol/L) olarak saptandı. Çalışmamızda 25-OH Vitamin D düzeyi <20 ng/mL vitamin D eksikliği, 20-30 ng/mL vitamin D yetersizliği, >30 ng/mL yeterli serum D vitamini olarak tanımlanmıştır.

DEĞERLENDİRME

Anamnez

Hasta değerlendirme formuna (Ek 3), hastaların yaş, medeni durum, eğitim durumu, mesleği, gelir durumu, şikayetlerinin süresi, hastalık tanı süresi, tanı konulan merkez, tanı koyan hekimin branşı, şikayetlerinin başladığı eklemleri, ilk eklem şikayetinin başlangıç yaşı, sigara, alkol kullanımı, egzersiz alışkanlığı, geçirilmiş eklem operasyonu öyküsü, menopoz durumu, geçirilmiş kemik kırık öyküsü, eşlik eden diğer sistemik hastalıkları, RA için kullandığı ilaçları, takip yeri ve süresi, aile öyküsü, eklem dışı yakınmaları, boy, kilo, ekstraartikuler bulguların varlığı ile ilgili bilgileri ayrıntılı olarak kaydedildi.

Kas İskelet Sistemi Muayenesi

Hastaların kas iskelet sistemi muayenesi ile hassas eklem, şiş eklem ve kısıtlı eklem sayısı, deformite durumu belirlendi.

Ağrı

Hastaların hem gece hem de total ağrı şiddeti VAS kullanılarak değerlendirildi. Hastalar ağrı şiddetlerini 0'ın ağrısız durumu 10'un ise çok şiddetli ağrıyı gösterdiği 10 cm'lik skala üzerinde işaretleyerek değerlendirdi. Ayrıca hastaların yaygın kas ağrısı şiddeti sorgulaması için de VAS kullanıldı.

Halsizlik şiddeti

Halsizlik şiddetinin ölçümü için VAS kullanıldı. Hastalar halsizlik şiddetlerini, 0' ın halsizlik yok, 10' un ise çok şiddetli halsizliği gösterdiği 10 cm'lik skala üzerinde işaretleyerek değerlendirdi.

Sabah Tutukluğunun Şiddeti ve Süresi

Sabah tutukluğu şiddeti için VAS (0-10 cm) kullanıldı. Sabah tutukluğunun süresi için gruplama 0-30 dk, 30-60 dk, 60-90 dk, 90-120 dk, 2 saat ve üstü olarak yapıldı.

Hastaların Kendini Genel Değerlendirmesi ve Doktorun Hastayı Genel Değerlendirmesi

Hastaların kendini genel değerlendirmesi ve doktorun hastayı genel değerlendirmesi de VAS (0-10 cm) skalası kullanılarak yapıldı.

Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların hastalık aktivitesi her mevsimde birer kez olmak üzere 4 farklı hastalık aktivite indeksi (DAS-28-ESR, DAS28-CRP, CDAI, SDAI) kullanılarak değerlendirildi.

Hastalık Aktivite Skoru- 28 (DAS-28)

Romatoid artritte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Eritrosit sedimentasyon hızı veya CRP, 28 eklemde şiş ve hassas eklem sayısı ve hastanın global durumu (VAS) verilerinin kullanıldığı Nijmegen formülü ile hesaplanır. DAS28'in gerek gündelik pratikte gerekse klinik çalışmalarda geçerli ve güvenilir bir ölçek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (90).

Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)

Hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hekim global hastalık aktivitesinin VAS değeri, hastanın global hastalık aktivitesinin VAS değeri, CRP değerlendirmesini içeren 5 değişkenin toplamı ile elde edilir. Hastalık aktivitesindeki değişiklikleri saptamada güvenilirliğinin iyi olduğu tespit edilmiştir (100).

Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI)

Klinil hastalık aktivite indeksi, akut faz reaktanları olmaksızın sadece hastalık aktivite indeksini içeren daha yeni bir hastalık aktivite değerlendirme yöntemi olup hesaplanmasında ek araçlar gerektirmez. Bütünüyle basit bir toplam skordur ve RA'da hastalık aktivitesini değerlendirmede DAS28 ile iyi bir korelasyon göstermektedir (1). Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) kullanımın yaygınlaşması ile beraber araştırmacılar takip ettikleri hasta kohortlarında CRP değeri olmadan elde edilen SDAI skorlarını analiz etmişler ve bunun orijinal SDAI skorları ile kuvvetli uyum gösterdiğini görmüşlerdir. Sonuç olarak CRP değerini içermeyen SDAI güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılarak buna da CDAI adı verilmiştir (90).

Fonksiyonel Değerlendirme

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ): Hastaların fonksiyonel değerlendirmesi için her mevsimde HAQ kullanıldı (Ek 4). Sağlık değerlendirme anketi, bireyin fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılığın değerlendirilmesine olanak tanıyarak, hastalık sürecinin yol açtığı yapısal hasarın değerlendirilmesini sağlayan bir ölçektir. Günlük yaşam aktivitelerini 8 ayrı kategoride (giyinme, tuvalet, hijyen, kalkma, erişme, yeme, kavrama, yürüme ve sık yapılan günlük aktiviteler) değerlendiren ve toplam 20 sorudan oluşan bir ankettir. Katılımcıdan sorular ile ilgili aktiviteyi yapabilme durumlarına göre derecelendirmeli yanıt vermesi istenmektedir (0:hic zorlanmadan, 1: biraz zorlanarak, 2: cok zorlanarak, 3: yapamıyorum) (150).

Kısa Form-36 (SF-36): Hastaların yaşam kalitesi her mevsimde SF-36 ile değerlendirildi (Ek 5). Bu ölçek jenerik ölçümler içerisinde en yaygın kullanılanıdır. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir. Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Fiziksel fonksiyon, fizyolojik rol güçlüğü, ağrı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık olmak üzere sekiz alt skalada toplam 36 soru içerir. Fiziksel komponent ve mental komponent olmak üzere iki özet skalası vardır. Fiziksel komponent özet skalası; fiziksel fonksiyon, fizyolojik rol güçlüğü, ağrı ve genel sağlık bileşenlerinden, mental komponent özet skalası ise; vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve mental sağlık bileşenlerinden oluşur. Bu ölçek kendini değerlendirme ölçeğidir. Kısa sürede doldurulabilmesi, sağlık durumunun olumsuz olduğu kadar olumlu yönlerini de değerlendirebilmesi ve özürlülükteki küçük değişimleri saptamada var olan diğer ölçeklerden daha duyarlı olması SF-36'nın avantajları arasında sayılmaktadır. Ölçek yalnızca tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir ve puanlar 0-100 arasında değişmektedir. 100 puan iyi sağlık durumunu gösterirken, 0 puan kötü sağlık durumunu göstermektedir (151).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Hastaların duygu durumu her mevsimde BDÖ ile değerlendirildi (Ek 6). Bu ölçek, depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Ölçeğin Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği bildirilmiştir (152).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama ± standart sapma, medyan (minimum-maksimum) ve sayı (%) olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Mevsimler arasında niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Repeated Measures ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Freidman testi kullanıldı, anlamlı farklılık bulunduğunda farkın hangi mevsimler arası olduğunu belirlemede Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde verilerin dağılım özellikleri de dikkate alınarak Pearson ya da Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Gruplar arası niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis testi kullanıldı, anlamlı farklılık bulunduğunda farkın hangi mevsimler arası olduğunu belirlemede Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya TÜTF FTR Romatoloji ve TÜTF İç Hastalıkları Romatoloji kliniğinde takipli, tanı süresi 5 yıl ve üzerinde olan 118 RA tanılı kadın hasta ile başlandı. Katılımcılardan birinin hayatını kaybetmesi, 32 hastanın ise düzenli kontrole gelmemesi ve tedavi ritminde değişiklikler olması nedeni ile çalışma 85 hasta ile tamamlandı. Değerlendirmeye alınan 85 hastanın yaş ortalaması 58,29±9.67, VKİ ortalaması 30,10±5,54, tanı süresi ortalaması 14,05±8,08, menopoz süresi ortalaması 13,21±10,01 idi (Tablo 6).

Tablo 8. Hastaların demografik bilgilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri

Değişken	**Ortalama ± SS** **Median (Min-Maks)**
Yaş	58,29±9,67 59 (29-80)
Kilo	74,60±14,44 74 (45-135)
Boy	157,41±5,59 158 (140-172)
VKİ	30,10±5,54 29,55 (19,60-46,70)
Tanı süresi (yıl)	14,05±8,08 13 (5-43)
Menopoz süresi (yıl)	13,21±10,01 12 (0-37)

SS: Standart Sapma**, Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum, **VKİ:** Vücut Kitle İndeksi.

Hastaların medeni hali, eğitim durumu, mesleği, gelir durumu, sigara kullanımı, alkol kullanımı, egzersiz alışkanlığına ilişkin bilgiler Tablo 7'de gösterilmiştir. Hastaların 39'unda (%45,9) kapalı giyim tarzı mevcuttu. Hastaların 71'i (%83,6) menopozda iken, 14'ü (%16,5)

menopoza henüz girmemişti. Menopozda olan hastalardan 35'i (%41,2) RA tanısından önce, 36'sı (% 42,4) ise RA tanısından sonra menopoza girmişti.

Tablo 9. Hastaların genel özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri

	n=85	Yüzde (%)
Medeni hali		
Bekar	1	1,2
Dul	8	9,4
Evli	76	89,4
Eğitim		
Okur yazar değil	20	23,5
İlköğretim	52	61,2
Lise	8	9,4
Üniversite	4	4,7
Yüksek lisans	1	1,2
Meslek		
Ev hanımı	56	65,9
Emekli	23	27,1
Çalışan	6	7,1
Gelir durumu		
0-500 TL	1	1,2
500 TL-1000 TL	27	31,8
1000 TL-2000 TL	44	51,8
2000 TL üzeri	13	15,3
Sigara		
Hiç içmemiş	71	83,5
İçmiş bırakmış	8	9,4
Halen içiyor	6	7,1
Alkol		
Hiç içmemiş	81	95,3
İçmiş bırakmış	2	2,4
Halen içiyor	2	2,4
Egzersiz alışkanlığı		
Var	17	20,0
Yok	61	71,8
Düzensiz	7	8,2
Kapalı giyim tarzı		
Var	39	45,9
Yok	46	54,1
Menopoz		
Var	71	83,6
Hastalık öncesi	35	41,2
Hastalık sonrası	36	42,4
Yok	14	16,5

n: Olgu sayısı.

Hastaların ilk eklem şikayetinin başlangıç yaşı, şikayetin başladığı eklem tipi, eklem operasyonu varlığı, deformite varlığı, geçirilmiş kırık öyküsü, ekstraartiküler tutulum varlığı,

ailede romatizmal hastalık öyküsü ve başka sistemik hastalık öyküsüne ilişkin bilgileri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların hastalık ile ilgili bazı özelliklerinin tanımlayıcı istatistikleri

	n=85	Yüzde (%)
İlk eklem şikayetinin başlangıç yaşı		
0-10 yaş	4	4,7
10-20 yaş	5	5,9
20-30 yaş	15	17,6
30-40 yaş	19	22,4
40-50 yaş	20	23,5
50 yaş üstü	22	25,9
Şikayetin başladığı eklemler		
KE	36	42,4
BE	22	25,9
KE+BE	27	31,8
Eklem operasyonu		
Var	25	29,4
Yok	60	70,6
Deformite		
Var	66	77,6
Yok	19	22,4
Kemik kırığı		
Var	12	14,1
Yok	73	85,9
Ekstraartiküler tutulum		
Var	27	31,8
Yok	58	68,2
Ailede romatizmal hastalık öyküsü		
Var	21	24,7
Yok	64	75,3
Başka hastalık öyküsü		
Yok	27	31,8
HT		
DM	26	30,6
KVH	1	1,2
Hipotiroidi	1	1,2
Diğer	3	3,5
HT+DM	9	10,6
HT+KVH	8	9,4
HT+hipotroidi	3	3,5
DM+hipotroidi	3	3,5
DM+HT+KVH	1	1,2
	3	3,5

n: Olgu sayısı**, HT**: Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes Mellitus, **KVH:** Kardiyovasküler hastalık, **KE**: Küçük eklem, **BE**: Büyük eklem.

Hastaların başlangıç ve çalışma boyunca devam eden tedavi rejimi verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların mevcut tedavi rejimi ile ilgili tanımlayıcı istatistikleri

	n=85	Yüzde (%)
Sentetik DMARD	61	% 71,76
Monoterapi	34	% 40
Kombine	27	% 31,76
Anti-TNF-a+MTX	13	% 15,29
Sitokin İnhibitörü+MTX	1	%1,17
Diğer hedefe yönelik tedaviler+MTX	10	%11,76

n: Olgu sayısı, **DMARD:** Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, **MTX:** Metotreksat, **Anti-TNF-a**: Anti-tümör nekroz faktör-alfa.

Hastalık aktivitesi DAS28-ESR ortalamalarına göre değerlendirildiğinde mevsimsel değişim gösterdiği saptandı. Sonbahar-ilkbahar, sonbahar-yaz alt grupları değerlendirildiğinde sonbahar mevsiminde hastalık aktivasyonu ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Kış-yaz alt grubunda kış mevsiminde hastalık aktivasyonu ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Sonbahar-kış alt grubunda sonbahar mevsiminde hastalık aktivasyonu ortalaması daha yüksek olarak saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İlkbahar-yaz alt grubunda ise yaz döneminde hastalık aktivasyonu ortalaması daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastalık aktivitesi DAS28-CRP ortalamalarına göre değerlendirildiğinde mevsimsel değişim gösterdiği saptandı. Sonbahar-ilkbahar, sonbahar-yaz alt grupları değerlendirildiğinde sonbahar mevsiminde hastalık aktivasyonu ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Kış-yaz alt grubunda kış mevsiminde hastalık aktivasyonu ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,05$). Sonbahar-kış alt grubunda kış mevsiminde hastalık aktivasyonu ortalaması daha yüksek olarak saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). İlkbahar-yaz alt grubunda ise ilkbahar döneminde hastalık aktivasyonu ortalaması daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Hastalık aktivitesi SDAI ve CDAI ortalamalarına göre değerlendirildiğinde; sonbahar mevsiminde hastalık aktivitesi daha yüksek olmakla beraber bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skor ortalamalarının mevsimlere göre değişim analizi

	İlkbahar (n=85) Ort± SS	**Yaz (n=85) Ort± SS**	**Sonbahar (n=85) Ort± SS**	**Kış (n=85) Ort± SS**	**p***	**p****
DAS28-ESR Med (Min-Maks)	2,73±0,81 2,65 (0,77-4,76)	2,74±0,82 2,66 (1,13-5,67)	3,21±1,11 2,98 (0,91-6,19)	3,15±1,14 2,89 (0,47-6,67)	**<0,001**	**s-i=<0,001 k-i=0,003 s-y=<0,001 k-y=0,002**
DAS28-CRP Med (Min-Maks)	2,20±0,70 2,02 (1,19-3,74)	2,08±0,74 2,17 (1,46-5,16)	2,48±0,96 2,17 (1,46-5,16)	2,50±1,04 2,21 (1,16-5,80)	**0,002**	**s-i=0,036 k-i=0,06 s-y=0,002 k-y=0,003**
SDAI Med (Min-Maks)	7,31±6,96 5,63 (0,31-41,25)	7,44±7,70 5,63 (0,31-41,25)	8,13±7,48 6,72 (0,31-28,3)	7,74±7,81 6,37 (0,12-39,24)	**1,00**	**—**
CDAI Med (Min-Maks)	6,55±6,77 4 (0-22)	6,53±7,22 5 (0-36)	7,28±7,19 6 (0-26)	6,92±7,52 6 (0-39)	**1,00**	**—**

n: Olgu sayısı, **Ort:** Ortalama, **SS**: Standart sapma**, Med:** Median**, Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum**, i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi, * Repeated Measures ANOVA testi **** Bonferroni çoklu karşılaştırma testi.

Hastaların mevsimsel DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI hastalık aktivite ölçeklerine göre aktivasyon durumları Tablo 13'de gösterilmiştir. Hastalık aktivite ölçeklerinin aktivasyon gruplarının sayı ve yüzdeleri arasında bütün mevsimlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). DAS28-CRP'ye göre remisyonda olan hastaların yüzdesi bütün mevsimlerde diğer ölçeklere göre daha yüksekti ve ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde DAS28-CRP ile DAS28-ESR, SDAI ve CDAI arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$), fakat kış mevsiminde SDAI ve CDAI ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,05$) DAS28-ESR ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Tablo 13. RA'lı hastaların mevsimsel aktivasyon yüzdelerinin DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI ölçeklerine göre karşılaştırma analizi

Aktivasyon durumu	Remisyon n (%)	Düşük aktivasyon n (%)	Orta aktivasyon n (%)	Şiddetli aktivasyon n (%)	p*
İlkbahar					**0,000 1-2=0,002 2-3=0,001 2-4=0,001**
DAS28-ESR	39 (%45,9)	21 (%24,7)	25 (%29,4)	----	
DAS28-CRP	60 (%70,6)	16 (%18,8)	9 (%10,6)	----	
SDAI	37 (%43,5)	23 (%27,1)	25 (%29,4)	----	
CDAI					
Yaz					**0,000 1-2=0,000 2-3=0,000 2-4=0,000**
DAS28-ESR	41 (%48,2)	23 (%27,1)	18 (%21,2)	3 (%3,5)	
DAS28-CRP	67 (%78,8)	15 (%17,6)	3 (%3,5)	----	
SDAI	30 (%35,3)	34 (%40,0)	18 (%21,2)	3 (%3,5)	
CDAI	31 (%36,5)	31 (%36,5)	21 (%24,7)	2 (%2,4)	
Sonbahar					**0,000 1-2=0,000 2-3=0,015 2-4=0,020**
DAS28-ESR	29 (%34,1)	20 (%23)	31 (%36,5)	5 (%5,9)	
DAS28-CRP	54 (63,5)	11 (%12,9)	19 (%22,4)	1 (%1,2)	
SDAI	31 (%36,5)	29 (%34,1)	24 (%28,2)	1 (%1,2)	
CDAI	31 (%36,5)	31 (%36,5)	21 (%24,7)	2 (%2,4)	
Kış					**0,000 1-2=0,000**
DAS28-ESR	30 (%35,3)	18 (%21,2)	32 (%37,6)	5 (%5,9)	
DAS28-CRP	52 (%61,2)	12 (%14,1)	19 (%22,4)	2 (%2,4)	
SDAI	34 (%40,0)	30 (%35,3)	19 (%22,4)	2 (%2,4)	
CDAI	32 (37,6)	34 (%40,0)	16 (%18,8)	3 (%3,5)	

n: Olgu sayısı, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi, **1**=DAS28-ESR, **2**=DAS28-CRP, **3**=SDAI, **4**=CDAI, *Friedman testi.

