



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİK HASTALIĞI OLAN BİREYLERİN SİGARAYA YÖNELİK BİLGİ,  
TUTUM VE DAVRANIŞLARI

Dr. Akif DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2015



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİK HASTALIĞI OLAN BİREYLERİN SİGARAYA YÖNELİK BİLGİ,  
TUTUM VE DAVRANIŞLARI

Dr. Akif DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Yavuz PEHLİVAN

BURSA - 2015

## İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Romatoid Artrit	1
Psöriatik Artrit	27
Sigara ve Etkileri	42
Gereç ve Yöntem	45
Bulgular	47
Tartışma ve Sonuç	58
Kaynaklar	66
Teşekkür	76
Özgeçmiş	77

## ÖZET

İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar (İRH) etyolojisi net bilinmeyen; genetik, otoimmünite ve çevrenin rol oynadığı düşünülen, kronik hastalıklardır. Genetik ve otoimmüniteyle ilgili yoğun çalışmalar olmasına karşın çevresel faktörleri araştıran çalışma sayısı azdır.

Sigara, İRH etyopatogenezinde suçlanan faktörler arasında iyi bilinenlerdendir. Sigara, bazı İRH'ların gelişimine yatkınlık oluşturur, prognozlarını kötüleştirir ve İRH'lı hastalarda artmış hastalık aktivitesi, azalmış fiziksel fonksiyon ve kötü yaşam kalitesiyle ilişkilidir. Sigaranın bırakılması İRH yönetiminde en önemli değiştirilebilir yaşam tarzı faktörüdür.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine 20.02.2015-01.07.2015 tarihleri arasında başvuran İRH'lı olgulara 38 soruluk anket doldurtuldu.

Hastaların 86'sı (%25,4) erkek, 252'si (%74,6) kadın; medyan yaşı 50 yılıdır; 96'sı (%28,4) sigara içen; 56'sı (%16,6) bırakmış; 186'sı (%55) hiç içmemişti; 151'i (%44,9) sigaranın eklemlere zararı olduğunu; 136'sı (%40,5) hastalık belirtilerini artıracığını; 177'si (%52,7) sağlıklılara oranla kendilerinde Miyokart İnfarktüsü (MI) ve Serebro Vasküler Olay (SVO) riskini daha fazla arttıracığını düşünmekteydi. Ortalama Fagerström Nikotin Bağımlılık Test (FNBT) skoru  $2,67 \pm 2,6$  idi. Katılımcıların 75'i (%81,5) sigara bırakmayı denemiş, 52'si (%71,2) başarılı olmuştu. Sigara içenlerin 57'sinin (%66,3) eklem ağrısı olduğunda sigara içtiği; 45'inin (%51,7) sigarayı iyi bir arkadaş olarak tanımladığı; 69'unun (%90,8) benzer hastalığı olanların sigarayı bırakması gerektiğini düşündüğü; 49'unun (%56,3) sigara bırakma konusunda aile hekimi, romatologu ve romatoloji hemşiresinden tavsiye aldığı saptandı.

Sonuç olarak İRH'lı hastalarda sigara içme oranı yüksektir. Hastalık ilişkili bazı faktörler İRH'lı hastaların sigara bırakmasını engellemektedir. Eğitim, etkili ağrı tedavisi, stresle mücadelede yardım, sigarayı bırakma, sonrasında tekrar başlamamaları konusunda destek ve özel bırakma

yöntemlerinin geliştirilmesi sigara bırakmayı kolaylaştırabilir. Diğer önemli faktörlerden Romatoloji çalışanlarının sigara bırakma programları konusunda bilgilendirilmesi ve hastaların takibinin sağlanmasıdır.

**Anahtar kelimeler:** İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklar, Romatoid Artrit, Psöriyatik Artrit, Sigara

## SUMMARY

### **Knowledge and Behavior of and Attitudes Towards Smoking in individuals With Inflammatory Rheumatic Diseases**

Inflammatory Rheumatic Diseases (IRD) is chronic diseases in which genetics, autoimmunity, and environment is thought to play a role. Although lots of studies are present about autoimmunity and genetic, few reports related to environmental factors have been published.

Smoking is one of known factors in pathogenesis of IRD. Smoking predisposes to development of IRD, worsens course of the disease. It is associated with increased disease activity, reduced physical function and poor quality of life. Smoking cessation is the most important modifiable lifestyle factors in IRD management.