İlkbahar mevsiminde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI olmak üzere dört farklı hastalık aktivitesi indeksinin skor ortalamalarının birbirleriyle pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korele olduğu bulundu ($p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14. RA'da ilkbahar mevsiminde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skorlarının korelasyonu

		DAS28-ESR	DAS28-CRP	SDAI	CDAI
DAS28-ESR	**r**	1	0,819	0,729	0,718
	p		**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
DAS28-CRP	**r**	0,819	1	0,833	0,811
	p	**<0,001**		**<0,001**	**<0,001**
SDAI	**r**	0,729	0,833	1	0,996
	p	**<0,001**	**<0,001**		**<0,001**
CDAI	**r**	0,718	0,811	0,996	1
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	

r: Korelasyon katsayısı, pearson korelasyon testi, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi.

Yaz mevsiminde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI olmak üzere dört farklı hastalık aktivitesi indeksinin skor ortalamalarının birbirleriyle pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korele olduğu bulundu ($p<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15. RA'da yaz mevsiminde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skorlarının korelasyonu

		DAS28-ESR	DAS28-CRP	SDAI	CDAI
DAS28-ESR	**r**	1	0,875	0,768	0,746
	p		**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
DAS28-CRP	**r**	0,875	1	0,875	0,833
	p	**<0,001**		**<0,001**	**<0,001**
SDAI	**r**	0,768	0,875	1	0,981
	p	**<0,001**	**<0,001**		**<0,001**
CDAI	**r**	0,746	0,833	0,981	1
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	

r: Korelasyon katsayısı, pearson korelasyon testi, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi.

Sonbahar mevsiminde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI olmak üzere dört farklı hastalık aktivitesi indeksinin skor ortalamalarının birbirleriyle pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korele olduğu bulundu (p<0,001) (Tablo 16).

Tablo 16. RA'da sonbahar mevsiminde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skorlarının korelasyonu

		DAS28-ESR	**DAS28-CRP**	**SDAI**	**CDAI**
DAS28-ESR	**r**	1	0,924	0,921	0,910
	p		**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
DAS28-CRP	**r**	0,924	1	0,946	0,935
	p	**<0,001**		**<0,001**	**<0,001**
SDAI	**r**	0,921	0,946	1	0,995
	p	**<0,001**	**<0,001**		**<0,001**
CDAI	**r**	0,910	0,935	0,995	1
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	

r: Korelasyon katsayısı, pearson korelasyon testi, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi.

Kış mevsiminde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI olmak üzere dört farklı hastalık aktivitesi indeksinin skor ortalamalarının birbirleriyle pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korele olduğu bulundu (p<0,001) (Tablo 17).

Tablo 17. RA'da kış mevsiminde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skorlarının korelasyonu

		DAS28-ESR	**DAS28-CRP**	**SDAI**	**CDAI**
DAS28-ESR	**r**	1	0,931	0,891	0,874
	p		**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
DAS28-CRP	**r**	0,931	1	0,937	0,920
	p	**<0,001**		**<0,001**	**<0,001**
SDAI	**r**	0,891	0,937	1	0,995
	p	**<0,001**	**<0,001**		**<0,001**
CDAI	**r**	0,874	0,920	0,995	1
	p	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	

r: Korelasyon katsayısı, pearson korelasyon testi, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi.

Mevsimlere göre halsizlik, yorgunluk düzeyi, VAS gece, VAS total, hasta global VAS, hekim global VAS ve yaygın vücut ağrısı VAS değerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel değişim göstermediği saptandı (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. Halsizlik/yorgunluk, VAS gece, VAS total, hasta-hekim global hastalık aktivitesi ve yaygın ağrı düzeyinin mevsimsel değişim analizi

	İlkbahar (n=85) Ort± SS	**Yaz (n=85) Ort± SS**	**Sonbahar (n=85) Ort± SS**	**Kış (n=85) Ort± SS**	**p***
Halsizlik/yorgunluk Med(Min-Maks)	2,74±3,01 2 (0-9)	2,95±3,1 3 (0-10)	2,87±2,93 2 (0-10)	2,72±2,9 2 (0-9)	0,714
VAS gece Med(Min-Maks)	2,09±3,15 0(0-10)	2,64±3,08 2(0-10)	2,49±3,27 0(0-10)	2,25±2,98 0(0-9)	0,188
VAS total Med(Min-Maks)	2,28±2,78 1(0-9)	2,47±2,65 2(0-10)	2,85±3,06 2(0-10)	2,80±2,91 2(0-10)	0,530
Hasta global VAS Med(Min-Maks)	2,46±2,77 2(0-8)	2,82±2,69 2(0-10)	2,95±2,94 2(0-9)	2,91±2,71 3(0-10)	0,366
Hekim global VAS Med(Min-Maks)	2,40±2,52 2(0-8)	2,35±2,29 2(0-10)	2,35±2,40 2(0-8)	2,13±2,14 2(0-9)	0,926
Yaygın ağrı VAS Med(Min-Maks)	1,38±2,77 0(0-10)	1,65±2,65 0(0-10)	1,82±3,12 0(0-10)	1,75±2,99 0(0-10)	0,706

n: Olgu sayısı, **Ort:** Ortalama **SS:** Standart sapma, **Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum, **VAS:**Vizüel analog skala.
*Friedman testi

Hassas eklem sayısı ortalaması sonbahar mevsiminde diğer mevsimlere göre daha yüksek olarak saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Şiş eklem sayısı ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde mevsimsel değişim saptandı (p<0,05). Mevsimler alt gruplarına göre değerlendirildiğinde bu anlamlı farklılığın sonbahar-ilkbahar arasında olduğu saptandı (p<0,05). Mevsimlere göre ESR düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde mevsimsel değişim olduğu saptandı (p<0,05). Bu anlamlı farklılık ilkbahar-yaz, sonbahar-ilkbahar, kış-ilkbahar alt gruplarında mevcuttu, ilkbahar mevsiminde diğer mevsimlere göre ESR düzeylerinin ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı (p<0,05). Mevsimlere göre CRP düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde mevsimsel değişim olduğu saptandı (p<0,05). Bu anlamlı farklılık ilkbahar-yaz, sonbahar-yaz arasında olup yaz mevsiminde CRP düzeyleri ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptandı (p<0,05). D vitamini ortalamaları ilkbahar mevsiminde diğer mevsimlere göre daha düşük olarak saptanmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 19).

Tablo 19. Hassas eklem, şiş eklem, ESR, CRP ve Vitamin D düzeylerinin mevsimsel değişim analizi

	İlkbahar (n=85) Ort± SS	**Yaz (n=85) Ort± SS**	**Sonbahar (n=85) Ort± SS**	**Kış (n=85) Ort± SS**	**p***	**p****
Hassas eklem Med (Min-Maks)	1,44±2,34 0 (0-13)	1,14±2,50 0 (0-16)	1,66±2,56 0 (0-10)	1,65±3,35 0 (0-18)	0,294	
Şiş eklem Med (Min-Maks)	0,42±0,71 0 (0-4)	0,29±0,98 0 (0-8)	0,25±0,72 0 (0-4)	0,24±0,64 0 (0-4)	**0,014**	**s-i=0,042**
ESH (mm/s) Med (Min-Maks)	27,18±16,44 24 (3-82)	32,16±18,38 29 (3-91)	31,81±18,40 25 (3-88)	33,01±20,50 27 (2-100)	**<0,001 i-y=0,041 s-i=0,003 k-i=0,001**	
CRP (mg/dl) Med (Min-Maks)	0,75±0,66 0,33 (0,33-3,52)	0,93±1,53 0,37 (0,31-12,60)	0,85±0,78 0,40 (0,30-3,48)	0,81±0,79 0,56 (0,11-4,74)	**0,005 i-y_0,024 s-y=0,01**	
Vitamin D (ng/ml) Med (Min-Maks)	18,11±11,29 17,82 (3,25-58,3)	20,19±10,64 18,82 (3,25-70)	22,38±10,71 20,45 (4,3-67,1)	23,84±40,50 22,25 (4,19-63,23)	0,322	

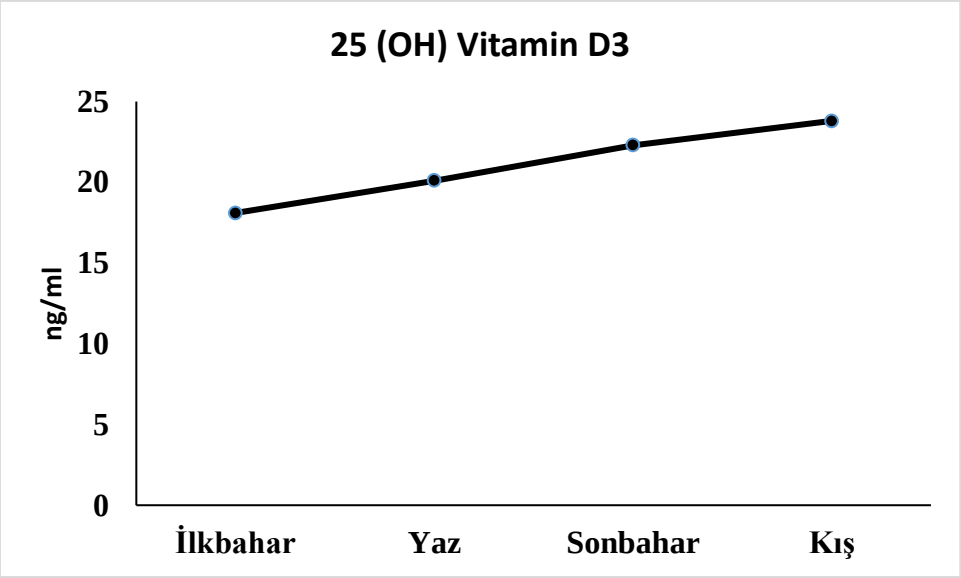
n: Olgu sayısı, **Ort:** Ortalama **SS:** Standart sapma, **Med:** Medyan**, Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **mm/s:** milimetre/saat **CRP:** C-reaktif protein, **mg/dL:** Miligram/desilitre, **ng/ml:** Nanogram mililitre**,** *Friedman testi **Wilcoxon testi.

Mevsimlere göre D vitamini alt gruplarının değişimine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptandı (p<0,05) (Tablo 20).

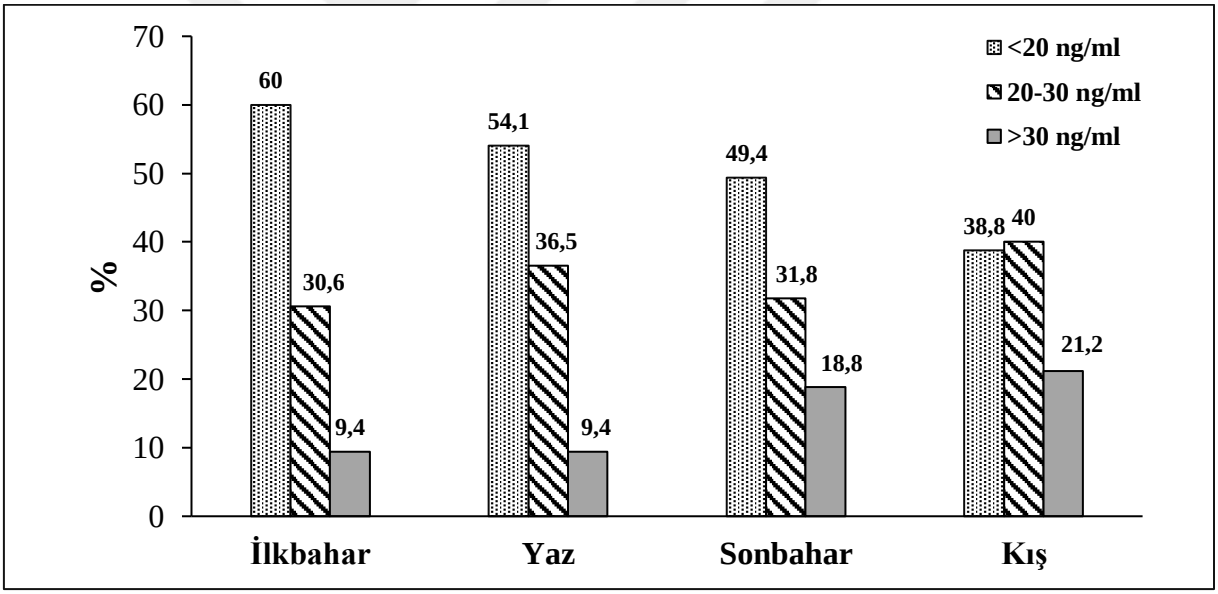
Tablo 20. D vit gruplarının mevsimsel değişim analizi

	D vitamini <20 ng/ml n (%)	**D vitamini 20-30 ng/ml n (%)**	**D vitamini >30 ng/ml n (%)**	**p***
İlkbahar	51 (%60,0)	26 (%30,6)	8 (9,4)	**0,028**
Yaz	46 (54,1)	31 (%36,5)	8 (%9,4)	
Sonbahar	42 (%49,4)	27 (%31,8)	16 (18,8)	
Kış	33 (38,8)	34 (%40,0)	18 (%21,2)	

n: Olgu sayısı, **ng/ml:** Nanogram mililitre, *Friedman testi.



Şekil 4. Serum 25 (OH) Vitamin D3 düzeylerinin mevsimlere göre dağılım grafiği



Şekil 5. Serum 25 (OH) Vitamin D3 subgruplarının mevsimlere göre dağılım grafiği

HAQ ortalamaları yaz mevsiminde daha yüksek olarak saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). BDÖ ortalamaları sonbahar mevsiminde daha yüksek olarak saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). SF36 alt skorlarından yalnızca sosyal fonksiyon ve emosyonel rol skorlarındaki mevsimsel değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi ($p<0,05$). Bu farklılığın kış-ilkbahar arasında olduğu kış mevsiminde sosyal fonksiyon ve emosyonel rol skorlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olarak saptandı ($p<0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. RA'da yaşam kalitesi, duygudurum ve fonksiyonel durum değerlendirmesinde kullanılan HAQ, BDÖ ve SF36 alt gruplarının skor ortalamalarının mevsimsel değişim analizi

	İlkbahar (n=85) Ort± SS	**Yaz (n=85) Ort± SS**	**Sonbahar (n=85) Ort± SS**	**Kış (n=85) Ort± SS**	**p***	**p****
HAQ Med(Min-Maks)	6,29±7,63 4 (0-34)	7,73±9,57 3 (0-42)	6,99±8,16 3 (0-29)	6,60-9,20 2 (0-43)	0,322	
BDÖ Med(Min-Maks)	8,93±8,48 6 (0-39)	10,05±10,00 7 (0-44)	10,78±10,67 7(0-44)	9,60±9,40 7(0-39)	0,146	
SF36-PF Med(Min-Maks)	67,88±27,06 75 (0-100)	69,94±26,66 75 (0-100)	70,00±24,50 75 (0-100)	70,00±26,81 75 (0-100)	0,730	
SF36-RP Med(Min-Maks)	57,94±46,80 100 (0-100)	67,06±44,69 100 (0-100)	65,29±44,67 100 (0-100)	65,59±44,14 100 (0-100)	0,229	
SF36-BP Med(MİN-Maks	61,72±29,26 61 (0-100)	61,85±28,6 61 (0-100)	60,56±28,15 61 (0-100)	61,10±26,81 61 (0-100)	0,974	
SF36-GH Med(Min-Maks	53,32±29,40 52 (0-100)	53,69±28,98 55 (0-97)	52,18±28,21 52 (0-100)	52,55±28,28 55 (0-100)	0,936	
SF36-VT Med(Min-Maks	51,47±25,64 55 (0-100)	52,53±24,90 55 (0-100)	52,61±26,31 55 (0-100)	54,35±25,64 55 (0-100)	0,734	
SF36-SF Med(Min-Maks	86,28±25,85 100 (12-100)	91,19±26,58 100 (0-100)	88,71±29,27 100 (0-100)	74,09±29,58 87 (0-100)	**0,019**	**k-i=0,013**
SF36-RE Med(Min-Maks)	63,16±21,59 66 (0-100)	56,74±23,77 66 (0-100)	57,54±23,56 66 (0-100)	54,04±25,51 66 (0-10)	**<0,001**	**k-i=0,047**

n: Olgu sayısı, **Ort:** Ortalama **SS:** Standart sapma, **Med:** Medyan**, Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış, **HAQ:** Sağlık değerlendirme anketi, **BDÖ:** Beck depresyon ölçeği, **SF36**: Kısa- Form 36, **PF**: Fiziksel fonksiyon, **RP**: Fiziksel rol, **BP**: Vücut ağrısı, **GH**: Genel sağlık, **VT:** Vitalite, **SF:** Sosyal fonksiyon**, RE:** Emosyonel rol,*Friedman testi,** Bonferroni testi.

D vitamini düzeylerinin ortalamaları ile DAS28-ESR, DAS28-CRP skor ortalamaları arasında hiçbir mevsimde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05) (Tablo 22).

Tablo 22. Mevsimlere göre Vitamin D düzeyi ile DAS28-ESR ve DAS28-CRP skor ortalamalarının korelasyonu

		DAS28 ESR-i	**DAS28 ESR-y**	**DAS28 ESR-s**	**DAS28 ESR-k**	**DAS28 CRP-i**	**DAS28 CRP-y**	**DAS28 CRP-s**	**DAS28 CRP-k**
Dvit-i	**r** **p**	-0,152 0,164	x	x	x	-0,148 0,178	x	x	x
Dvit-y	**r** **p**	x	-0,078 0,477	x	x	x	0,009 0,937	x	x
Dvit-s	**r** **p**	x	x	0,030 0,787	x	x	x	0,013 0,907	x
Dvit-k	**r** **p**	x	x	x	0,009 0,936	x	x	x	0,144 0,188

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon testi,**i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein.

D vitamini düzeylerinin ortalamaları ile SDAI ve CDAI skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak hiçbir mevsimde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05) (Tablo 23).

Tablo 23. Mevsimlere göre Vitamin D düzeyi ile SDAI ve CDAI skor ortalamalarının korelasyonu

		SDAI-i	SDAI-y	SDAI-s	SDAI-k	CDAI-i	CDAI-y	CDAI-s	CDAI-k
Dvit-i	**r** **p**	-0,172 0,115	x	x	x	-0,173 0,112	x	x	x
Dvit-y	**r** **p**	x	-0,058 0,596	x	x	x	-0,022 0,840	x	x
Dvit-s	**r** **p**	x	x	0,032 0,772	x	x	x	0,052 0,641	x
Dvit-k	**r** **p**	x	x	x	0,154 0,159	x	x	x	0,192 0,078

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon testi, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi.