The patients, who admitted to Uludag University Faculty of Medicine, Rheumatology Department between the dates 20.02.2015-01.07.2015, were asked to fill 38-item questionnaire.

The study consisted of 338 patients; 86 male, 252 female. The median age was 50 years. 96 patients were smoker, 56 ex-smoked. 151 patients thought smoking was harmful for joints, 136 thought it worsened the symptoms and 177 thought it increased risks for myocardial infarction, cerebrovascular events compared to non-smokers. Mean Fagerstrom Test for Nicotine Dependence score was  $2.67 \pm 2.6$ .

Seventy-five patients tried to stop smoking, 23 failed. 57 stated they smoked when joint pain increased. 45 had defined cigarette as a good friend. Almost all smokers thought that the patients, who had their own diseases, should have stopped smoking. Only half of smokers were advised regarding smoking cessation by a health care provider.

In conclusion, smoking rate is high in patients with IRD. Some diseases related factors make it difficult to quit smoking. It can facilitate smoking

cessation to educate patients, maintain effective treatment of pain, help patients in coping with stress, develop disease-specific methods to quit, inform about passive smoking, and continue supporting after cessation. Other important issue is to provide health care providers in Rheumatology departments to advice the patients regarding smoking cessation programs and ensure follow up of the patients.

**Key words:** Inflammatory rheumatic diseases, Smoking, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis,

## GİRİŞ

Sigara dumanına kronik maruz kalanlarda (bağımlılar veya pasif içiciler) birçok sağlık problemi izlenmektedir. Dünya üzerinde her yıl altı milyon insan sigaranın doğrudan veya dolaylı etkilerinden dolayı hayatını kaybetmekte çok daha fazlası çeşitli kanserler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve koroner kalp hastalığı (KAH) gibi ciddi hastalıklara yakalanmaktadır. Sigara dumanı içerisinde barındığı toluen, arsenik gibi 4000'e yakın kimyasal madde nedeniyle birçok hastalığı tetiklemekte veya başlatmaktadır. Santral sinir sisteminden, üreme sistemine kadar pek çok organ ve sistem sigara dumanından etkilenmektedir. Bu sistemlerden birisi de kas-iskelet sistemidir. Bu sistemin en önemli kronik dejeneratif hastalıkları olan İnflamatuar Romatizmal Hastalık (İRH) ile sigara dumanı arasında gerek etyolojik gerekse de morbidite ve yaşam kalitesi açısından bir ilişki olduğu öne sürülmüştür.

Bu çalışma, İRH tanılı hastaların sigarayı bırakmalarındaki hastalıkları ile ilişkili zorlukları araştırmak için tasarlanmıştır. Böylece İRH tanısı ile takip edilen hastalara özgü sigara bırakma yöntemlerinin geliştirilmesine ışık tutmak amaçlanmıştır.

### 1. Romatoid Artrit (RA)

Etyolojisi net olarak bilinmeyen Romatoid Artrit (RA), primer olarak sinovyal dokuları hedef alan, erişkinde en sık görülen, kronik, sistemik, romatizmal, otoimmün bir hastalıktır (1-11). Simetrik poliartiküler tutulum karakteristik olmasına rağmen oligoartiküler ve monoartiküler tutulum ile de kendini gösterebilir. Sistemik bir hastalık olma özelliği nedeniyle birçok doku ve sistem etkilenebilir. Yaşam kalitesini anlamlı ölçüde bozabilir. Esas hedefi sinovyal eklemlerdir. Sinovyumun aşırı proliferasyonu, etrafındaki dokuların erozyonuna yol açar (1-11).

Hastalığın klinik seyri hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir.



Bazı hastalarda hafif eklem tutulumları görülürken bazı hastalarda çok sayıda eklem tutulumu ve ilerleyici hastalık görülebilmektedir (12).

Son on yılda RA tedavisinde özellikle DMARD (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) (hastalığı modifiye edici ilaçlar) kullanılmaya başlanması ile önemli gelişmeler olmuştur (13).

### **1.1. Tarihçe ve Epidemiyoloji**

Yapılan arkeolojik araştırmalarda yaklaşık 3000 yıl önce yaşamış olan Amerika kabilelerinin iskeletlerinde RA ile ilişkili bulgulara rastlanması hastalığın eski çağlarda da sık izlendiğini ortaya koymaktadır (14).

RA ismi ilk kez 1859 yılında *Sir Alfred Garrod* tarafından verilmiştir. 1907 yılında *Alfred Garrod*'un oğlu *Archibald Garrod* Osteoartrit (OA) ile RA arasındaki modern ayırımı yapmış ve RA denildiğinde tek bir hastalıktan bahsedilmeye başlanmıştır (15). 1940 yılında *Waalder* ve 1948 yılında *Rose* ve arkadaşları Romatoid Faktörü (RF) bulmuşlardır. Böylece RA'da otoimmün mekanizmaların rolü olduğu ortaya konmuştur (15,16).

RA yaşamın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir. En sık 3-6 dekatlar arasında görülür (7, 11, 16). Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. (7, 12). Hastalığın prevalansı yaşla birlikte artar (7,12). Kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür (5,7,9,13).

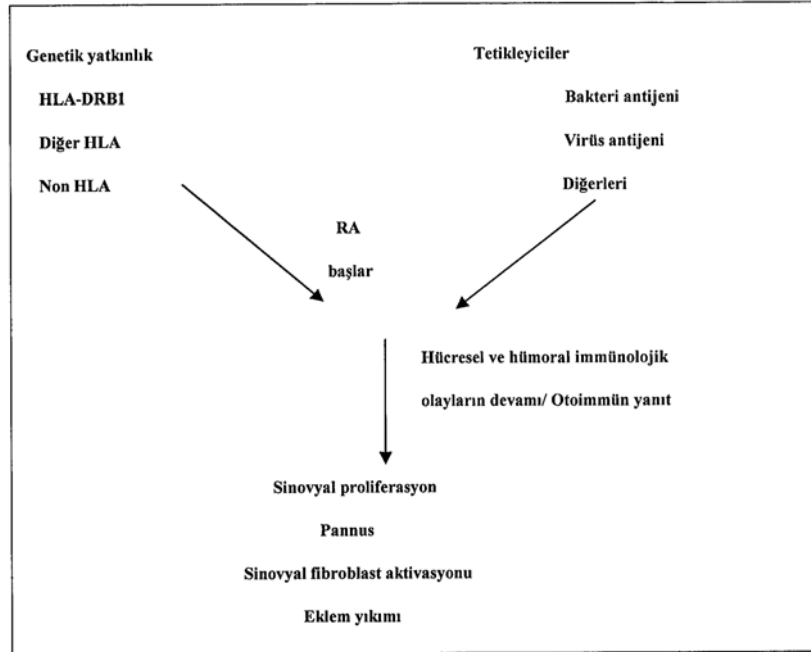
Dünya'da görülme sıklığı %0,5-1 arasında değişmekle birlikte, coğrafi dağılım, ırk, etnisiteye göre farklılıklar gösterebilir (5, 8, 9, 11, 12, 13, 15, 16). Prevalansın en düşük olduğu yer Afrika kırsallarıdır (7). Gelişmekte olan ülkelerde ise prevalans %0,5-1 arasında değişmektedir (9). Ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalans %0,5 bulunmuştur (17). Nijerya'nın kırsal kesimlerinde yapılan çalışmalarda hiçbir RA vakası bildirilmemiştir. Aksine Amerika'da yaşayan Pima Hintlilerin'de %5,3 ve Chippewa Hintlilerin'de %6,8'lik oldukça yüksek prevalans oranları bildirilmiştir (9, 12, 16). Güneydogu Asya, Japonya ve Çin gibi ülkelerde prevalans %0,2-0,3 arasında değişmektedir (15). Güney Avrupa ülkelerinde prevalans %0,3-0,7, Kuzey Avrupa ülkelerinde %0,5-1,1 arasında değişmektedir (9). Bu bilgiler ışığında genetik faktörlerin yanısıra çevresel faktörlerinde RA etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (9, 16, 18, 19).

RA insidansı için yapılan çalışmalar daha az olmakla birlikte %0,02-

0,04 arasında değişmektedir (10). RA insidansı kadınlarda kabaca %0,04 iken erkeklerde bu oran %0,02 kadardır. Kadınlarda 45 yaşına kadar artar, 45 yaş üzerinde plato çizer ve 65 yaşın üzerinde kadın/erkek oranı eşitlenir (13). Genç erkeklerde insidans oranı kadınların yaklaşık üçte biridir. Son veriler RA insidansının azaldığını göstermektedir (13, 14).