Mevsimlere göre hastalık aktivite indekslerinin ortalamaları D vitamini alt gruplarında (yetersizlik, eksiklik, yeterli düzey) karşılaştırıldığında ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı dört hastalık aktivite indeksi ile de gösterilmiştir (p>0,05). Kış mevsiminde ise 3 grup arasında DAS28-ESR, DAS28-CRP ve SDAI hastalık aktivite indeksine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken (p>0,05), CDAI hastalık aktivite indeksine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ve bu farklılığın D vitamini düzeyi<20 ng/ml olan ile 20-30 ng/ml olan gruplar arasından kaynaklandığı saptandı (p<0,05) (Tablo 24).

Tablo 24. Mevsimlere göre hastalık aktivite indeks ortalamalarının D vit alt gruplarında karşılaştırma analizi

	D vitamini <20 ng/ml Ort± SS median (min-maks)	**D vitamini 20-30 ng/ml Ort± SS median (min-maks)**	**D vitamini >30 ng/ml Ort± SS Madian (min-maks)**	**p***
İlkbahar	**n=51**	**n=26**	**n=8**	
DAS28-ESR	2,80±0,85 2,72 (0,77-4,76)	2,73±0,75 2,57 (1,61-4,07)	2,27±0,67 2,46 (0,97-3,06)	0,213
DAS28-CRP	2,29±0,70 2,28 (1,19-3,74)	2,17±0,71 1,92 (1,46-3,63)	1,65±0,41 1,46 (1,46-2,66)	0,051
SDAI	8,22±6,75 7,51 (0,33-22,06)	6,78±7,57 3,46 (0,33-24,06)	3,29±5,10 0,83 (0,33-14,33)	0,084
CDAI	7,41±6,52 6,00 (0-20)	6,04±7,43 2,00 (0-22)	2,75±5,14 0,00 (0-14)	0,087
Yaz	**n=46**	**n=31**	**n=8**	
DAS28-ESR	2,89±0,90 2,71 (1,36-5,67)	2,54±0,63 2,56 (1,13-3,81)	2,71±0,90 2,56 (1,72-4,21)	0,362
DAS28-CRP	2,16±0,88 1,80 (1,46-4,90)	2,01±0,56 1,91 (1,46-3,08)	1,91±0,49 1,79 (1,46-2,63)	0,810
SDAI	8,70±9,01 6,11 (0,31-41,25)	5,79±5,50 4,06 (0,31-20,45)	6,59±5,97 4,81 (0,31-15,51)	0,386
CDAI	7,57±8,33 5,00 (0-36)	5,13±5,50 3,00 (0-20)	6,00±5,70 4,50 (0-15)	0,494
Sonbahar	**n=42**	**n=27**	**n=16**	
DAS28-ESR	3,27±1,21 2,92 (0,96-6,19)	3,10±0,98 2,94 (1,68-5,48)	3,25±1,07 3,18 (0,91-5,02)	0,677
DAS28-CRP	2,54±1,07 2,21 (1,46-5,16)	2,36±,086 2,16 (1,46-4,17)	2,53±0,86 2,21 (1,46-3,89)	0,796
SDAI	8,43±8,17 5,83 (0,31-28,38)	7,58±7,03 7,33 (0,33-25,43)	8,27±6,67 7,53 (0,33-19,45)	0,925
CDAI	7,50±7,86 5,00 (0-26)	6,74±6,71 7,00 (0-22)	7,63±6,50 7,00 (0-18)	0,882
Kış	**n=33**	**n=34**	**n=18**	
DAS28-ESR	2,92±0,93 2,66 (1,38-5,22)	3,39±1,13 3,03 (1,90-6,67)	3,13±1,44 3,35 (0,47-6,60)	0,241
DAS28-CRP	2,24±0,90 1,79 (1,16-4,59)	2,73±1,11 2,36 (1,36-5,80)	2,55±1,11 2,46 (1,21-5,53)	0,131
SDAI	5,14±5,58 2,21 (0,30-19,49)	9,77±8,36 8,72 (0,22-34,74)	8,68±9,20 8,87 (0,12-39,24)	0,059
CDAI	4,39±5,36 2,00 (0-18)	8,82±7,93 7,50 (0-30)	7,94±9,09 8,00 (0-39)	**0,034**

n: Olgu sayısı, **Ort:** Ortalama **SS:** Standart sapma, **Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum, **ng/ml:** Nanogram mililitre **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi, *****Kruskal-Wallis testi.

Mevsimsel ESR, CRP düzeyleri ile hassas eklem, şiş eklem sayısının ortalamalarının DAS28-ESR ve DAS28-CRP skor ortalamaları ile korelasyon analizinin verileri Tablo 25'de gösterilmiştir.

Tablo 25. Mevsimlere göre değişkenlerin korelasyonu-1

		DAS28 ESR-i	**DAS28 ESR-y**	**DAS28 ESR-s**	**DAS28 ESR-k**	**DAS28 CRP-i**	**DAS28 CRP-y**	**DAS28 CRP-s**	**DAS28 CRP-k**
ESH-i	**r**	**0,575**	x	x	x	0,181	x	x	x
	p	**0,000**				0,097			
ESH-y	**r**	x	**0,692**	x	x	x	**0,342**	x	x
	p		**0,000**				**0,001**		
ESH-s	**r**	x	x	**0,525**	x	x	x	**0,335**	x
	p			**0,000**				**0,002**	
ESH-k	**r**	x	x	x	**0,561**	x	x	x	**0,313**
	p				**0,000**				**0,003**
CRP-i	**r**	**0,357**	x	x	x	**0,459**	x	x	x
	p	**0,001**				**0,000**			
CRP-y	**r**	x	**0,501**	x	x	x	**0,612**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
CRP-s	**r**	x	x	**0,340**	x	x	x	**0,406**	x
	p			**0,001**				**0,000**	
CRP-k	**r**	x	x	x	**0,341**	x	x	x	**0,473**
	p				**0,001**				**0,000**
Hassas eklem-i	**r**	**0,735**	x	x	x	**0,853**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
Hassas eklem-y	**r**	x	**0,676**	x	x	x	**0,769**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
Hassas eklem-s	**r**	x	x	**0,784**	x	x	x	**0,826**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
Hassas eklem-k	**r**	x	x	x	**0,778**	x	x	x	**0,818**
	p				**0,000**				**0,000**
Şiş eklem-i	**r**	**0,634**	x	x	x	**0,667**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
Şiş eklem-y	**r**	x	**0,571**	x	x	x	**0,538**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
Şiş eklem-s	**r**	x	x	**0,334**	x	x	x	**0,366**	x
	p			**0,002**				**0,001**	
Şiş eklem-k	**r**	x	x	x	**0,491**	x	x	x	**0,498**
	p				**0,000**				**0,000**

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon analizi**, ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış**, DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein.

Mevsimsel ESR, CRP düzeyleri ile hassas eklem, şiş eklem sayısının ortalamalarının SDAI ve CDAI skor ortalamaları ile korelasyon analizinin verileri Tablo 26'da gösterilmiştir. ESH düzeyleri ile SDAI skor ortalamaları arasında yaz mevsiminde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05); ilkbahar, sonbahar ve kış mevsimlerinde ise pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon olduğu saptandı (p<0,05). ESH düzeyleri ile CDAI skor ortalamaları arasında hiçbir mevsimde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0,05). CRP düzeyleri ile CDAI skor ortalamaları arasında ise kış mevsiminde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken; ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon bulunduğu saptandı (p<0,05)

Tablo 26. Mevsimlere göre değişkenlerin korelasyonu-2

		SDAI-i	**SDAI-y**	**SDAI-s**	**SDAI-k**	**CDAI-i**	**CDAI-y**	**CDAI-s**	**CDAI-k**
ESH-i	**r** **p**	**0,244** **0,025**	x	x	x	0,205 0,060	x	x	x
ESH-y	**r** **p**	x	0,157 0,150	x	x		0,084 0,442	x	x
ESH-s	**r** **p**	x	x	**0,255** **0,019**	x	x	x	0,174 0,111	
ESH-k	**r** **p**	x	x	x	**0,213** **0,050**	x	x	x	0,154 0,160
CRP-i	**r** **p**	**0,369** **0,001**	x	x	x	**0,270** **0,012**	x	x	x
CRP-y	**r** **p**	x	**0,403** **0,000**	x	x	x	**0,256** **0,018**	x	x
CRP-s	**r** **p**	x	x	**0,337** **0,002**	x	x	x	**0,201** **0,065**	x
CRP-k	**r** **p**	x	x	x	**0,305** **0,005**	x	x	x	0,168 0,125
Hassas eklem-i	**r** **p**	**0,752** **0,000**	x	x	x	**0,762** **0,000**	x	x	x
Hassas eklem-y	**r** **p**	x	**0,722** **0,000**	x	x	x	**0,724** **0,000**	x	x
Hassas eklem-s	**r** **p**	x	x	**0,823** **0,000**	x	x	x	**0,843** **0,000**	x
Hassas eklem-k	**r** **p**	x	x	x	**0,802** **0,000**	x	x	x	**0,817** **0,000**
Şiş eklem-i	**r** **p**	**0,526** **0,000**	x	x	x	**0,521** **0,000**	x	x	x
Şiş eklem-y	**r** **p**	x	**0,501** **0,000**	x	x	x	**0,504** **0,000**	x	x
Şiş eklem-s	**r** **p**	x	x	**0,356** **0,001**	x	x	x	**0,340** **0,001**	x
Şiş eklem-k	**r** **p**	x	x	x	**0,488** **0,000**	x	x	x	**0,507** **0,000**

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon testi, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış**, SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi.

Mevsimsel VAS-gece, VAS-total, hekim global VAS, hasta global VAS, halsizlik/yorgunluk düzeyi ve yaygın ağrı düzeyi ile DAS28-ESR ve DAS28-CRP skor ortalamalarının korelasyon analizi verileri Tablo 27'de gösterilmiştir.

Tablo 27. Mevsimlere göre değişkenlerin korelasyonu-3

		DAS28 ESR-i	DAS28 ESR-y	DAS28 ESR-s	DAS28 ESR-k	DAS28 CRP-i	DAS28 CRP-y	DAS28 CRP-s	DAS28 CRP-k
VAS-gece-i	**r**	**0,510**	x	x	x	**0,559**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
VAS-gece-y	**r**	x	**0,404**	x	x	x	**0,461**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
VAS-gece-s	**r**	x	x	**0,665**	x	x	x	**0,667**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
VAS-gece-k	**r**	x	x	x	**0,428**	x	x	x	**0,518**
	p				**0,000**				**0,000**
VAS-total-i	**r**	**0,625**	x	x	x	**0,625**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
VAS-total-y	**r**	x	**0,456**	x	x	x	**0,577**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
VAS-total-s	**r**	x	x	**0,743**	x	x	x	**0,768**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
VAS-total-k	**r**	x	x	x	**0,653**	x	x	x	**0,659**
	p				**0,000**				**0,000**
Hasta Global VAS-i	**r**	**0,652**	x	x	x	**0,670**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
Hasta Global VAS-y	**r**	x	**0,483**	x	x	x	**0,625**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
Hasta Global VAS-s	**r**	x	x	**0,795**	x	x	x	**0,777**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
Hasta Global VAS-k	**r**	x	x	x	**0,762**	x	x	x	**0,787**
	p				**0,000**				**0,000**
Dr.global-i	**r**	**0,669**	x	x	x	**0,744**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
Dr.global-y	**r**	x	**0,519**	x	x	x	**0,680**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
Dr.global-s	**r**	x	x	**0,831**	x	x	x	**0,845**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
Dr.global-k	**r**	x	x	x	**0,785**	x	x	x	**0,816**
	p				**0,000**				**0,000**
Halsizlik/ Yorgunluk-i	**r**	**0,233**	x	x	x	**0,279**	x	x	x
	p	**0,032**				**0,010**			
Halsizlik/ Yorgunluk-y	**r**	x	**0,405**	x	x	x	**0,423**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
Halsizlik/ Yorgunluk-s	**r**	x	x	**0,432**	x	x	x	**0,443**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
Halsizlik/ Yorgunluk-k	**r**	x	x	x	**0,364**	x	x	x	**0,312**
	p				**0,001**				**0,004**
Yaygın ağrı-i	**r**	**0,242**	x	x	x	0,180	x	x	x
	p	**0,026**				0,099			
Yaygın ağrı-y	**r**	x	**0,289**	x	x	x	**0,313**	x	x
	p		**0,007**				**0,004**		
Yaygın ağrı-s	**r**	x	x	**0,388**	x	x	x	**0,391**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
Yaygın ağrı-k	**r**	x	x	x	**0,271**	x	x	x	**0,310**
	p				**0,012**				**0,004**

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon testi, **VAS**: Vizüel analog skala, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış**, DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein.

Mevsimsel VAS-gece, VAS-total, Dr.global VAS, Hasta global VAS, halsizlik/yorgunluk düzeyi ve yaygın ağrı düzeyi ile SDAI ve CDAI skor ortalamalarının korelasyon analizi verileri Tablo 28'de gösterilmiştir.

Tablo 28. Mevsimlere göre değişkenlerin korelasyonu-4

		SDAI-i	SDAI-y	SDAI-s	SDAI-k	CDAI-i	CDAI-y	CDAI-s	CDAI-k
VAS-gece-i	**r**	**0,716**	x	x	x	**0,724**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
VAS-gece-y	**r**	x	**0,706**	x	x	x	**0,706**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
VAS-gece-s	**r**	x	x	**0,701**	x	x	x	**0,705**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
VAS-gece-k	**r**	x	x	x	**0,595**	x	x	x	**0,608**
	p				**0,000**				**0,000**
VAS-total-i	**r**	**0765**	x	x	x	**0,787**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
VAS-total-y	**r**	x	**0,829**	x	x		**0,840**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
VAS-total-s	**r**	x	x	**0,843**	x	x	x	**0,853**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
VAS-total-k	**r**	x	x	x	**0,767**	x	x	x	**0,780**
	p				**0,000**				**0,000**
Hasta Global VAS-i	**r**	**0,897**	x	x	x	**0,913**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
Hasta Global VAS-y	**r**	x	**0,915**	x	x	x	**0,962**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
Hasta Global VAS-s	**r**	x	x	**0,868**	x	x	x	**0,881**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
Hasta Global VAS-k	**r**	x	x	x	**0,885**	x	x	x	**0,896**
	p				**0,000**				**0,000**
Dr.global-i	**r**	**0,948**	x	x	x	**0,957**	x	x	x
	p	**0,000**				**0,000**			
Dr.global-y	**r**	x	**0,929**	x	x	x	**0,963**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
Dr.global-s	**r**	x	x	**0,929**	x	x	x	**0,939**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
Dr.global-k	**r**	x	x	x	**0,925**	x	x	x	**0,948**
	p				**0,000**				**0,000**
Halsizlik/ Yorgunluk-i	**r**	**0,359**	x	x	x	**0,336**	x	x	x
	p	**0,001**				**0,001**			
Halsizlik/ Yorgunluk-y	**r**	x	**0,522**	x	x	x	**0,511**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
Halsizlik/ Yorgunluk-s	**r**	x	x	**0,434**	x	x	x	**0,410**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
Halsizlik/ Yorgunluk-k	**r**	x	x	x	**0,338**	x	x	x	**0,340**
	p				**0,002**				**0,001**
Yaygın ağrı-i	**r**	**0,274**	x	x	x	**0,294**	x	x	x
	p	**0,011**				**0,006**			
Yaygın ağrı-y	**r**	x	**0,461**	x	x	x	**0,492**	x	x
	p		**0,000**				**0,000**		
Yaygın ağrı-s	**r**	x	x	**0,431**	x	x	x	**0,436**	x
	p			**0,000**				**0,000**	
Yaygın ağrı-k	**r**	x	x	x	**0,411**	x	x	x	**0,416**
	p				**0,000**				**0,000**

r: Korelasyon katsayısı**,** Spearman korelasyon testi**, VAS**: Vizüel analog skala, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi.

Mevsimsel DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI VE CDAI skor ortalamalarının HAQ ve BDÖ skor ortalamaları ile olan korelasyon analizi verileri Tablo 29'da gösterilmiştir. HAQ ve BDÖ skor ortalamaları ile dört hastalık aktivite indeksinin bütün mevsimlerde pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde korele olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$)**.**

Tablo 29. Mevsimlere göre değişkenlerin korelasyonu-5

		HAQ -i	**HAQ-y**	**HAQ-s**	**HAQ-k**	**BDÖ-i**	**BDÖ-y**	**BDÖ-s**	**BDÖ-k**
DAS28-ESR-i	**r**	**0,353**	X	X	X	**0,261**	X	X	X
	p	**0,001**				**0,016**			
DAS28-ESR-y	**r**	X	**0,433**	X	X	X	**0,415**	X	X
	p		**0,000**				**0,000**		
DAS28-ESR-s	**r**	X	X	**0,440**	X	X	X	**0,356**	X
	p			**0,000**				**0,001**	
DAS28-ESR-k	**r**	X	X	X	**0,445**	X	X	X	**0,384**
	p				**0,000**				**0,000**
DAS28-CRP-i	**r**	**0,422**	X	X	X	**0,385**	X	X	X
	p	**0,000**				**0,000**			
DAS28-CRP-y	**r**	X	**0,519**	X	X	X	**0,514**	X	X
	p		**0,000**				**0,000**		
DAS28-CRP-s	**r**	X	X	**0,431**	X	X	X	**0,374**	X
	p			**0,000**				**0,000**	
DAS28-CRP-k	**r**	X	X	X	**0,450**	X	X	X	**0,417**
	p				**0,000**				**0,000**
SDAI-i	**r**	**0,544**	X	X	X	**0,436**	X	X	X
	p	**0,000**				**0,000**			
SDAI-y	**r**	X	**0,662**	X	X	X	**0,653**	X	X
	p		**0,000**				**0,000**		
SDAI-s	**r**	X	X	**0,418**	X	X	X	**0,360**	X
	p			**0,000**				**0,001**	
SDAI-k	**r**	X	X	X	**0,486**	X	X	X	**0,416**
	p				**0,000**				**0,000**
CDAI-i	**r**	**0,527**	X	X	X	**0,441**	X	X	X
	p	**0,000**				**0,000**			
CDAI-y	**r**	X	**0,653**	X	X	X	**0,679**	X	X
	p		**0,000**				**0,000**		
CDAI-s	**r**	X	X	**0,423**	X	X	X	**0,354**	X
	p			**0,000**				**0,001**	
CDAI-k	**r**	X	X	X	**0,505**	X	X	X	**0,397**
	p				**0,000**				**0,000**

r: Korelasyon katsayısı**,** Spearman korelasyon testi, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış**, HAQ:** Sağlık değerlendirme anketi, **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği.

Mevsimlere göre hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve vitamin D düzeylerinin HAQ ile korelasyon analizi verileri Tablo 30'da gösterilmiştir. HAQ ile hassas eklem sayısının bütün mevsimlerde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ($p<0,05$); buna karşın şiş eklem sayısı ile HAQ skorunun ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde anlamlı düzeyde

ilişkili olmayıp (p>0,05), yaz ve kış mevsimlerinde pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (p<0,05).