## 1.2.Etyoloji

Bugünkü bilgilerimize göre RA genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici bir faktörün araya girmesi ile başlamaktadır (9, 12, 13, 15). Genetik, enfeksiyonlar, immün sistem bozukluğu, endokrin ve çevresel faktörler hastalığın oluşumundan, progresyonundan ve prognozundan sorumludur (4, 6, 8, 11-13, 15, 16, 20). ( Şekil 1)



Şekil-1: Basitleştirilmiş RA Etyopatogenezi (15).

### a. Genetik

Genetik, hem RA'ya yatkınlık oluşturmada hem de hastalığın şiddetinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (13). İkiz bireyler üzerinde yapılan çalışmalarında, ikizlerden birinde RA varsa diğerinde de gelişme olasılığı monozigotlarda %15-20 iken dizigotlarda %5'tir (12, 13, 16). İnsanlarda RA'ya yatkınlık oluşturan en önemli gen MHC sınıf-II (Major Histocompatibility Complex) grubuna ait HLA (Human Leukocyte Antigen) moleküllerinden HLA-DR<sub>4</sub>'tür (12, 13, 16). HLA-DR<sub>4</sub>, RA'ya artmış yatkınlık

oluşturur ve daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir (12, 13). RA'lı hastalarda HLA-DR<sub>4</sub>'ü oluşturan alellerden en sık HLA-DRa<sub>1</sub> 0401 ve HLA-DRa<sub>1</sub> 0404 tespit edilmektedir (12). Normal popülasyonda HLA-DR<sub>4</sub>, %25 oranında pozitif bulunurken RA'lı hastalarda %60-70 oranında pozitiflik saptanmıştır. Anti CCP (anti sitrülünize peptid antikoru) pozitif olan hastalarda HLA-DR<sub>4</sub> pozitifliği daha sıktır (12). Ancak HLA bölgesindeki genler, RA'da genetik riskin yalnızca 1/3'ünü açıklayabilmektedir. Bu, HLA dışında başka genlerinde RA etyopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir (7, 12, 13, 16). Aynı aileden birden fazla kişide RA görülebilir. RA'lı bir kişinin birinci derece yakınlarında RA görülme sıklığı %10 kadardır (12).

### **b. Endokrin Sistemin Etkileri**

Düşük testosteronun seviyelerinin RA için risk faktörü olacağına dair çalışmalar mevcuttur. Erkeklerde yaşla birlikte insidans artışı, yaşla birlikte kadın ve erkekler arasındaki insidans farkının kapanıyor olması buna bağlanabilir (21). Yapılan bazı çalışmalarda OKS (oral kontraseptif) kullanımının RA riskini azalttığı veya hastalığın ortaya çıkışını geciktirdiği gösterilmiştir (12, 13, 15, 18). Bu etki daha fazla östrojen içeriğine sahip OKS'lerde daha belirgin gözlenmiştir. Bundan ötürü östrojenin koruyucu etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda ise OKS kullanımının RA gelişimine karşı koruyucu olmadığı ancak hastalığın şiddetlenmesini önlediği belirtilmiştir. Gebelikte RA remisyona girer. Postpartum dönemde akut alevlenmeler görülür. Hiç doğum yapmamış kadınlarda RA gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (7, 9, 15, 18).

Cutolo ve ark. (21) erkek RA'lı hastalarda androjen replasman tedavisinin hastalığın prognozunda iyileşme sağlandığını göstermiştir.

### **c. Enfeksiyonlar**

Romatizmal ateş, Reaktif artritler (ReA), Lyme artrit gibi hastalıkların bakteriyel ajanlar ile oluştuğu ve rubella, EBV (Epstein-Barr Virüs), parvovirüsler, lentivirüslerin de artrit oluşturuca etkileri göz önünde bulundurulursa RA'da tetiği çeken mekanizmalardan birinin de enfeksiyöz ajanlar olduğu düşünülebilir ancak herhangi bir enfeksiyöz ajanın RA ile bağlantılı olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Fakat mikrobik antijenler ile konak antijenler arasında bazı yakınlıklar tespit edilmiştir. Bu yakınlıktan

dolayı otoreaktivite gelişerek, self toleransın kırılması ile RA vb. otoimmün hastalıklar oluşabilir (12, 13, 16).

### 1.3. Patoloji

RA otoimmün bir hastalıktır ve primer olarak sinovyal dokuları etkiler. RA patogenezinde tetiği çeken nedenler henüz bilinmemektedir.

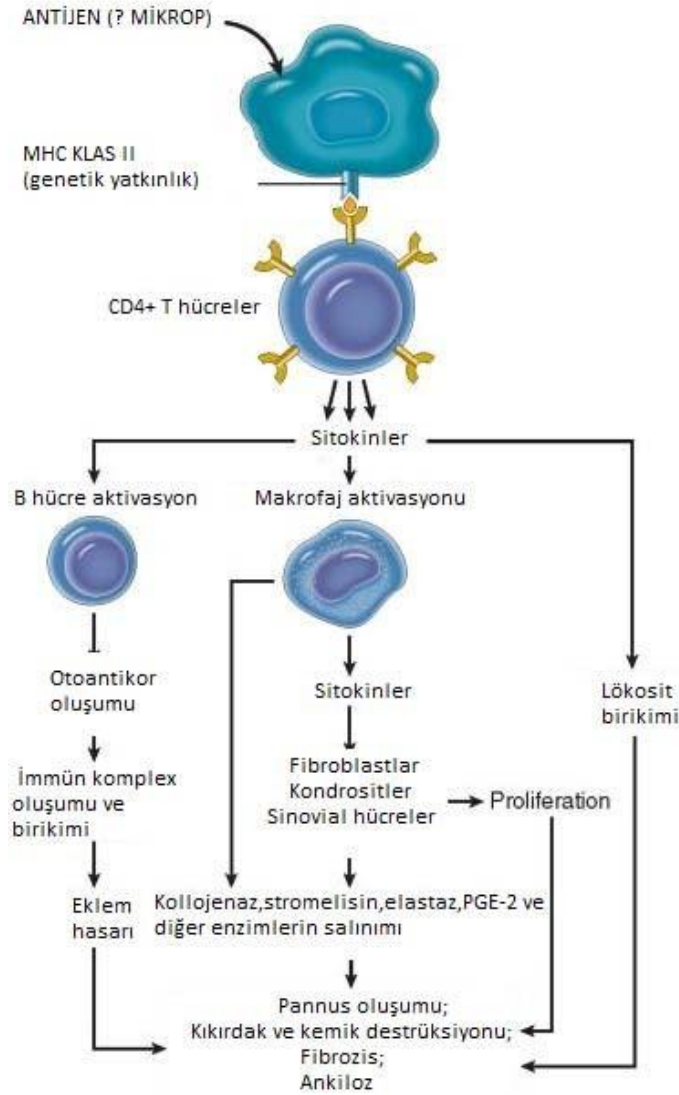
T hücrelerinin RA patogenezinde kritik önemi vardır. RA patogenezini açıklayan bir hipotezde; RA'nın antijenler tarafından yürütülen ve T hücre bağımlı bir hastalık olduğu ve inflamatuvar olayların CD<sub>4</sub> (+) T hücrelerinin sinoviyal dokudaki antijenleri tanımaları sonucu başlatıldığı öne sürülmüştür. Ancak farklı RA hastalarının sinoviyalarında özel ve ortak bir antijene rastlanmamıştır (22).

Antijen sunan hücreler tarafından (makrofaj, dendritik hücre, tip A sinoviyosit, B lenfositler) T hücrelerine antijen sunulmasıyla TNF $\alpha$  (Tümör Nekroz Faktör) başta olmak üzere sitokinler ortama salınır ve enflamasyon tetiklenir. Makrofajlar, plazma hücreleri, B lenfositler ve diğer lökositler aktive olur ve bunların sentezledikleri sitokinler, büyüme faktörleri, PGE<sub>2</sub>, elastaz, kollajenaz, sitromelisin gibi proteaz ve diğer enzimler eklem hasarına neden olurken fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücreler proliferer olurlar (2, 12, 13, 16).