Tablo 30. Mevsimlere göre değişkenlerin korelasyonu-7

		HAQ-i	**HAQ-y**	**HAQ-s**	**HAQ-k**
Hassas eklem-i	**r** **p**	**0,309** **0,004**	x	x	x
Hassas eklem-y	**r** **p**	x	**0,499** **0,000**	x	x
Hassas eklem-s	**r** **p**	x	x	**0,362** **0,001**	x
Hassas eklem-k	**r** **p**	x	x	x	**0,379** **0,000**
Şiş eklem-i	**r** **p**	0,086 0,434	x	x	x
Şiş eklem-y	**r** **p**	x	**0,295** **0,006**	x	x
Şiş eklem-s	**r** **p**	x	x	0,083 0,461	x
Şiş eklem-k	**r** **p**	x	x	x	**0,280** **0,009**
Vitamin D-i	**r** **p**	0,038 0,733			
Vitamin D-y	**r** **p**		0,032 0,773		
Vitamin D-s	**r** **p**			0,064 0,561	
Vitamin D-k	**r** **p**				0,130 0,237

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon testi, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış**, HAQ:** Sağlık değerlendirme anketi

Mevsimsel DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI VE CDAI skor ortalamalarının SF36 sosyal fonksiyon ve emosyonel rol skor ortalamaları ile olan korelasyon analizi verileri Tablo 31'de gösterilmiştir. SF36 sosyal fonksiyon ve emosyonel skor ortalamaları ile dört hastalık aktivite indeksi skor ortalamları arasında yaz, sonbahar ve kış mevsimlerinde negatif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcutken, ilkbahar mevsiminde DAS28-ESR ve DAS28-CRP skor ortalamaları ile SF36 sosyal fonksiyon ve emosyonel rol skor ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı gösterildi (p>0,05).

Tablo 31. Mevsimlere göre değişkenlerin korelasyonu-7

		SF36-SF_i	SF36-SF_y	SF36-SF_s	SF36-SF_k	SF36-RE_i	SF36-RE_y	SF36-RE_s	SF36-RE_k
DAS28-ESR-i	**r**	-0,077	x	x	x	0,011	x	x	x
	p	0,483				0,918			
DAS28-ESR-y	**r**	x	**-0,369**	x	x	x	**-0,237**	x	x
	p		**0,001**				**0,029**		
DAS28-ESR-s	**r**	x	x	**-0,319**	x	x	x	**-0,294**	x
	p			**0,003**				**0,006**	
DAS28-ESR-k	**r**	x	x	x	**-0,411**	x	x	x	**-0,280**
	p				**0,000**				**0,009**
DAS28-CRP-i	**r**	-0,060	x	x	x	-0,077	x	x	x
	p	0,588				0,485			
DAS28-CRP-y	**r**	x	**-0,460**	x	x	x	**-0,247**	x	x
	p		**0,000**				**0,022**		
DAS28-CRP-s	**r**	x	x	**-0,346**	x	x	x	**-0,332**	x
	p			**0,001**				**0,002**	
DAS28-CRP-k	**r**	x	x	x	**-0,489**	x	x	x	**-0,287**
	p				**0,000**				**0,008**
SDAI-i	**r**	**-0,270**	x	x	x	**-0,193**	x	x	x
	p	**0,013**				**0,077**			
SDAI-y	**r**	x	**-0,493**	x	x	x	**-0,309**	x	x
	p		**0,000**				**0,004**		
SDAI-s	**r**	x	x	**-0,355**	x	x	x	**-0,351**	x
	p			**0,001**				**0,001**	
SDAI-k	**r**	x	x	x	**-0,473**	x	x	x	**-0,347**
	p				**0,000**				**0,001**
CDAI-i	**r**	**-0,277**	x	x	x	**-0,230**	x	x	x
	p	**0,010**				**0,034**			
CDAI-y	**r**	x	**-0,500**	x	x	x	**-0,327**	x	x
	p		**0,000**				**0,002**		
CDAI-s	**r**	x	x	**-0,365**	x	x	x	**-0,336**	x
	p			**0,001**				**0,002**	
CDAI-k	**r**	x	x	x	**-0,441**	x	x	x	**-0,349**
	p				**0,000**				**0,001**

r: Korelasyon katsayısı**,** Spearman korelasyon testi, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış, **SF36:** Kısa Form-36, **SF:** Sosyal fonksiyon, **RE:** Emosyonel rol.

İlkbahar mevsiminde ESH, CRP, D vitamini, hassas eklem, şiş eklem, hekim global VAS, hasta global VAS, halsizlik/yorgunluk VAS ve yaygın ağrı VAS değerlerinin birbirleriyle korelasyon analizi verileri Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. İlkbahar mevsiminde ESH, CRP, D vitamini, Hassas eklem, şiş eklem, Dr.Global VAS, Hasta Global VAS, Halsizlik/Yorgunluk VAS ve Yaygın ağrı VAS değerlerinin birbirleriyle korelasyon analizi

		ESH	CRP	D vit	Hassas eklem	Şiş eklem	Dr. global VAS	Hasta global VAS	Halsizlik / Yorgunluk VAS	Yaygın ağrı VAS
ESH	**r** **p**	**1,000**	**0,369** **0,001**	-0,028 0,802	0,002 0,985	0,079 0,474	**0,253** **0,020**	**0,270** **0,013**	0,098 0,371	0,048 0,662
CRP	**r** **p**	**0,369** **0,001**	**1,000**	-0,063 0,569	0,149 0,175	0,147 0,179	**0,269** **0,013**	**0,224** **0,040**	0,170 0,120	-0,004 0,971
D vit	**r** **p**	-0,028 0,802	-0,063 0,569	**1,000**	-0,128 0,241	**-0,231** **0,034**	-0,146 0,183	-0,141 0,197	-0,128 0,245	-0,154 0,160
Hassas eklem	**r** **p**	0,002 0,985	0,149 0,175	-0,128 0,241	**1,000**	**0,562** **0,000**	**0,407** **0,000**	**0,333** **0,002**	0,088 0,424	0,068 0,534
Şiş eklem	**r** **p**	0,079 0,474	0,147 0,179	**-0,231** **0,034**	**0,562** **0,000**	**1,000**	**0,407** **0,000**	**0,333** **0,002**	0,088 0,424	0,068 0,534
Dr.global VAS	**r** **p**	**0,253** **0,020**	**0,269** **0,013**	-0,146 0,183	**0,640** **0,000**	0,407 0,000	**1,000**	**0,903** **0,000**	**0,339** **0,002**	**0,268** **0,013**
Hasta global VAS	**r** **p**	**0,270** **0,013**	**0,224** **0,040**	-0,141 0,197	**0,333** **0,002**	0,333 0,002	**0,903** **0,000**	**1,000**	**0,375** **0,00**	**0,342** **0,001**
Halsizlik/ Yorgunluk VAS	**r** **p**	0,098 0,371	0,170 0,120	-0,128 0,245	0,088 0,424	0,088 0,424	**0,339** **0,002**	**0,375** **0,00**	**1,000**	**0,382** **0,000**
Yaygın ağrı VAS	**r** **p**	0,048 0,662	-0,004 0,971	-0,154 0,160	0,068 0,534	0,068 0,534	**0,268** **0,013**	**0,342** **0,001**	**0,382** **0,000**	**1,000**

r: Korelasyon katsayısı**,** Spearman korelasyon testi, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **VAS:** Vizüel analog skala.

Yaz mevsiminde ESH, CRP, D vitamini, hassas eklem, şiş eklem, hekim global VAS, hasta global VAS, halsizlik/yorgunluk VAS ve yaygın ağrı VAS değerlerinin birbirleriyle korelasyon analizi verileri Tablo 33'de gösterilmiştir.

Tablo 33. Yaz mevsiminde ESR, CRP, D vitamini, Hassas eklem, şiş eklem, Dr.Global VAS, Hasta Global VAS, Halsizlik/Yorgunluk VAS ve Yaygın ağrı VAS değerlerinin birbirleriyle korelasyon analizi

		ESR	CRP	D vit	Hassas eklem	Şiş eklem	Dr. global VAS	Hasta global VAS	Halsizlik/ Yorgunluk VAS	Yaygın ağrı VAS
ESR	**r** **p**	**1,000**	**0,534** **0,000**	**-0,220** **0,043**	0,119 0,279	**0,226** **0,038**	0,102 0,353	0,081 0,464	**0,196** **0,073**	**0,056** **0,612**
CRP	**r** **p**	**0,534** **0,000**	**1,000**	-0,135 0,216	**0,269** **0,013**	0,179 0,100	**0,305** **0,005**	**0,218** **0,045**	**0,302** **0,005**	**0,097** **0,378**
D vit	**r** **p**	**-0,220** **0,043**	-0,135 0,216	**1,000**	0,069 0,530	-0,103 0,346	-0,051 0,643	-0,053 0,628	-0,135 0,219	-0,191 0,079
Hassas eklem	**r** **p**	0,119 0,279	**0,269** **0,013**	0,069 0,530	**1,000**	**0,559** **0,000**	**0,658** **0,000**	**0,601** **0,000**	**0,381** **0,000**	**0,393** **0,000**
Şiş eklem	**r** **p**	**0,226** **0,038**	0,179 0,100	-0,103 0,346	**0,559** **0,000**	**1,00**	**0,459** **0,000**	**0,386** **0,000**	**0,322** **0,003**	0,187 0,086
Hekimglobal VAS	**r** **p**	0,102 0,353	**0,305** **0,005**	-0,051 0,643	**0,658** **0,000**	**0,459** **0,000**	**1,000**	**0,914** **0,000**	**0,488** **0,000**	**0,437** **0,000**
Hasta global VAS	**r** **p**	0,081 0,464	**0,218** **0,045**	-0,053 0,628	**0,601** **0,000**	**0,386** **0,000**	**0,914** **0,000**	**1,000**	**0,493** **0,000**	**0,522** **0,000**
Halsizlik Yorgunluk VAS	**r** **p**	0,196 0,073	**0,302** **0,005**	-0,135 0,219	**0,381** **0,000**	**0,381** **0,000**	**0,488** **0,000**	**0,493** **0,000**	**1,000**	**0,591** **0,000**
Yaygın ağrı VAS	**r** **p**	0,056 0,612	0,097 0,378	-0,191 0,079	**0,393** **0,000**	0,187 0,086	**0,522** **0,000**	**0,522** **0,000**	**0,591** **0,000**	**1,000**

r: Korelasyon katsayısı**,** Spearman korelasyon testi, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **VAS:** Vizüel analog skala.

Sonbahar mevsiminde ESH, CRP, D vitamini, hassas eklem, şiş eklem, hekim global VAS, hasta global VAS, halsizlik/yorgunluk VAS ve yaygın ağrı VAS değerlerinin birbirleriyle korelasyon analizi verileri Tablo 34'de gösterilmiştir. ESH ve CRP değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ve birbirleriyle pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$). D vitamini düzeyleri ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Hekim global VAS değeri; CRP, hassas eklem, şiş eklem, hasta global

VAS, halsizlik/yorgunluk VAS ve yaygın ağrı VAS değeri ile pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 34. Sonbahar mevsiminde ESR, CRP, D vitamini, Hassas eklem, şiş eklem, Dr.Global VAS, Hasta Global VAS, Halsizlik/Yorgunluk VAS ve Yaygın ağrı VAS değerlerinin birbirleriyle korelasyon analizi

		ESR	CRP	D vit	Hassas eklem	Şiş eklem	Hekim global VAS	Hasta global VAS	Halsizlik/ Yorgunluk VAS	Yaygın ağrı VAS
ESR	**r** **p**	**1,000**	**0,505** **0,000**	-0,137 0,215	0,092 0,401	0,018 0,871	0,193 0,077	**0,216** **0,047**	**0,219** **0,044**	0,185 0,090
CRP	**r** **p**	**0,505** **0,000**	**1,000**	-0,151 0,171	0,168 0,123	0,102 0,354	**0,259** **0,017**	0,198 0,070	**0,257** **0,017**	**0,250** **0,021**
D vit	**r** **p**	-0,137 0,215	-0,151 0,171	**1,000**	0,054 0,624	-0,126 0,253	-0,013 0,903	0,044 0,691	-0,018 0,873	-0,074 0,504
Hassas eklem	**r** **p**	0,092 0,401	0,168 0,123	0,054 0,624	**1,000**	**0,315** **0,003**	**0,769** **0,000**	**0,582** **0,000**	**0,354** **0,001**	**0,339** **0,001**
Şiş eklem	**r** **p**	0,018 0,871	0,102 0,354	-0,126 0,253	**0,315** **0,003**	**1,000**	**0,387** **0,000**	0,134 0,222	0,098 0,374	0,006 0,957
Hekim global VAS	**r** **p**	0,193 0,077	**0,259** **0,017**	-0,013 0,903	**0,769** **0,000**	**0,387** **0,000**	**1,000**	**0,762** **0,000**	**0,427** **0,000**	**0,377** **0,000**
Hasta global VAS	**r** **p**	**0,216** **0,047**	0,198 0,070	0,044 0,691	**0,582** **0,000**	0,134 0,222	**0,762** **0,000**	**1,000**	**0,433** **0,000**	**0,453** **0,000**
Halsizlik/ Yorgunluk VAS	**r** **p**	**0,219** **0,044**	**0,257** **0,017**	-0,018 0,873	0,098 0,374	0,098 0,374	**0,427** **0,000**	**0,427** **0,000**	**1,000**	**0,468** **0,000**
Yaygın ağrı VAS	**r** **p**	0,185 0,090	**0,250** **0,021**	-0,074 0,504	**0,339** **0,001**	0,006 0,957	**0,377** **0,000**	**0,453** **0,000**	**0,468** **0,000**	**1,000**

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon testi, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **VAS:** Vizüel analog skala.

Kış mevsiminde ESH, CRP, D vitamini, hassas eklem, şiş eklem, hekim global VAS, hasta global VAS, halsizlik/yorgunluk VAS ve yaygın ağrı VAS değerlerinin birbirleriyle korelasyon analizi verileri Tablo 35'de gösterilmiştir. Kış mevsiminde halsizlik/yorgunluk düzeyi ile ESH arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenirken (p<0,05), D vitamini düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05). Hassas eklem ve şiş eklem sayıları ile ESH ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki gözlenmezken, hassas eklem sayısı ve şiş eklem sayısı birbileriyle pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdi (p<0,05).

Tablo 35. Kış mevsiminde ESR, CRP, D vitamini, Hassas eklem, şiş eklem, Dr.Global VAS, Hasta Global VAS, Halsizlik/Yorgunluk VAS ve Yaygın ağrı VAS değerlerinin birbirleriyle korelasyon analizi

		ESR	CRP	D vit	Hassas eklem	Şiş eklem	Dr. global VAS	Hasta global VAS	Halsizlik/ Yorgunluk VAS	Yaygın ağrı VAS
ESR	**r** **p**	**1,000**	**0,511** **0,000**	-0,114 0,298	0,088 0,421	0,189 0,082	0,151 0,167	**0,231** **0,033**	**0,260** **0,016**	-0,019 0,862
CRP	**r** **p**	**0,511** **0,000**	**1,000**	-0,055 0,617	0,135 0,219	0,097 0,379	0,160 0,143	**0,218** **0,045**	0,126 0,250	0,107 0,330
D vit	**r** **p**	-0,114 0,298	-0,055 0,617	**1,000**	0,127 0,247	0,039 0,724	0,178 0,103	0,202 0,064	0,081 0,460	0,132 0,229
Hassas eklem	**r** **p**	0,088 0,421	0,135 0,219	0,127 0,247	**1,000**	**0,474** **0,000**	**0,725** **0,000**	**0,569** **0,000**	0,154 0,160	**0,299** **0,005**
Şiş eklem	**r** **p**	0,189 0,082	0,097 0,379	0,039 0,724	**0,474** **0,000**	**1,000**	**0,564** **0,000**	**0,409** **0,000**	0,208 0,056	0,128 0,243
Dr.global VAS	**r** **p**	0,151 0,167	0,160 0,143	0,178 0,103	**0,725** **0,000**	**0,564** **0,000**	**1,000**	**0,865** **0,000**	**0,331** **0,002**	**0,249** **0,022**
Hasta global VAS	**r** **p**	**0,231** **0,033**	**0,218** **0,045**	0,202 0,064	**0,569** **0,000**	**0,409** **0,000**	**0,865** **0,000**	**1,000**	**0,380** **0,000**	**0,383** **0,000**
Halsizlik/ Yorgunluk VAS	**r** **p**	**0,260** **0,016**	0,126 0,250	0,081 0,460	0,154 0,160	0,208 0,056	**0,331** **0,002**	**0,380** **0,000**	**1,000**	**0,483** **0,000**
Yaygın ağrı VAS	**r** **p**	-0,019 0,862	0,107 0,330	0,132 0,229	**0,299** **0,005**	0,128 0,243	**0,249** **0,022**	**0,383** **0,000**	**0,483** **0,000**	**1,000**

r: Korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon testi, **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-reaktif protein, **VAS:** Vizüel analog skala.

D vitamini düzeylerinin ortalaması kapalı giyim tarzı olan hastalarda olmayanlara göre her mevsimde daha düşük olarak saptanmasına rağmen bu fark ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05); ancak kış mevsiminde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 36).

Tablo 36. Mevsimlere göre D vitamini düzey ortalamalarının kapalı giyim tarzı olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırma analizi

	Kapalı giyim		**p***
	Var (n=39) Ort± SS	**Yok (n=46) Ort± SS**	
Dvit-i	15,40±9,23	20,41±12,42	0,089
Med(Min-Maks)	16,69(3,25-34,93)	19,17(4,82-58,3)	
Dvit-y	18,47±9,09	21,65±11,69	0,237
Med(Min-Maks)	18,39(3,00-56,71)	20,14(4,35-70,0)	
Dvit-s	21,59±10,57	23,08±9,04	0,571
Med(Min-Maks)	20,45(6,80-67,2)	20,67(4,3-59,8)	
Dvit-k	21,58±9,04	25,75±11,35	**0,041**
Med(Min-Maks)	20,14 (6,56-52,12)	23,97(4,19-63,23)	

n: Olgu sayısı, **Ort:** Ortalama **SS:** Standart sapma, **Med**: Medyan, **Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış,* Mann-Whitney U testi.

Hastalar VKI'lerine göre <25, 25-30 ve >30 olmak üzere 3 farklı gruba ayrıldığında mevsimsel ESR, CRP ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). D vitamini düzeyleri bütün mevsimlerde VKI<25 olan grupta daha yüksek olarak bulunmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 37).

Tablo 37. Mevsimsel ESR, CRP ve D vitamini düzey ortalamalarının VKI gruplarına göre karşılaştırma analizi

	VKİ			p*
	<25 (n=12) Ort± SS	25-30 (n=32) Ort± SS	>30 (n=41) Ort± SS	
ESR-i	22,50±15,72	24,56±13,97	30,59±18,02	0,152
Med (Min-Maks)	17,5(3-57)	23,0(4-59)	26,0(3-82)	
ESR-y	31,17±16,27	29,09±14,14	34,85±21,59	0,745
Med (Min-Maks)	31,0(11-55)	28,0(5-62)	31,0(3-91)	
ESR-s	31,17±19,37	26,88±13,93	35,85±20,52	0,154
Med (Min-Maks)	22,0(9-59)	24,0(4-62)	32,0(3-88)	
ESR-k	27,67±16,48	29,03±14,96	37,68±24,30	0,317
Med (Min-Maks)	24,0(11-71)	26,5(2-62)	31,0(3-100)	
CRP-i	0,86±0,99	0,63±0,58	0,81±0,6	0,914
Med (Min-Maks)	0,33(0,33-3,52)	0,33(0,33-3,04)	0,33(0,33-3,52)	
CRP-y	0,83±1,03	0,64±0,53	1,18±2,07	0,426
Med (Min-Maks)	0,32(0,31-3,68)	0,33(0,31-2,05)	0,37(0,31-12,6)	
CRP-s	0,75±0,77	0,69±0,6	1,00±0,89	0,155
Med (Min-Maks)	0,33(0,31-2,87)	0,33(0,3-3,09)	0,4(0,3-3,48)	
CRP-k	0,79±1,03	0,65±0,57	0,93±0,85	0,086
Med (Min-Maks)	0,45(0,11-3,74)	0,48(0,12-2,52)	0,56(0,11-4,74)	
Vitamin D-i	20,77±17,42	17,32±8,75	17,95±11,06	0,997
Med (Min-Maks)	18,12(4,82-58,3)	17,72(5,3-39,5)	17,39(3,25-46,359	
Vitamin D-y	27,10±17,21	19,22±7,90	18,93±9,55	0,553
Med (Min-Maks)	19,13(13,3-40,0)	18,96(4,35-46,8)	18,80(3,0-56,71)	
Vitamin D-s	27,77±13,81	20,84±7,62	21,99±11,54	0,269
Med (Min-Maks)	24,16(11,4-59,8)	20,42(4,3-42,3)	19,45(6,6-67,1)	
Vitamin D-k	26,87±12,48	22,57±9,53	23,94±10,69	0,827
Med (Min-Maks)	22,61(12,42-49,6)	22,49(4,19-50,03)	21,67(9,26-63,23)	

n: Olgu sayısı, **Ort:** Ortalama **SS:** Standart sapma, **Med:** Medyan, **Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum. **VKI:** Vücut kitle indeksi,*Kruskal Wallis testi

Çalışmamızda VKI <25, 25-30 ve >30 olan üç grup arasında mevsimsel olarak hastalık aktivite indekslerinin skor ortalamaları karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında ilkbahar, yaz ve kış mevsimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken, sonbahar mevsiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,0$). Sonbahar mevsimindeki mevsimsel değişime VKI alt gruplarına göre ayrı ayrı bakıldığında; VKI 25-30 olan 2.grup ile >30 olan 3.grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu dört hastalık aktivite indeksi ile de gösterilmiştir ($p<0,05$), VKI <25 olan 1.grup ile 25-30 arasında olan 2. grup arasında ise DAS28-ESR ve DAS28-CRP skor ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, SDAI ve CDAI skor ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$), VKI <25 olan 1. grup ile >30 olan 3.grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 38).

Tablo 38. Mevsimsel DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skor ortalamalarının VKI gruplarına göre değişim analizi

	VKİ			p*	p**
	<25 (n=12) Ort± SS SS	**25-30 (n=32) Ort± SS**	**>30 (n=41) Ort±**		
DAS28-ESR-i	2,66±0,97	2,59±0,72	0,86±0,83	0,310	
Med(Min-Maks)	2,71(0,77-3,97)	2,47(0,97-3,97)	2,69(0,97-4,75)		
DAS28-ESR-y	2,82±1,09	2,62±0,63	2,82±0,87	0,834	
Med(Min-Maks)	2,55(1,72-5,64)	2,59(1,13-3,79)	2,66(1,43-5,67)		
DAS28-ESR-s	3,52±1,29	2,73±0,83	3,49±1,14	**0,010**	**2-3=0,003**
Med(Min-Maks)	3,64(1,68-6,33)	2,61(0,96-4,77)	3,21(0,91-6,19)		
DAS28-ESR-k	2,96±1,01	2,73±0,83	3,36±1,28	0,346	
Med(Min-Maks)	2,66(1,79-4,64)	2,80(0,47-4,88)	3,21(0,77-6,67)		
DAS28-CRP-i	2,29±0,73	2,96±0,96	2,29±0,74	0,364	
Med(Min-Maks)	2,34(1,46-3,34)	1,90(1,46-3,63)	2,25(1,19-3,74)		
DAS28-CRP –y	2,14±1,08	2,04±0,62	2,13±0,77	0,583	
Med(Min-Maks)	1,48(1,46-4,99)	1,82(1,46-3,08)	1,91(1,46-4,91)		
DAS28-CRP –s	2,77±1,05	1,99±0,55	2,71±0,99	**0,009**	**2-3=0,003**
Med(Min-Maks)	2,83(1,46-4,64)	1,75(1,46-4,22)	2,52(1,46-5,16)		
DAS28-CRP –k	2,30±0,91	2,09±0,76	2,72±1,11	0,140	
Med(Min-Maks)	1,91(1,21-3,9)	1,80(1,16-4,39)	2,38(1,36-5,80)		
SDAI-i	8,11±6,84	2,30±0,98	7,95±7,03	0,453	
Med(Min-Maks)	8,33(0,33-18,33)	2,96(0,33-21,33)	7,68(0,33-24,06)		
SDAI-y	7,83±10,52	6,19±7,00	8,88±8,37	0,197	
Med(Min-Maks)	2,32(0,31-35,68)	4,81(0,31-18,84)	8,12(0,31-41,25)		
SDAI-s	11,00±8,23	5,45±4,90	9,92±7,89	**0,003**	**1-2=0,012**
Med(Min-Maks)	10,83(0,3-24,87)	2,89(0,31-19,09)	8,05(0,31-28,38)		**2-3=0,002**
SDAI-k	6,45±6,18	4,75±5,30	9,07±8,78	0,336	
Med(Min-Maks)	4,58(0,18-17,75)	4,10(0,12-22,80)	8,64(0,24-39,24)		
CDAI-i	7,25±6,49	5,53±6,94	7,15±6,79	0,458	
Med(Min-Maks)	8,00(0-32)	2,50(0-21)	7,00(0-22)		
CDAI-y	7,00±9,75	4,84±4,86	7,71±7,82	0,346	
Med(Min-Maks)	2,00(0-32)	4,00(0-18)	7,00(0-36)		
CDAI-s	10,25±7,82	4,06±4,97	8,93±7,68	**0,005**	**1-2=0,011**
Med(Min-Maks)	10,50(0-22)	2,00(0-17)	7,00(0-26)		**2-3=0,005**
CDAI-k	5,67±5,74	5,88±6,77	8,10±8,45	0,436	
Med(Min-Maks)	3,50(0-17)	3,50(0-22)	7,00(0-39)		

n: Olgu sayısı, **Ort:** Ortalama **SS:** Standart sapma, **Med:** Medyan, **Min**: Minimum**, Maks**: Maksimum, **DAS28-ESR:** Hastalık aktivite skoru-28-eritosit sedimentasyon hızı, **DAS28-CRP:** Hastalık aktivite skoru-28-C-reaktif protein, **SDAI:** Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, **CDAI**: Klinik hastalık aktivite indeksi, **i:** İlkbahar, **y:** Yaz, **s:** Sonbahar**, k:** Kış**, VKI:** Vücut kitle indeksi, **1**=VKI<25, **2=**VKI 25-30, **3**=VKI>30, *****Kruskal Wallis testi,****** Mann-Whitney U testi.

TARTIŞMA

Romatoid artritli hastalarda geçerliliği kanıtlanmış olan çeşitli hastalık aktivite ölçekleri kullanılmaktadır. Hastalık aktivasyonunu doğru yansıtmaları, değişimlere duyarlı olmaları, hastalık aktivite durumları arasında iyi ayrım yapabilmeleri, remisyon kriterlerini içermeleri ve klinikte uygulanabilir olmaları nedeniyle en iyi hastalık aktivite ölçekleri olarak; DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI, CDAI, PAS (Patient Activity Scale), PAS-II) seçilmiştir (89). Çalışmamızda DAS28 (ESR ve CRP), SDAI ve CDAI olmak üzere dört farklı hastalık aktivite ölçeğinin mevsimsel duyarlılığını karşılaştırmayı ve hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Literatürde RA'da mevsimsel dalgalanma olduğundan bahsedilmektedir (3). Hava veya mevsimsel değişimlerin romatizmal hastalıkları etkilediği düşüncesi yaygındır. Ayrıca literatürde hastalık aktivitesi ile D vitamini arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar olmasına rağmen; bu ilişkiyi dört mevsimde ve birkaç hastalık aktivite ölçeği ile birlikte değerlendiren çalışma olmaması nedeniyle bu ilişkiyi de inceledik.

Literatürde RA'da hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma olduğunu bildiren yayınlar arasında en kapsamlı olan Likuni ve ark. (3)'nın 1665 RA tanılı hasta grubu ile yaptıkları 5 yıllık gözlemsel kohort çalışmasında, RA'da hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma olup olmadığı araştırılmıştır. Hastaları ekim-kasım ile nisan-mayıs aylarında olmak üzere yılda iki kez değerlendirmişler ve hastalık aktivitesini 10 değişken ile (28 eklemde hassas eklem sayısı, 28 eklemde şiş eklem sayısı, DAS28, HAQ, Hasta global VAS, hekim global VAS, hastanın ağrısının VAS değeri, ESH, CRP ve RF) ölçülmüştür. Hastalık aktivitesini gösteren parametrelerden hekim global VAS değeri haricinde hepsinin ilkbahar mevsiminde

daha yüksek, sonbahar mevsiminde ise daha düşük olduğunu saptamışlar ve RA'da hastalık aktivitesini değerlendirmede mevsimsel değişikliklerin önemli rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. Çalışmamızda, hastalık aktivitesini dört mevsimde hem subjektif hem de objektif verilerle inceledik. Çalışmamızda DAS28-ESR ve DAS28-CRP skor ortalamalarını sonbahar ve kış mevsimlerinde daha yüksek; ilkbahar ve yaz mevsimlerinde ise daha düşük olarak saptadık. Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) ve CDAI skor ortalamaları sonbahar mevsiminde diğer mevsimlere göre daha yüksekti; ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Şiş eklem sayısı (28 eklem) ortalamasının ilkbahar mevsiminde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu saptadık. İnflamasyonun göstergeleri olan ESH ve CRP değerlerinin de mevsimsel dalgalanma gösterdiğini saptadık. İlkbahar mevsiminde ESH düzeyleri ortalaması diğer mevsimlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ortalaması ise yaz mevsiminde diğer mevsimlere göre daha yüksekti; bu farklılık ilkbahar-yaz, sonbahar-yaz arasında istatistiksel olarak anlamlı idi. Romatoid artritte hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca hastalık aktivite indekslerini karşılaştırdığımızda, DAS28-ESR ile DAS28-CRP'nin SDAI ve CDAI 'e göre mevsimsel değişikliklere daha duyarlı olabileceği kanısındayız.

Literatürde RA ile sıcaklık, atmosfer basıncı, nem, su buhar basıncı, rüzgar hızı gibi hava değişkenleri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları mevsimsel değişikliklerin RA'yı etkilemediğini rapor ederken (143, 153), bazıları kış aylarında RA hastalarının semptomlarında kötüleşme olduğunu belirtmişlerdir (154-156). Biz çalışmamızda, şehir dışından da gelen hastalarımızın olması sebebiyle hava değişkenleri ile RA aktivitesi arasındaki ilişkiyi inceleyemedik ve mevsimsel dalgalanmada hava koşullarının rolünü belirleyemedik.

Donna ve ark. (157); RA, fibromiyalji ve osteoartrit tanılı 2523 hastanın yer aldığı çalışmalarında, romatizmal hastalıklardaki ağrı ve depresyon skorları üzerine ışık ve mevsimlerin etkisini incelemişler. Depresyon, global hastalık şiddeti ve HAQ ile belirlenen fonksiyonel yetersizlik skorlarında mevsimler arasında farklılık olmadığını bulmuşlar; ancak RA grubunda ağrı skorlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde aydınlık aylarda karanlık aylara göre daha yüksek olduğunu bulmuşlar. Biz de çalışmamızda BDÖ skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde mevsimsel değişim saptamadık. Çalışmamızda depresyon ve fonksiyonel durum haricinde yaşam kalitesini de SF-36 ölçeğini kullanarak değerlendirdik. SF-36 alt parametrelerinden yalnızca SF-36 sosyal fonksiyon ve emosyonel rol skorlarında

mevsimsel değişim olduğunu saptadık, kış mevsiminde skorlar diğer mevsimlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Kış mevsiminde BDÖ skor ortalamalarında benzer şekilde anlamlı bir yükseklik olmadığından, bu durumun RA hastalarının duygudurumundan ziyade kış mevsiminde çevresel kısıtlılıklarından dolayı dışarı çıkamamaları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde RA dışında başka romatizmal hastalıklarda da hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma olup olmadığı araştırılmıştır. Amit ve ark. (158) SLE'li hastalarda hastalık aktivitesinde mevsimsel değişimin varlığını araştırdıkları çalışmalarında, yaz aylarında fotosensitivite skorlarının daha yüksek olduğunu saptamışlar; ancak bu duruma ne diğer hastalık bulgularındaki ne de hastalık aktivitesini değerlendirdikleri SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity index) skorundaki artışın eşlik etmediğini bulmuşlardır. Krause ve ark. (159). Behçet hastalığı ve SLE'de hastalık aktivitesininde mevsimsel değişimin varlığını araştırdıkları çalışmalarında, SLE'de hastaların kendi ifadesiyle değerlendirdikleri (eklem ağrısı, yan ağrısı, güçsüzlük, yorgunluk düzeyleri, proteinüride kötüleşme, tromboembolik olayların sıklığında ve medikal tedavide ilaç dozlarında artış) klinik durumlarının kış mevsiminde kötüleştiğini saptamışlar. Behçet hastalığında ise SLE'ye zıt olarak hava koşuları ve hastalık aktivitesi şiddeti arasında ilişki saptamamışlar; ancak bu çalışmada hastalık aktivitesi standart klinik ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmemiştir.

Romatoid artritte hem klinik çalışmalarda hem de günlük klinikte tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde bileşik hastalık aktivite indeksleri çok değerlidir. Salaffi ve ark. (160) yaptıkları çalışmada, CDAI ve DAS28'nin birbirleriyle önemli düzeyde korele olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca DAS28 ve CDAI'nin HAQ ile önemli ölçüde korele olduğunu göstermişler; ancak hastalar hastalık aktivasyonunu göre kategorize edildiğinde, hem orta/yüksek hastalık aktivitesinde hem de remisyonda olan hastaların yüzdesi açısından iki indeks arasında büyük farklılıkların olduğunu saptamışlardır. Smolen ve ark. (73) yaptıkları çalışmada, SDAI'nin hem DAS28 hem de HAQ ile önemli ölçüde korele olduğunu bulmuşlardır. Hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde DAS28 ve ACR yanıt kriterleri ile karşılaştırılabilir düzeyde hassas ve geçerli bir ölçek olduğunu belirtmişler ve kolay hesaplanabilir olması ile de RA tedavisinin yanıtının değerlendirilmesinde günlük klinikte kullanımını önermişlerdir. Biz çalışmamızda bütün mevsimlerde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skor ortalamalarının değişimlerinin birbirleriyle pozitif yönde anlamlı düzeyde korele olduğunu saptadık. Bütün mevsimlerde en yüksek korelasyon katsayısı SDAI ve CDAI arasında saptandı. Ayrıca CDAI ile ESH arasında hiçbir mevsimde anlamlı bir

korelasyon saptamazken; CRP ile CDAI arasında ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde pozitif yönde anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttu; ancak kış mevsiminde anlamlı ilişki saptamadık. Bu nedenle hastalık aktivasyonunu CRP'nin ESH'ye göre daha iyi yansıtabileceğini düşünmekteyiz. Yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde biz de bütün mevsimlerde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skor ortalamaları ile HAQ arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptadık.

Welsing ve ark. (161) romatoid artrit süreci üzerinde hastalık aktivitesi, eklem destrüksiyonu ve fonksiyonel yetersizliği ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, erken RA'da fonksiyonel yetersizliğin daha çok hastalık aktivitesi ile hastalığın geç dönemlerinde ise eklem hasarı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda görüntüleme yöntemlerini kullanmamış olsak da hastalarımız tanı süresi 5 yıl ve üzerinde olan yerleşmiş RA grubundan oluştuğu için biz HAQ ile hastalık aktivitesinin hastalığın ileri dönemlerinde de anlamli ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Biz çalışmamızda ayrıca BDÖ ile hastalık aktivite indekslerinin ve mevsimsel değişim saptadığımız SF-36 sosyal fonksiyon ve emosyonel rol skorları ile hastalık aktivitesi indekslerindeki mevsimsel değişimin ilişkisini de inceledik. Bütün mevsimlerde bütün hastalık aktivite indeksleri ile BDÖ skor ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptadık. SF-36 sosyal fonksiyon ve emosyonel rol skorları ile hastalık aktivite indekslerinin ilişkisine baktığımızda ise ilkbahar mevsimi dışındaki mevsimlerde bütün aktivite indeksleri ile arasında negatif yönde anlamlı düzeyde ilişki mevcuttu.

Hamdi ve ark. (162) DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI indekslerinin benzerliklerini inceledikleri çalışmalarında, SDAI ve CDAI'nin DAS28 ile iyi seviyede benzerliğinin olduğunu saptamış ve SDAI ve CDAI'nin basit ve hızlı hesaplanabilir olması nedeniyle hastaların takibinde avantajlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu farklı hastalık aktivite indeksleri arasında düşük ve yüksek hastalık aktivite durumunu karşılaştırılabilir olarak bulmuşlar; ancak SDAI ve CDAI'e göre remisyon tanımının daha katı olduğunu düşünmüşlerdir. Matsui ve ark. (163) DAS28-ESR ve DAS28-CRP indekslerinin hastalık aktivitesini ve hastalık aktivitesindeki iyileşmeyi göstermedeki duyarlılıklarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, DAS28-CRP 'nin DAS28-ESR'ye göre hastalık aktivitesini daha hafife aldığı ve EULAR yanıt kriterlerine göre hastalık aktivitesindeki iyileşmeyi daha yüksek gördüğünü belirtmişlerdir. Biz de bu çalışmaya benzer sonuçlar elde ettik. Dört farklı hastalık aktivite indekslerinin dört farklı mevsimde hastalık aktivasyon durumlarını karşılaştırdığımız çalışmamızda, DAS28-CRP'ye göre remisyonda olan hastaların yüzdesini

bütün mevsimlerde diğer ölçeklere göre daha yüksek olarak bulduk. DAS28-CRP ile DAS28-ESR, SDAI ve CDAI arasında olan bu farklılık ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde istatistiksel olarak anlamlı iken, kış mevsiminde yalnızca DAS28-ESR ile olan farklılık anlamlı düzeydeydi.