Hastalığın erken dönemlerinde sinoviyal zar hiperemik, ödemli ve kalınlaşmış olup, sonraları eklem boşluğunu dolduracak biçimde villuslar oluşturur. Eklem kıkırdağı ile sinoviyal zarın birleşme yerinde oluşan granülasyon dokusu (pannus) kıkırdağaya yayılmaya başlar. Sinoviyal sıvı artmış ve bulanık olup, viskozitesi azalmıştır. Daha sonraları pannus kalın bir fibröz doku oluşturarak eklem fibröz ankilozlaşmasına yolaçabilir.

RA'daki eklem hasarı, sinoviyal intimal tabakanın komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için çoğalması sonucunda meydana gelir. Pannustaki temel hücreler fibroblast benzeri sinovitler ve makrofajlardır. Fibroblast benzeri tip B sinovisitler, matris metalloproteinazlar (MMP), sitokinler ve araşidonik asit metabolitleri gibi inflamatuvar ve yıkıcı enzimler üretirler (23). Bunlar kıkırdak ve kemik yıkımında etkili olan temel hücrelerdir. Makrofajlar interlekin (IL)-1 ve TNF $\alpha$

üretirek patolojik döngüyü hızlandırırılar, yeni kan damarları oluşumunu arttırarak çoğalan pannusun daha derine inmesini sağlarlar (24, 25).



**Şekil-2.** RA Patogenezi (2).

### a. Romatoid Faktör

RF, IgG'nin Fc parçasına karşı gelişen antikordur. B lenfositler, aktivasyonları sonucu plazma hücrelerine diferansiye olur. RF ve Antikollajen antikorlarını sentezlerler. RF IgM, G, A, E cinsinde olup RA'da %90 IgM tipindedir. Rutin laboratuvar tetkiklerinde bakılan RF IgM yapısındadır. Bu antikorlar poliklonal olup eklem içerisinde immün karmaşık oluşumu sonucunda kompleman fiksasyonu ve nötrofil aktivasyonu ile akut enflamasyona katkı sağlar (16).

RA'da RF'nin neden bu kadar yükseldiği bilinmemekle birlikte RF, RA'lı hastaların %80'inde pozitifdir (12, 13). RF, hastalığa özgü olmadığından tarama amacıyla kullanılmaz. Tanıda yardımcı test olarak kullanılmaktadır.

SLE (Sistemik Lupus Eritamatozus), sistemik skleroz (SSk), kronik bakteriyel enfeksiyonlar, subakut bakteriyel endokardit, tüberküloz (Tbc), sfiliz, viral enfeksiyonlar, kronik karaciğer hastalıkları, sarkoidoz gibi hastalıklar ve aşılarından sonra, ilerleyen yaş ile artan sıklıkta olmak üzere sağlıklı insanlarda pozitif olabilir (12). Yüksek miktarda RF tespit edilen hastalarda RA daha ağır seyretmekte ve eklem dışı bulgular daha sık görülmektedir (12).

#### **1.4. Başlangıç**

RA başlangıç şekli ve klinik görünümü hastadan hastaya değişebilmekle birlikte en sık bir kaç haftadan aylara kadar uzayabilen sinsi bir şekilde (%55-70) başlar. Hafif ateş, iştahsızlık, halsizlik, sabah tutukluğu gibi nonspesifik şikâyetler bulunabilir. Hafif bir eklem ağrısı, sabah tutukluğu ve küçük eklemlerde simetrik şişlik karakteristiktir. Eklemler etrafındaki kas atrofilerine bağlı olarak; ince el hareketlerinde, kapı açma, merdiven çıkma gibi tekrarlı hareketlerde zorlanma olur (1, 4, 5, 7, 13, 16). Sistemik başlangıçlı hastalıkla diğer nedenlerin dışlanması oldukça önemlidir. Ateş, kilo kaybı, kas ağrıları yanında plörezi, perikardit, organ büyümeleri gibi sistemik belirti ve bulgular mevcuttur (13).

RA daha nadir olarak akut poliartiküler şekilde başlar. Bir gün asemptomatik olan kişi ertesi gün yaygın eklem ağrıları, eklemlerde şişlik, sabah tutukluğu nedeni ile yataktan kalkamaz, hastalık bir kaç gün de hızlı bir progresyon izler (7, 13). Sinsi başlangıca göre eklem tutulumu daha simetriktir (%8-15) (7).