Çalışmamızda hastalık aktivitesini belirlemede kullandığımız değişkenlerin mevsimlere göre birbirleriyle ilişkilerini inceledik. Akut faz reaktanlarından ESH ile CRP arasında ilkbahar mevsiminde zayıf korelasyon, diğer mevsimlerde ise orta şiddette korelasyon olduğunu saptadık. İlkbahar, sonbahar ve kış mevsimlerinde akut faz reaktanları ile ne hassas eklem ne de şiş eklem arasında anlamlı bir ilişki saptamadık; ancak yaz mevsiminde ESH ile şiş eklem; CRP ile hassas eklem arasında zayıf korelasyon olduğunu bulduk. Aksine bütün mevsimlerde hassas eklem sayısı hem hekim global VAS hem de hasta global VAS değeri ile anlamlı düzeyde korele idi. Şiş eklem sayısı ise yalnızca sonbahar mevsiminde hasta global VAS ile korele değildi, diğer mevsimlerde hem hasta global VAS hem de hekim global VAS ile korele olduğunu saptadık. Hekim global VAS ile hasta global VAS arasında bütün mevsimlerde yüksek-çok yüksek ilişki olduğunu saptadık. Romatoid artrite hastalık aktivitesini değerlendirmede klinik değerlendirmenin laboratuvar değerlendirmeden daha üstün olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle laboratuvar değerlendirme içermeyen ve diğer indekslerle yüksek korelasyon gösteren CDAI indeksinin kolay hesaplanabilir olması ve hastaların hızlı bir şekilde değerlendirmesine olanak sağlaması açısından avantajlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Nielsen ve ark. (164) yaptıkları çalışmalarında, şiş eklemin hassas ekleme göre radyolojik kemik lezyonlarının progresyonu ile daha fazla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda, hassas eklemin şiş ekleme göre DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI olmak üzere baktığımız tüm hastalık aktivite indeksleri ile daha fazla ilişkili olduğunu ve hatta sonbahar ile kış mevsimlerinde bu farkın daha fazla olduğunu saptadık. Sonbahar ve kış mevsimlerinde hassas eklem ile dört indeks arasında yüksek korelasyon mevcutken, şiş eklem ile indeksler arasında düşük-orta düzeyde korelasyon olduğunu saptadık. Bahsedilen çalışmadan farklı olarak çalışmamızda radyolojik görüntüleme yöntemlerini kullanmadığımız için bu ilişkinin sonucunu değerlendiremedik; ancak RA'da fonksiyonel durumu değerlendirmek için kullanımı önerilen HAQ ile hassas eklem sayısının bütün mevsimlerde düşük-orta düzeyde korele olduğunu; buna karşın şiş eklem sayısı ile HAQ skorunun ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde anlamlı düzeyde ilişkili olmayıp, yaz ve kış mevsimlerinde ise düşük düzeyde ilişkili olduğunu saptadık.

Literatürde D vitamini düzeylerinin mevsimsel olarak değiştiğine ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Cutolo ve ark. (165) yaptıkları çalışmalarında, 54 RA'lı İtalyalı (güney Avrupalı), 64 RA'lı Estonyalı (kuzey Avrupalı) kadın hasta ve benzer yaşlarda 35 İtalyan ve 30 Estonyalı sağlıklı kontrol grubunda yaz ve kış mevsimlerinde D vitamini düzeyleri ile DAS28 skorlarını karşılaştırmışlar. İtalyalı RA'lıların hem yaz hem de kış mevsimlerinde 25 (OH) Vitamin D düzeyleri Estonyalı RA'lılarda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş. Hem Estonyalı hem de İtalyalı RA'lıların yaz ve kış mevsimlerindeki 25 (OH) vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış. İtalyalı RA'lılarda yaz mevsiminde, Estonyalı RA'lılarda ise kış mevsiminde 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile DAS28 arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış.

Craig ve ark. (4) 2010 yılında Amerika'da Afrika kökenli RA tanılı 266 hasta ile yaptıkları çalışmalarında, 25 (OH) Vitamin D düzeyi ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlar. Bu çalışmada Vitamin D eksikliğinin en fazla kış mevsiminde olduğu saptanmış. Biz çalışmamızda serum 25 (OH) vitamin D düzeylerinin kış mevsiminde daha yüksek olduğunu; ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık. D vitamini düzeylerine göre alt gruplara ayrıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel değişim olduğunu saptadık. Yukarıda bahsedilen çalışmadan farklı olarak biz, kış mevsiminde yeterli 25 (OH) Vitamin D düzeyi (>30 ng/ml) olan hastaların yüzdesini daha yüksek, D vitamini eksikliği ve yetersizliği yüzdesini ise daha düşük olarak saptadık. Çalışmamızda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skor ortalamaları arasında hiçbir mevsimde anlamlı bir ilişki saptamadık. Ayrıca serum 25 (OH) Vitamin D3 subgruplarında DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skor ortalamalarını karşılaştırdığımızda ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamazken, kış mevsiminde yalnızca CDAI'e göre 25 (OH) Vitamin D düzeyi <20 ng/ml olan 1.grup ile 20-30 ng/ml olan 2.grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu saptadık; ancak beklenilenin aksine 25 (OH) Vitamin D düzeyi 20-30 ng/ml olan grubunun CDAI skor ortalaması 1.gruptan daha yüksekti. 25 (OH) Vitamin D düzeyi>30 ng/ml olan 3.grup ile diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Welsh ve ark. (166) 170 RA'lı hasta ile yaptıkları çalışmalarında, serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri ile ESH arasında ilişki saptamışlar; ancak CRP ve DAS28 ile 25 (OH) Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptamamışlardır. Bu çalışmada adalimumab tedavisi sonrasında DAS28, ESH ve CRP düzeyindeki iyileşme ile 25 (OH) Vitamin D

düzeylerinin artışı arasında anlamlı ilişki bulunmamış. Biz çalışmamızda serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile CRP ve hassas eklem sayısı arasında hiçbir mevsimde anlamlı korelasyon saptamadık. 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile şiş eklem sayısı arasında yalnızca ilkbahar mevsiminde negatif yönde anlamlı düşük korelasyon olduğunu; 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile ESR düzeyleri arasında ise yalnızca yaz mevsiminde negatif yönde anlamlı düşük korelasyon olduğunu saptadık; ancak hiçbir mevsimde 25 (OH) Vitamin D seviyeleri ile DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Bu nedenle 25 (OH) Vitamin D3 seviyeleri ile RA'da hastalık aktivite ve şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Hong ve ark. (167) RA'da 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile hastalık aktivitesi, inflamatuvar sitokinler, kemik kaybı ve kemik erozyonları arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, 25 (OH) vitamin D ile hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, eklem ağrısının derecesi, sabah tutukluğu süresi ve HAQ skorları arasında anlamlı negatif yönde bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Ayrıca serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile DAS28 skoru, ESH, trombosit sayısı, IL-17 ve IL-23 arasında negatif yönde anlamlı ilişki olduğu bulunmuş. Aynı çalışmada osteopeni ve osteoporozu bulunan RA hastalarının normal kemik mineral yoğunluğuna sahip RA hastalara göre daha düşük düzeyde 25 (OH) Vitamin D seviyelerine sahip olduğu saptanmış. Biz çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmadan farklı olarak HAQ skorları ile serum 25 (OH) Vitamin D seviyeleri arasında hiçbir mevsimde anlamlı bir ilişki saptamadık.

Lagunova ve ark. (168). 25 (OH) Vitamin D yetersizliği ve mevsimsel değişimi yaş, cinsiyet ve VKI'ne göre inceledikleri çalışmalarında, serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile VKI arasında anlamlı ters ilişki olduğunu saptamışlar ve 25 (OH) Vitamin D düzeylerinde mevsimsel değişimi en çok obez olmayan <50 yaş genç erkeklerde bulmuşlar. Biz çalışmamızda hastaları VKI'lerine göre 3 gruba (<25 kg/m2=1.grup, 25-30 kg/m2=2.grup, >30 kg/m2=3.grup) ayırıp mevsimlere göre ESR, CRP, serum 25 (OH) Vitamin D seviyelerini karşılaştırdığımızda gruplar arasında hiçbir mevsimde anlamlı farklılık saptamadık. Buna karşın bu gruplar arasında mevsimsel DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skorlarını karşılaştırdığımızda ilkbahar, yaz ve kış mevsimlerinde anlamlı farklılık bulamadık; ancak sonbahar mevsiminde 2. ve 3. gruplar arasında bütün hastalık aktivite indeksleri ile anlamlı farklılık olduğunu VKI>30 kg/m2 olan 3.grupta hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğunu saptadık. Sonbahar mevsiminde VKI<25 kg/m2 olan 1.grup ile VKI 25-30 kg/m2 olan 2.grup arasında DAS28-ESR ve DAS28-CRP skor ortalamalarında anlamlı farklılık saptamazken,

CDAI ve SDAI skor ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu ve 1.grubun skor ortalamalarının daha yüksek olduğunu saptadık. Bu bilgiler ışığında RA'da vücut kitle indeksinin hem düşüklüğünün hem de yüksekliğinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Araştırmanın kuvvetli yönü, RA'da hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma olup olmadığını araştıran çalışmalar olmasına rağmen bunu birkaç hastalık aktivite indeksiyle beraber araştıran ve bu indekslerin mevsimsel değişim duyarlılığını karşılaştıran çalışmanın olmamasıdır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Çalışmaya ilkbahar mevsiminde 118 RA tanılı hasta ile başlanılmıştır; ancak bazı hastalar düzenli kontrole gelmedikleri için, hastalık aktivasyonuna göre tedavi rejimi değiştirilmesi gereken bazı hastalar ise çalışma sürecinde tedavinin sabit kalmasını istediğimiz için çalışma dışı bırakılmak zorunda kalınmıştır. Çalışmamızda, hastalar mevsimlere göre uygun aylarda değerlendirilmiş olmakla beraber bir hastanın dört viziti için mevsim dönemleri açısından homojenite sağlayamadık. Yani bir hasta bir vizitte mevsim başında, diğer vizitte mevsim ortası ya da sonuna doğru değerlendirilmiş olabilir ve mevsim geçişlerinde değerlendirilen hastalar sonuçları etkilemiş olabilir. Hastalık aktivite indekslerinin mevsimsel duyarlılığını karşılaştıran bir çalışma için hasta sayımız azdır ve bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda, RA'da hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma olduğunu belirledik ve bu mevsimsel değişime DAS28-ESR ve DAS28-CRP'nin SDAI ve CDAI'e göre daha duyarlı olduğunu saptadık. Bütün mevsimlerde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI'nin birbirleriyle ve HAQ skoru ile anlamlı düzeyde korele olduğunu; ancak hiçbir hastalık aktivite indeksinin hiçbir mevsimde serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile anlamlı korelasyonu olmadığını belirledik.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları-Romatoloji kliniğinde yaptığımız bu tez çalışmasında, hastanemiz polikliniklerinde takip edilen RA'lı hastalarda hastalık aktivite indekslerinin mevsimsel duyarlılığını inceledik.

Bu amaçla hazırladığımız çalışmanın sonucunda:

1. Romatoid artritte hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma olduğu görülmektedir.
2. Romatoid artritli hastalarda DAS28-ESR, DAS28-CRP skor ortalamalarının sonbahar ve kış mevsimlerinde ilkbahar ve yaz mevsimlerine göre daha yüksek olduğu; bu farklılığın sonbahar-ilkbahar, kış-ilkbahar, sonbahar-yaz ve kış-yaz arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlenmiştir.
3. Romatoid artritli hastalarda şiş eklem sayısının ilkbahar mevsiminde diğer mevsimlere göre daha yüksek olduğu, bu farklılığın sonbahar-ilkbahar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
4. Romatoid artritli hastalarda ESR ve CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel değişim olduğu saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı düzeylerinin ilkbahar mevsiminde diğer mevsimlere göre daha düşük olduğu, bu farklılığın ilkbahar-yaz, sonbahar-ilkbahar, kış-ilkbahar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlenmiştir. C-reaktif protein düzeylerinin ise yaz mevsiminde diğer mevsimlere göre daha yüksek olduğu, bu farklılığın ilkbahar-yaz ve sonbahar-yaz arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

5. Romatoid artritli hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için kullandığımız SF36 alt parametrelerinden sosyal fonksiyon ve emosyonel rol skorlarının kış mevsiminde diğer mevsimlerden daha düşük olduğunu, bu farklılığın kış-ilkbahar arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gözlemledik.
6. Bütün mevsimlerde DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI skorlarının birbirleriyle ve HAQ ile BDÖ skorlarıyla pozitif yönde anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu saptadık.
7. 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile hastalık aktivite indeksleri arasında hiçbir mevsimde anlamlı ilişki saptamadık.
8. SF-36 alt parametrelerinden sosyal fonksiyon ve emosyonel rol skorları ile SDAI ve CDAI skorları arasında bütün mevsimlerde istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ilişki saptandı.
9. CDAI ile CRP arasında ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki saptandı; ancak CDAI ile ESR arasında hiçbir mevsimde anlamlı ilişki görülmemiştir.
10. Romatoid artritli hastaların DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI'e göre aktivasyon durumlarının sayı ve yüzdeleri arasında bütün mevsimlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. DAS28-CRP'ye göre remisyonda olan hastaların yüzdesi bütün mevsimlerde diğer indekslere göre daha yüksekti. İlkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde DAS28-CRP ile diğer indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcutken, kış mevsiminde yalnızca DAS28-ESR ile DAS28-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu gözlemledik.

ÖZET

Romatoid artrit (RA); başlıca sinovyal eklemlerin inflamasyonuyla karakterize kronik, progresif, otoimmun bir hastalıktır. Romatoid artritte progresyonun ve tedavinin etkinliğinin takibinde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu çalışmanın asıl amacı, romatoid artritte hastalık aktivite indekslerinin mevsimsel duyarlılığını değerlendirmektir. Ayrıca romatoid artritte hastalık aktivitesinde mevsimsel değişimin varlığını ve bu değişimin Vitamin D düzeyleri ile ilişkisini sorguladık. Çalışmaya prospektif, tanı süresi 5 yıl ve üzerinde olan 118 romatoid artrit tanılı hasta ile ilkbahar mevsiminde başlandı, çalışma kış mevsiminde 85 hasta ile tamamlandı. Hastalar her mevsimde birer kez değerlendirildi. Hastalık aktivasyonu DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI ve CDAI ölçekleri ile fonksiyonel durum HAQ anketi ile, yaşam kalitesi SF36 ile, depresyon varlığı BDÖ ile değerlendirildi. Ayrıca her mevsimde serum 25 (OH) Vitamin D düzeylerine bakıldı. Çalışma sonucunda romatoid artritte hastalık aktivitesinde mevsimsel dalgalanma olduğu saptandı. DAS28-ESR ve DAS28-CRP skor ortalamalarının sonbahar ve kış mevsimlerinde daha yüksek olduğu gözlendi. Hastalık aktivasyon parametrelerinden ESR, CRP ve şiş eklem sayısında da mevsimsel değişim olduğu saptandı; fakat SDAI ve CDAI skor ortalamalarında ise mevsimsel değişim gözlenmedi. Bütün mevsimlerde bütün hastalık aktivite indeksleri hem birbirleriyle hem de HAQ skoru ile ilişkili idi. Serum 25 (OH) Vitamin D düzeyleri ile hiçbir hastalık aktivite indeksinin mevsimsel değişimi ilişkili bulunmadı. Çalışmamız romatoid artritte mevsimsel değişimin varlığını birkaç hastalık aktivite indeksini kullanarak araştırması ve bu indekslerin mevsimsel değişim

duyarlılığını karşılaştırma yönleri ile literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızın ileride bu konuda yapılacak olan detaylı çalışmalara temel olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, DAS28, SDAI, CDAI, mevsimsel değişim

SEASONAL SENSITIVITIES OF THE DISEASE ACTIVITY INDICES FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and progressive autoimmune disease which is primarily characterized by the inflammation of synovial joints. In rheumatoid arthritis, evaluation of the disease activity is very important in monitoring the disease progression and effectiveness of the treatment. The main purpose of this study was to evaluate the seasonal sensitivities of the disease activity indices in rheumatoid arthritis. We also evaluated the seasonal variations in the disease activity and questioned the association between these variations and the Vitamin D levels. This prospective study was commenced in the spring season with a total of 118 rheumatoid arthritis patients with a diagnosis of older than 5 years and was completed in winter with 85 patients. Each patient was evaluated once in every season. DAS28-ESR, DAS28-CRP, SDAI and CDAI scales were used to assess the disease activation, HAQ questionnaire was used to assess the functional status, SF36 was recruited for the assessment of life quality, and the presence of depression was evaluated with BDI. Serum 25-(OH) Vitamin D levels were measured in every season. The presence of seasonal fluctuations in the disease activity of rheumatoid arthritis was detected according to the results of this study. Among the parameters of disease activation ESR, CRP and the number of swollen joints were also detected to be subject to seasonal fluctuations, whereas the average SDAI and CDAI scores did not show any seasonal variations. Either of the disease activity indices was also correlated not only with each other but also with the HAQ scores in all seasons. Serum 25-(OH) Vitamin

D levels were not correlated with any fluctuation patterns of any disease activation indices. Our study was the first to evaluate the seasonal fluctuations in rheumatoid arthritis using several disease activity indices and to compare the seasonal sensitivities of the individual indices. We believe that our work will be a basis for more detailed studies in the future.

Keywords: Rheumatoid arthritis, DAS28, SDAI, CDAI, seasonal variations

KAYNAKLAR

1. Ergin S. Romatoid Artrit. In.Beyazova M, Kutsal YG (Editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2016:1803-17.

2. Van Gestel AM, Van Riel PL. Evaluation of early rheumatoid arthritis disease activity and outcome. Bailliere's Clinical Rheumatology 1997;11(1):49-63.

3. Likuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, et al. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. Rheumatology 2007;46(5):846-8.

4. Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcón GS, Conn DL, Jonas B, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010;37(2):275-81.

5. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Family Physician 2011;84(11).

6. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. The Lancet 2016;388:2023-38.

7. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003;107(9):1303-7.

8. Mc Gregor AJ SA. Classification and epidemiology. In: Hochberg MC SA, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editor. Rheumatology. third th ed. Spain: Mosby; 2003: 757-63.

9. Fauci AS. Romatoid Artrit (çeviri: Ş. Ataman, AE. Özdemirel).Akıncı Tan A, Ataman Ş (Editörler). Harrison Romatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013:82-100.

10. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelly's Textbook of Rheumatology; Ruddy S, Harris E, Sledge J; 6th ed., W. B. Saunders Philadelphia, PA, 2001:921-66.

11. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. Arthritis Rheum 2000;43(1):30-7.

12. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. Rheumatology (Oxford, England) 2008;47(4):399-402.

13. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhiro S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. Nat Genet 2003;34(4):395-402.

14. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Hajeer AH. Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. Semin Arth Rheumat 2002;31(6):355-60.

15. Oliver J, Silman A. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2006;35(3):169-74.

16. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: An overview of the analytic epidemiological studies using meth-analysis. J Clin Epidemiol 1990;43(11):1221-30.

17. Symmons DP. Environmental factors and the outcome of rheumatoid arthritis. Best Practice & Res Clin Rheumatol 2003;17(5):717-27.

18. Van Eden W, Hogervorst E, Hensen E, Van der Zee R, Van Embden J, Cohen I. A cartilage-mimicking T-cell epitope on a 65K mycobacterial heat-shock protein: adjuvant arthritis as a model for human rheumatoid arthritis. In: Oldstone M.B.A (Ed). Molecular Mimicry. Current Topics in Microbiology and İmmunology vol 145, Berlin: Springer; 1989: 27-43.

19. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. The Lancet. 2001;358(9285):903-11.

20. Cope A, Schulze-Koops H, Aringer M. The central role of T cells in rheumatoid arthritis. Clin Exper Rheumatol 2007;25(5):4.

21. Kohem CL, Brezinschek RI, Wisbey H, Tortorella C, Lipsky PE, Oppenheimer-Marks N. Enrichment of differentiated CD45RBdim, CD27–memory T cells in the peripheral blood, synovial fluid, and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1996;39(5):844-54.

22. Stanaszek WF, Carlstedt BC. Rheumatoid Arthritis: Pathophysiology. Journal of Pharmacy Practice 1999;12(4):282-92.

23. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid Artritte Etyopatogenez, Klinik ve Laboratuvar Bulgular. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul: Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş; 2002:421-32.

24. Pap T, Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology: role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy 2000;2(5):361-67.

25. Houssiau FA, Devogelaer JP, Damme JV, Deuxchaisnes CND, Snick JV. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. Arthritis Rheum 1988;31(6):784-8.

26. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, Hossle JP, Gay RE, Saurenmann T, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. Am J Pathol 2003;162(4):1221-7.

27. Kumar V AK, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid Arthritis and scleroderma. Robins and Cotran Patologic Basis of Disease. by Saunders, an imprint of Elsevier Inc 2010. p. 3121-5.

28. Akil M, Amos R. ABC of rheumatology. Rheumatoid arthritis--I: Clinical features and diagnosis. BMJ 1995;310(6979):587-90.

29. Ergin S, Şenel K, Baykal T. Romatoid Artrit. Ataman Ş, Yalçın P. (editörler). Romatoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2012:457-507.

30. Harris ED, Sweeney SE, Firestein GS. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS BR, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editor. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier;2013: p. 1109-36.

31. Turesson C, O'fallon W, Crowson C, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. Ann Rheum Dis 2003;62(8):722-7.

32. Sanmarti R, Canete JD, Salvador G. Palindromic rheumatism and other relapsing arthritis. Best Practice & Res Clin Rheumatol 2004;18(5):647-61.

33. Fleming A, Benn R, Corbett M, Wood P. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. Ann Rheum Dis 1976;35(4):361-4.

34. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Euro J Radiol 1998;27:S18-S24.

35. Taştekin N, Tuna H, Kokino S. Romatoid Artritli Hastalarda Ayakta Görülen Deformiteler ve Pedobarografik Değerlendirme. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2003; 49(1):10-6.

36. Masdottir B, Jonsson T, Manfreðsdóttir V, Víkingsson A, Brekkan Á, Valdimarsson H. Smoking, rheumatoid factor isotypes and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39(11):1202-5.

37. Turesson C, Weyand CM, Matteson EL. Genetics of rheumatoid arthritis: Is there a pattern predicting extraarticular manifestations? Arthritis Care Res 2004;51(5):853-63.

38. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 2005;52(3):722-32.

39. Segal R, Caspi D, Tishler M, Fishel B, Yaron M. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31(9):1182-5.

40. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates. Best Practice & Res Clin Rheumatol2005;19(6):1065-79.

41. Gough A, Emery P, Holder R, Lilley J, Eyre S. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. The Lancet 1994;344(8914):23-7.

42. Thorne C, Urowitz MB, Wanless I, Roberts E, Blendis LM. Liver disease in Felty's syndrome. Am J Med 1982;73(1):35-40.

43. Anaya J-M, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al., editors. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Semin Arth Rheumat 1995;24(4):242-54.

44. Gomez-Casanovas E, Sanmartí R, Sole M, Canete JD, Munoz-Gomez J. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: A systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. Arthritis Rheum 2001;44(1):66-72.

45. Neva MH, Kauppi MJ, Kautiainen H, Luukkainen R, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Combination drug therapy retards the development of rheumatoid atlantoaxial subluxations. Arthritis Rheum 2000;43(11):2397-401.

46. Ayvaz OC, Yavasoglu I, Kadikoylu G, Bozkurt G, Bolaman Z. Thrombocytosis in rheumatoid arthritis: JAK2V617F-positive essential thrombocythemia. Rheumatol Int 2012;32(1):269-71.

47. Porter D, Madhok R, Capell H. Non-Hodgkin's lymphoma in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1991;50(5):275-6.

48. Geirsson A, Sturfelt G, Truedsson L. Clinical and serological features of severe vasculitis in rheumatoid arthritis: prognostic implications. Ann Rheum Dis 1987;46(10):727-33.

49. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. Semin Arth Rheumat 1994;24(2):91-104.

50. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, et al. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2002;47(2):155-65.

51. Kroot EJJ, De Jong BA, Van Leeuwen MA, Swinkels H, Van Den Hoogen FH, Van't Hof M, et al. The prognostic value of anti–cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43(8):1831-5.

52. Söderlin M, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in very early arthritis: relation to diagnosis and disease activity. Scand J Rheumatol 2004;33(3):185-8.

53. Van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes RE, Huizinga TW, Thomson W, Worthington J, et al. Quantitative heritability of anti–citrullinated protein antibody–positive and anti–citrullinated protein antibody–negative rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009;60(4):916-23.

54. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. Ann Rheum Dis 1999;58(3):156-63.

55. Weidekamm C, Köller M, Weber M, Kainberger F. Diagnostic value of high-resolution B-mode and doppler sonography for imaging of hand and finger joints in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48(2):325-33.

56. 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 Rheum 1988;31(3):315-24.

57. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62(9):2569-81.

58. Fex E, Jonsson K, Johnson U, Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5–6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. Rheumatology 1996;35(11):1106-15.

59. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73(3):492-509.

60. Buttgereit F, Mehta D, Kirwan J, Szechinski J, Boers M, Alten RE, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). Ann Rheum Dis 2013;72(2):204-10.

61. 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 Rheum 2005;52(11):3360-70.

62. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014;73(1):3-5.

63. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. The Lancet 1999;353(9149):259-66.

64. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. J Inflammation 2010;7:41.

65. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Practice & Res Clin Rheumatol 2010;24(4):513-26.

66. Den Broeder A, Saxne T, Heinegård D, Fenner H, Miltenburg A, Frasa W, et al. Long term anti-tumour necrosis factor α monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. Ann Rheum Dis 2002;61(4):311-8.

67. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. Nature reviews Drug discovery 2010;9(10):767-74.

68. Tutuncu Z, A. K. Anticytokine Therapies. In: Firestein GS BR, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editor. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier;2013. p. 957-77.

69. Fleischmann RM, Halland A-M, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results. J Rheumatol 2013;40(2):113-26.

70. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52(8):2263-71.

71. Van Vollenhoven R, Ernestam S, Geborek P, Petersson I, Cöster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. The Lancet 2009;374(9688):459-66.

72. Walter M, Mohd DS, Hazes J, Lesaffre E, Barendregt P, Luime J. Is tightly controlled disease activity possible with online patient-reported outcomes? J Rheumatol 2014;41(4):640-7.

73. Smolen J, Breedveld F, Schiff M, Kalden J, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology 2003;42(2):244-57.

74. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes J, Jasani M, Dalakos T, Grieveson P, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness inpatients with rheumatoid arthritis. Q J Med 1968;37:393-406.

75. Lansbury J. Report of a three-year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1958;1(6):505-22.

76. Mainland D. A seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1965;8(2):302-34.

77. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, Currey HL. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Correlation with the acute-phase response. Arthritis Rheum 1987;30(6):618-23.

78. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight–joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1989;32(5):531-7.

79. Wolfe F, Kleinheksel S, Cathey M, Hawley D, Spitz P, Fries J. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988;15(10):1480-8.

80. Semble EL. Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation and management. Arch Physical Med Rehabil 1995;76(2):190-201.

81. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992;35(5):498-502.

82. Amos R, Constable T, Crockson R, Crockson A, McConkey B. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. Br Med J 1977;1(6055):195-7.

83. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. J Am Med Assoc 1949;140(8):659-62.

84. Genant HK. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. Am J Med 1983;75(6):35-47.

85. Hodgson R, O'Connor P, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis—image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. Rheumatology 2008;47(1):13-21.

86. Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. Best Practice & Res Clin Rheumatol 2005;19(1):91-116.

87. Cimmino MA, Innocenti S, Livrone F, Magnaguagno F, Silvestri E, Garlaschi G. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the wrist in patients with rheumatoid arthritis can discriminate active from inactive disease. Arthritis Rheum 2003;48(5):1207-13.

88. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, Van Der Heijde D, Balint PV, D'Agostino M-A, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013;72(6):804-14.

89. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American college of rheumatology recommendations for use in clinical practice. Arthritis Care Res 2012;64(5):640-7.

90. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score With 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score Without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). Arthritis Care Res 2011;63(11):14-36.

91. Van Gestel A, Prevoo M, Van't Hof M, Van Rijswijk M, Van de Putte L, Van Riel P. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. Arthritis Rheum 1996;39(1):34-40.

92. Aletaha D, Smolen JS. The simplified disease activity index (SDAI) and clinical disease activity index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. Best Practice & Res Clin Rheumatol 2007;21(4):663-75.

93. Kawashiri S-y, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2011;50(5):962-5.

94. Balsa A, De Miguel E, Castillo C, Peiteado D, Martín-Mola E. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. Rheumatology 2010;49(4):683-90.

95. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exper Rheumatol 2005;23(39):100-8.

96. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. Ann Rheum Dis 2009;68(6):823-7.

97. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. J İnternal Med 2000;247(2):260-8.

98. Hatun Ş, Bereket A, Calikoglu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi. 2003;46(3):224-41.

99. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Endocrinol Metabol Clin North America 2010;39(2):381-400.

100. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metabol 2011;96(7):1911-30.

101. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol 2005;289(1):8-28.

102. Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008;47(11):1617-21.

103. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. Rheum Dis Clin North Am 2012;38(1):1-11.

104. Ono T, Tanaka H, Yamate T, Nagai Y, Nakamura T, Seino Y. 24R, 25-dihydroxyvitamin D3 promotes bone formation without causing excessive resorption in hypophosphatemic mice. Endocrinology 1996;137(6):2633-7.

105. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. J Bone Min Res 1998;13(3):325-49.

106. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. Ann Rheum Dis 2007;66(9):1137-42.

107.Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis role of vitamin D receptor polymorphisms. Rheumatology 2009;48(4):342-6.

108.Lips P. Vitamin D physiology. Progress Biophysics Mol Biol 2006;92(1):4-8.

109.Pfeifer M, Begerow B, Minne H. Vitamin D and muscle function. Osteop Int 2002;13(3):187-94.

110.Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. Ann Nutrition Metabol 2009;54(4):291-300.

111.Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004;291(16):1999-2006.

112.Staud R. Vitamin D: more than just affecting calcium and bone. Current Rheumatol Rep 2005;7(5):356-64.

113. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutrition 2008;87(4):1080-6.

114.Norman AW. Receptors for 1α, 25 (OH) 2D3: past, present, and future. J Bone Min Res 1998;13(9):1360-9.

115.Nemere I, Farach-Carson MC. Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. Biochem Bioph Res Commun 1998;248(3):443-9.

116.Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch İnternal Med 2007;167(11):1159-65.

117.Tümay S. D hormonu: Güncel Gelişmeler. Hacettepe Tıp Dergisi 2011;42:14-27.

118.Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention 2004;13(9):1502-8.

119.Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus. Hormones (Athens) 2014;13(2):163-81.

120.Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. Am Family Physician 2009;80(8):841-6.

121. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: an evidence-based review. The Journal of the American Board of Family Medicine 2009;22(6):698-706.

122. Straube S, Moore AR, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. Pain 2009;141(1-2):10-3.

123. Provvedini DM, Tsoukas C, Deftos L, Manolagas S. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. J Immunol 1986;136(8):2734-40.

124. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Endocrinol Metabol Clin North America 2010;39(2):365-79.

125. Pei FH, Wang YJ, Gao SL, Liu BR, Du YJ, Liu W, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and ulcerative colitis susceptibility in Han Chinese. J Digestive Dis 2011;12(2):90-8.

126. Naderi N, Farnood A, Habibi M, Derakhshan F, Balaii H, Motahari Z, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol 2008;23(12):1816-22.

127. Simmons J, Mullighan C, Welsh K, Jewell D. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. Gut 2000;47(2):211-4.

128. Lee YH, Bae S-C, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Molecular Biology Reports 2011;38(6):3643-51.

129. Borba V, Vieira J, Kasamatsu T, Radominski S, Sato E, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. Osteoporosis Int 2009;20(3):427-33.

130. Kröger H, Penttilä I, Alhava E. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1993;22(4):172-7.

131. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 2004;50(1):72-7.

132. Cutolo M, Otsa K, Yprus M, Seriolo B. Vitamin D and rheumatoid arthritis: comment on the letter by Nielen et al. Arthritis Rheum 2007;56(5):1719-20.

133. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. Arthritis Rheum 2007;56(7):2143-9.

134. Ponsonby AL, Lucas R, Mei Ivd. UVR, vitamin D and three autoimmune diseases—multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. Photochem Photobiol 2005;81(6):1267-75.

135. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1, 25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. J Nutrition 1998;128(1):68-72.

136. Karonova T, Andreeva A, Nikitina I, Belyaeva O, Mokhova E, Galkina O, et al. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study. J Steroid Biochem Mol Biol 2016;164:230-4.

137. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Vitamin D eksikliği: Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Basın yayınevi; 2016:119-27.

138. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. JAMA 1995;274(21):1683-6.

139. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutrition 2012;95(6):1357-64.

140. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. Nutrients 2013;5(9):3605-16.

141. Abasolo L, Tobías A, Leon L, Carmona L, Fernandez-Rueda JL, Rodriguez AB, et al. Weather conditions may worsen symptoms in rheumatoid arthritis patients: the possible effect of temperature. Reumatologia Clinica 2013;9(4):226-8.

142. van de Laar MA, Bernelot Moens HJ, van der Stadt RJ, van der Korst JK. Assessment of inflammatory joint activity in rheumatoid arthritis and changes in atmospheric conditions. Clin Rheumatol 1991;10(4):426-33.

143. Latman N. Annual fluctuations in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1980;8(5):725-9.

144. Cutolo M, Villaggio B, Otsa K, Aakre O, Sulli A, Seriolo B. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms. Autoimmun Rev 2005;4(8):497-502.

145. Maestroni GJ, Cardinali DP, Esquifino AI, Pandi-Perumal S. Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arthritis? J Neuroimmunol 2005;158(1):106-11.

146. Scheer F, Buijs RM. Light affects morning salivary cortisol in humans. J Clin Endocrinol Metabol 1999;84:3395-8.

147. Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endocrine Rev 1991;12(2):151-80.

148. Sulli A, Maestroni G, Villaggio B, Hertens E, Craviotto C, Pizzorni C, et al. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. Ann New York Acad Sci 2002;966(1):276-83.

149. Cutolo M. Rheumatoid arthritis: circadian and circannual rhythms in RA. Nature Rev Rheumatology 2011;7(9):500-2.

150. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. J Rheumatol 2003;30(1):167-78.

151. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. Romatizma 2005;20(1):55-63.

152. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenirliği. Psikoloji Derg 1989;7(23):3-13.

153. Hawley DJ, Wolfe F, Lue FA, Moldofsky H. Seasonal symptom severity in patients with rheumatic diseases: a study of 1,424 patients. J Rheumatol 2001;28(8):1900-9.

154. Aikman H. The association between arthritis and the weather. Int J Biometeorol 1997;40(4):192-9.

155. Short C, Bauer W, Reynolds W. Factors which patients believed to have influenced the course of their disease. Rheumatoid Arthritis. Cambridge: Harvard Univ Press 1957;240:253.

156. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. Ann Rheum Dis 1976;35(4):357-60.

157. Hawley DJ, Wolfe F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. Pain 1994;59(2):227-34.

158. Amit M, Molad Y, Kiss S, Wysenbeek A. Seasonal variations in manifestations and activity of systemic lupus erythematosus. Rheumatology 1997;36(4):449-52.

159. Krause I, Shraga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A. Seasons of the year and activity of SLE and Behcet's disease. Scand J Rheumatol 1997;26(6):435-9.

160. Salaffi F, Cimmino M, Leardini G, Gasparini S, Grassi W. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI). Clin Exp Rheumatol 2009;27(4):552-9.

161. Welsing PM, Van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeney LA, Van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001;44(9):2009-17.

162. Hamdi W, Néji O, Ghannouchi M, Kaffel D, Kchir M. Comparative study of indices of activity evaluation in rheumatoid arthritis. Ann Physical Rehabil Med 2011;54(7):421-8.

163. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. Ann Rheum Dis 2007;66(9):1221-6.

164. Ingeman-Nielsen M, Halskov O, Hansen TM, Halberg P, Stage P, Lorenzen I. Clinical synovitis and radiological lesions in rheumatoid arthritis: a prospective study of 25 patients during treatment with remission-inducing drugs. Scand J Rheumatol 1983;12(3):237-40.

165. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi M, et al. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. Clin Exp Rheumatol 2006;24(6):702-4.

166. Welsh P, Peters MJ, McInnes IB, Lems WF, Lips PT, McKellar G, et al. Vitamin D deficiency is common in patients with RA and linked to disease activity, but circulating levels are unaffected by TNFα blockade: results from a prospective cohort study. Ann Rheum Dis 2011;70(6):1165-7.

167. Hong Q, Xu J, Xu S, Lian L, Zhang M, Ding C. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2014;53(11):1994-2001.

168. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. Anticancer Res 2009;29(9):3713-20.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2016/13	
	PROTOKOL ADI	Romatoid Artritte Hastalık Aktivite İndekslerinin Mevsimsel Duyarlılığı	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Nurettin TAŞTEKİN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 03/16**	**Tarih:17.02.2016**	
	Fakültemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nurettin TAŞTEKİN 'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ayşe ŞAHİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☒ H☐	E☐ H☒	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E☐ H☒	E☒ H☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.02.2016 tarih ve 03/16 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

- **Araştırmanın bilimsel adı:**Romatoid artritte hastalık aktivite indekslerinin mevsimsel duyarlılığı
- **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı**: Romatoid artritte hastalığın takibinde kullandığımız ve hastalığın ne kadar aktif olduğunu anlamamıza yardımcı olan ölçeklerden hangileri mevsimsel değişikliklerden daha çok etkileniyor?
- **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:**

  Prof.Dr.Nurettin Taştekin

  Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
- **Araştırmanın amacı:**Amacımız**;** Romatoid artritte hastalığın takibinde kullandığımız ve hastalığın ne kadar aktif olduğunu gösteren ölçeklerin mevsimsel değişimlerinin saptanması ve birbirleriyle karşılaştırılmasıdır..
- **Araştırmanın niteliği (klinik, laboratuvar, epidemiyolojik, tez çalışması vb.):**

  Uzmanlık tezi
- **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:**01/03/2016, 15 ay
- **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:**100 romatoid artritli gönüllü
- **Araştırma sırasında uygulanacak olan invaziv yöntemler dahil olmak üzere gönüllüye uygulanacak yöntem, girişim ve tedavilerin tümü:** Hastalığın ne kadar aktif olduğunu anlamak için her mevsim birer kez olmak üzere toplam dört kez kan tetkiki yapılacak ve muayene edilecek.Hastalara her muayenede yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ve depresyon varlığının araştırılması amacıyla anket doldurulacak.
- **Araştırmanın deneysel kısımları:** Deney yapılmayacak
- **Farklı uygulama ve girişimler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı:**(-)

- **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Romatoid artrit hastası olup gönüllü olmaları
- **Araştırmadan doğrudan gönüllü için beklenen yarar:** Romatoid artitte hastalığın ne kadar aktif olduğunu gösteren ölçeklerden hangisinin mevsimsel değişikliklerden daha az etkilendiğini saptadığımızda, bu hastaların takibinde daha çok bu ölçeği kullanarak daha güvenilir bir tedavi planlaması yapabileceğiz.
- **Gönüllünün sorumlulukları:** Gönüllü, çalışmada yer alan testlerin tümüne katılmakla sorumludur.

  Gönüllünün (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacaksa ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da) maruz kalabilecekleri riskler veya rahatsızlıklar: Herhangi bir risk söz konusu değildir

  Risklere karşı alınan önlemler: (-)
  Gönüllüye alternatif olarak uygulanabilecek olan diğer yöntemler ve bunların olası yarar ve zararları: Alternatif olarak uygulanabilecek herhangi bir yöntem bulunmamaktadır.
- **Araştırmaya bağlı olarak bir zarar oluştuğunda verilecek tazminat ve sağlanacak tedaviler:** (-)
- **Gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler:** (-)

  Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler: Çalışmaya katılan gönüllüler istediği an çalışmayı reddetme ve çalışmadan çekilme hakkına sahiptirler.
- **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?:** Değerlendirmeler sırasında hastaya test sonuçlarıyla ilgili gerekli bilgiler, gönüllünün istemesi halinde verilecektir.
- **Gönüllülerin araştırma hakkında, kendileri hakkında ya da araştırmayla ilgili herhangi bir beklenmedik olay hakkında daha fazla bilgi edinebilmesi için temasa geçebileceği kişi ve kendisine günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası:** Dr.Ayşe Şahin:0536 459 49 10

  Gönüllülerden elde edilecek olan biyolojik materyallerin hangi amaçlarla kullanılacağı: Alınan kan örnekleri gönüllülerin hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılacaktır.
- **Gönüllülerden elde edilecek biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için onay:**
- **"Romatoid Artritte Hastalık Aktivite İndekslerinin Mevsimsel Duyarlılığı" araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar, vb…);**

  ☐ **Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.**

  ☐ **İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.**

  ☐ **Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.**

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabileceğini biliyorum.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun gerekli gördüğünde, gizliliğimin korunması ilkesine uygun olarak, araştırma konusuyla ilişkili orijinal tıbbi kayıtlarıma doğrudan erişimde bulunabileceğini biliyorum

İlgili yasal düzenlemeler gereğince kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağı; araştırma sonuçlarının bilimsel toplantılarda sunulabileceği ya da yayınlanabileceği, ancak, bu tür durumlarda kimliğimin kesin olarak gizli tutulacağı bana açıklandı.

Araştırma konusuyla ilgili olarak, çalışmaya devam etme isteğimi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde bana ya da yasal temsilcime zamanında bilgilendirme yapılacağı bana açıklandı.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Yukarıda konusu belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun tam imzalı bir kopyasını aldım.

- ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Adresi (varsa telefon ve/veya faks numarası):

.....

.....

Tarih:

- ***Açıklamaları yapan araştırmacının***

Unvanı, Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

Görev yaptığı bölüm:

İmzası:

Tarih:

Ek 3

Hasta Adı Soyadı: Kayıt tarihi: __/__/__

TC Kimlik No: Telefon:

Doğum Tarihi:(AY/YIL): __/__ Protokol no:

Medeni durum: Bekar ☐

Dul ☐

Evli ☐

Eğitim durumu:

Okur _yazar değil ☐

İlkokul mezunu ☐

Lise mezunu ☐

Üniversite mezunu ☐

Yüksek lisans mezunu ☐

Meslek:

Hastalık öncesi:

Şimdiki:

RA ile ilgili meslek değişimi var mı?

Evet ☐ Hayır ☐

RA ile ilgili meslek kaybınız var mı?

Evet ☐ Hayır ☐

Gelir durumu:

<500 TL ☐ 500-1000 TL ☐ 1000-2000 ☐ >2000 TL ☐

<u>Şikayetin Öyküsü</u>

Şikayetlerin ilk başladığı tarih: (GÜN/AY/YIL) :__/__/__

İlk tanı tarihi: (GÜN/AY/YIL) :__/__/__

İlk tanıyı koyan merkez

Sağlık ocağı ☐

Devlet hastanesi ☐

Üniversite hastanesi ☐

Özel sağlık kurumu ☐

Diğer _____

İlk tanıyı koyan hekimin branşı

Birinci basamak hekimi

Fizik tedavi uzmanı

Romatoloji uzmanı

İç Hastalıkları uzmanı

Ortopedi uzmanı

Diğer_____

Şikayetin başladığı eklemler başladı?

- Elin küçük eklemleri(MCP,PIP VE DIP)
- El bileği
- Dirsek
- Omuz
- Kalça
- Diz
- Ayak bileği
- Ayağın küçük eklemleri(MTP,IP)

İlk eklem şikayeti ne zaman başladı?

- Servikal
- Torakal
- Lomber
- Sakroiliak

- 0-10 yaş
- 10-20 yaş
- 20-30 yaş
- 30-40 yaş
- 50-60 yaş
- 60 yaş üstü

<u>Özgeçmiş</u>

Sigara

- Hiç içmemiş
- İçmiş bırakmış
- Halen içiyor

Alkol

- Hiç içmemiş
- İçmiş bırakmış
- Halen içiyor

Egzersiz alışkanlığı

- Var
- Yok
- Düzensiz

Geçirilmiş operasyon-eklem operasyonu

- Var
- Yok

Menopoz

- Var
- Yok

Kemik kırığı

- Yok
- Var

Romatoid artrite bağlı gelişen fiziksel rahatsızlıklarınız var mı?

- Yok
- Var
  - Kalp hastalığı
  - Akciğer hastalığı
  - Göz tutulumu
  - Sinirlerde sıkışma uyuşma,karıncalanma
  - Sık enfeksiyon geçirme

Vertebral kırık

- Boyun
- Bel
- Sırt

Non vertebral kırık

- Femur
- Radıus
- Diğer

Tendon kopması

Diğer(osteoporoz…. v.s)

Başka bir hastalığınız var mı?

Yok

Var

Hipertansiyon

Diyabetes Mellitus

Kardiyovasküler hastalık

Serebrovasküler hastalık

Diğer

RA nedeniyle kullandığınız ilaçlar:

RA harici hastalıklarınız için kullandığınız ilaçlar:

Kaç yıldır burada(TUTF FTR,ROMATOLOJİ) takip ediliyorsunuz?

<u>Soygeçmiş</u>

Ailede romatizmal hastalık öyküsü

Yok

Var

Birinci derece akraba(anne baba kardeşler)

AS

RA

Kollojen doku hastalığı

PSA

Diğer

İkinci derece akraba(amca,hala,dayı,teyze,büyükanne,büyükbaba)

AS

RA

Kollojen doku hastalığı

PSA

Diğer

Sistem sorgusu

Eklem dışı yakınmalarınız var mı?

Yok

Var:_____

Fizik muayene

Boy _____ cm

Kilo _____kg

VKİ(kg/m2)_____

Deformiteler:

Deformite yok

Deformite var

Ayak deformitesi

Dirsek deformitesi

Diz deformitesi

Düğme iliği

Kuğu boynu

Ulnar deviasyon

Z deformitesi

El bileğinde volar subluksasyon

MCP eklemlerde volar subluksasyon

Diğer

Ekstraartiküler tutulum:

Ekstraartiküler tutulum yok

Ekstraartiküler tutulum var

Göz tutulumu

Pulmoner tutulum

Nörolojik tutulum

Renal tutulum

Kardiyovasküler tutulum

İnflamatuar barsak hastalığı

Laboratuar

Hemoglobin _____g/dl

Hematokrit _____%

MCV_____fL

Lökosit_____X10

Eritrosit sedimentasyon hızı(ESH)_____mm/sa

C-reaktif protein(CRP)_____mg/l

25-hidroksi vitamin d3_____ng/ml

Trombosit_____

Hastalık aktivite değerlendirme

Ağrı değerlendirimi(gece) Ağrı yok 0_____10 şiddetli ağrı

Ağrı değerlendirimi (total) Ağrı yok 0_____10 şiddetli ağrı

Doktorun hastayı ağrı değerlendirimi Ağrı yok 0_____10 şiddetli ağrı

Hastanın kendini genel olarak değerlendirimi İyi 0_____10 çok kötü

Doktorun hastayı genel olarak değerlendirimi İyi 0_____10 çok kötü

Hassas eklem sayısı:

Şiş eklem sayısı:

Kısıtlı eklem sayısı:

Sabah tutukluğu süresi: 0_____yarım saat_____1 saat_____2 saat

Sabah tutukluğu düzeyi : Yok_____10 çok şiddetli

Halsizlik/yorgunluk düzeyi Yok_____10 çok şiddetli

Yaygın kas iskelet sistemi ağrısı Ağrı yok 0_____10 şiddetli ağrı

		Left		**Right**	
		Swollen	Tender	Swollen	Tender
Shoulder					
Elbow					
Wrist					
MCP	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
PIP	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
Knee					

DAS28(sedim) skor_____

Remisyon

Düşük aktivasyon

Orta aktivasyon

Şiddetli aktivasyon

DAS28(crp)skor_____

Remisyon

Düşük aktivasyon

Orta aktivasyon

Şiddetli aktivasyon

SDAI skor_____

Remisyon

Düşük aktivasyon

Orta aktivasyon

Şiddetli aktivasyon

CDAI skor_____

Remisyon

Düşük aktivasyon

Orta aktivasyon

Şiddetli aktivasyon

Ek 4

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

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

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

	Rahatça yapıyorum	Biraz zorlanarak yapıyorum	Çok zor yapıyorum	Hiç yapamıyorum
GİYİNİP KUŞANMA				
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dâhil, kendiniz giyinebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	0	1	2	3
DOĞRULMA				
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	0	1	2	3
YEMEK YEME				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Dolu bir fincanı veya bardağı ağzınıza götürebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	0	1	2	3
YÜRÜME				
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	0	1	2	3
HİJYEN				
Kendi kendinize yıkanıp, kurulanabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	0	1	2	3
UZANMA				
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	0	1	2	3
KAVRAMA				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	0	1	2	3
GÜNLÜK İŞLER				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	0	1	2	3
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	0	1	2	3
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	0	1	2	3

Önemli Not: Herhangi bir aktivitenin gerçekleştirilmesi için yardımcı bir **cihaz** kullanılıyorsa puan en az **1**, bir **kişinin yardımı** gerekiyorsa puan en az **2,** hem cihaz hem de bir kişi yardımı gerekiyorsa da puan 3 olarak işaretlenmelidir. Toplam skor en fazla 60 olabilir. Yüksek puan düşük sağlık durumunu gösterir.

Toplam Skor (0-60):

_____

Ek 5

SF-36 (Kısa Form 36)

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

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacındadır. Size en uygun yanıtı verin.

1 Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5

2 Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

	Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
Bir yıl öncesinden	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5

3 Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	1-Evet Çok Kısıtlı	2-Evet Biraz Kısıtlı	3-Hayır Hiç Kısıtlı Değil
a) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	❑ 1	❑ 2	❑ 3
b) Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	❑ 1	❑ 2	❑ 3
c) Ağır kaldırmak ve yük taşımak	❑ 1	❑ 2	❑ 3
d) Birkaç kat merdiven çıkmak	❑ 1	❑ 2	❑ 3
e) Bir kat merdiven çıkmak	❑ 1	❑ 2	❑ 3
f) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, yerden bir şey almak veya diz çökmek	❑ 1	❑ 2	❑ 3
g) Bir kilometreden fazla yürümek	❑ 1	❑ 2	❑ 3
h) Birkaç yüz metre yürümek	❑ 1	❑ 2	❑ 3
i) Yüz metre yürümek	❑ 1	❑ 2	❑ 3
j) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	❑ 1	❑ 2	❑ 3

4 Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	1-Evet	2-Hayır
a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	❑ 1	❑ 2
b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	❑ 1	❑ 2
c) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	❑ 1	❑ 2
d) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor gösterdiniz mi?)	❑ 1	❑ 2

5 Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	1-Evet	2-Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	❑ 1	❑ 2
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	❑ 1	❑ 2
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	❑ 1	❑ 2

SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

6 Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi	Çok Az	Orta Derecede	Epeyce	Çok Fazla
❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5

7 Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Hiç Olmadı	Çok Az	Hafif	Orta	Çok	Pek Çok
❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6

8 Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi	Biraz etkiledi	Orta Derecede	Epey Etkiledi	Çok Etkiledi
❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5

9 Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
a) Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6
b) Çok sinirli biri mi oldunuz?	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6
c) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6
d) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6
e) Çok enerjik oldunuz mu?	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6
f) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6
g) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6
h) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6
i) Yorgunluk hissettiniz mi?	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5	❑ 6

10 Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli	Çoğu zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5

11 Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5
d)Sağlığım mükemmeldir.	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 4	❑ 5

Ek 6

Beck Depresyon Ölçeği

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

Aşağıda 21 maddeden oluşan formda yazılı seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Geçtiğimiz **bir (1) hafta** içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan 'bir' ifadeyi işaretleyiniz.

1
- ☐ 0 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
- ☐ 1 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- ☐ 2 Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım.
- ☐ 3 O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum

2
- ☐ 0 Gelecekten umutsuz ve karamsar değilim.
- ☐ 1 Gelecek için karamsarım.
- ☐ 2 Gelecekten hiçbir şey beklemiyorum.
- ☐ 3 Geleceğimden umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3
- ☐ 0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
- ☐ 1 Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha başarısız hissediyorum.
- ☐ 2 Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
- ☐ 3 Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4
- ☐ 0 Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
- ☐ 1 Her şeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum.
- ☐ 2 Artık hiçbir şey tam anlamıyla zevk vermiyor.
- ☐ 3 Her şeyden sıkılıyorum.

5
- ☐ 0 Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
- ☐ 1 Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
- ☐ 2 Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor.
- ☐ 3 Sağlığımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

6
- ☐ 0 Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.
- ☐ 1 Cezalandırılabileceğimi seziyorum.
- ☐ 2 Cezalandırılmayı bekliyorum.
- ☐ 3 Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7
- ☐ 0 Kendimden hoşnutum
- ☐ 1 Kendimden pek hoşnut değilim.
- ☐ 2 Kendime kızıyorum.
- ☐ 3 Kendimden nefret ediyorum.

8
- ☐ 0 Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
- ☐ 1 Zayıf yanlarım ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiririm.
- ☐ 2 Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
- ☐ 3 Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.

9
- ☐ 0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
- ☐ 1 Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor.
- ☐ 2 Kendimi öldürmek isterdim
- ☐ 3 Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10
- ☐ 0 İçimden her zamankinden fazla ağlamak gelmiyor.
- ☐ 1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
- ☐ 2 Çoğu zaman ağlıyorum.
- ☐ 3 Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11
- ☐ 0 Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.
- ☐ 1 Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.
- ☐ 2 Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.
- ☐ 3 Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı

12
- ☐ 0 Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
- ☐ 1 Eskisine göre daha kolay kızıyor veya sinirleniyorum.
- ☐ 2 Şimdi hep sinirliyim.
- ☐ 3 Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

13
- ☐ 0 Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
- ☐ 1 Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum
- ☐ 2 Karar verirken eskisine göre çok güçlük çekiyorum.
- ☐ 3 Artık hiç karar veremiyorum.

14
- ☐ 0 Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum.
- ☐ 1 Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibime geliyor.
- ☐ 2 Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
- ☐ 3 Kendimi çok çirkin buluyorum.

15
- ☐ 0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
- ☐ 1 Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
- ☐ 2 Bir şeyler yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
- ☐ 3 Hiçbir şey yapamıyorum.

16
- ☐ 0 Her zamanki gibi uyuyabiliyorum.
- ☐ 1 Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum.
- ☐ 2 Her zamankinden bir iki saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.
- ☐ 3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.

17
- ☐ 0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
- ☐ 1 Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
- ☐ 2 Yaptığım her şey beni yoruyor.
- ☐ 3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18
- ☐ 0 İştahım her zamanki gibi.
- ☐ 1 İştahım eskisi kadar iyi değil.
- ☐ 2 İştahım çok azaldı.
- ☐ 3 Artık hiç iştahım yok.

19
- ☐ 0 Son zamanlarda kilo vermedim.
- ☐ 1 İki kilodan fazla kilo verdim.
- ☐ 2 Dört kilodan fazla kilo verdim.
- ☐ 3 Altı kilodan daha fazla kilo verdim

20
- ☐ 0 Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
- ☐ 1 Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- ☐ 2 Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- ☐ 3 Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

21
- ☐ 0 Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim
- ☐ 1 Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim.
- ☐ 2 Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliyim.
- ☐ 3 Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.

Toplam Beck-D Skoru: _____