İki-üç gün süren, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan, ataklar halinde, oligo veya monoartiküler tutulum ile seyreden palindromik tipin %50'den fazlası zamanla klasik kronik poliartiküler tipe dönüşür (12, 13, 16).

Özellikle omuz, kalça gibi proksimal kaslarda ağrı ve sabah tutukluğu şeklinde görülen polimyaljik başlangıçlı tip daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar, zaman içinde eklem bulgularının belirginleşmesi ile RA tanısı konur (13)

## 1.5. Klinik

### a. Genel Belirti ve Bulgular

Ateş, terleme, halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Bazen hafif bazen ağır derecelerde seyredebilir.

### b. Eklemlerle İlgili Belirti ve Bulgular

RA, tüm diartrodial eklemleri tutabilir. distal interfalangeal (DİF), vertebral kolon ve sakroiliak eklemleri genellikle tutmaz (13). Kronik sinovit zaman içinde periartiküler dokuları erozyona uğratarak eklem stabilizasyonunu azaltır. Sonuçta eklem anatomisi bozulur, mekanik bütünlük yok olur, instabilite ve deformite gelişebilir. El ve el bileği RA'da en sık tutulan eklemlerdir. Erken dönemde ellerin ekstansör ve fleksör tendonlarında ağrılı şişlikler (tenosinovit), metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemlerde şişlik oluşur. Fleksiyon deformiteleri, ulnar deviasyon, kuğu boynu, düğme İliği, başparmakta Z deformiteleri oluşabilir. Capitulum ulna sendromu, subluksasyon ve dislokasyonlar görülebilir (12, 13, 16). Ankiloz nadirdir. Karpal tünel sendromu (KTS), median sinir sıkışmasına bağlı olarak gelişebilir.

**Dirsekler:** Fleksiyon kusuru gelişmedikçe günlük aktivitelerinde bir kısıtlanma görülmez. Romatoid nodüller en sık bu bölgede görülür.

**Dizler:** Medial ve lateral kompartmanlar tutulur. Bu şekilde osteoartritten (OA) ayrılır (12, 13). Baker kisti popliteal bölgede, sinovyal sıvının birikimine bağlı oluşur (12, 13). Kollateral ve çapraz bağlarda eklem laksitesine bağlı valgus deformitesi oluşabilir (7).

**Ayaklar:** Ayak ve ayak bileği eklemleri de RA'da sıklıkla etkilenir. Ayak çevresinde malleoller etrafında yaygın ödem görülebilir (7). Radyografik olarak erozyonlar ellerde olduğu kadar erken başlamaktadır (12). Tarsal tünelden geçen posterior tibial sinirin sıkışması sonucu tarsal tünel sendromu (TTS) gelişebilir (13). Özellikle metatarsofalangeal (MTF) eklem hemen hemen tüm RA'lılarda tutulmaktadır (12). Ancak DİF eklemi tutulumu nadirdir. Halluks valgus, çekiç parmak deformitesi, pes planus, transvers kavis düşüklüğü, lateral deviasyon gibi deformiteler oluşabilir (16). Deformitelere

bağlı ayak parmaklarında ülserler gelişebilir (12).

**Kalça:** Seyrek tutulmakla birlikte ağrı nedeniyle yürümede kısıtlılık oluşabilir. Sıklıkla RA'nın geç dönemlerinde tutulur. Femur ve asetabulum yüzeylerinde eroziv değişiklikler gözlenebilir (7).

**Vertebra:** Genelde sadece 1. ve 2. servikal vertebralar tutulur (13). Nadiren klinik semptom ve bulgu verir. Boyun ağrısı, hareket kısıtlılığı, servikal lordozda düzleşme, baş ağrısı, baş dönmesi görülebilir. Atlantoaksiyal insitabilite ya da subluksasyon sonucu medulla spinalise bası semptomları; pozisyon duyusu kaybı, refleks artışı, mesane-barsak fonksiyon bozukluğu gibi görülebilir. Kuadriparezi, kuadripleji ve vertebrobaziller sendrom gelişebilir (16). Başın öne-arkaya ani hareketi ile herniyasyon (trafik kazalarında) ve ani ölüm gelişebilir (13).

**Omuz:** Glenohumeral eklem yanında Akromioklavikular eklem, Rotator Kuff, göğüs ve omuz çevresindeki birçok kas RA'dan etkilenir (7).

**Temporomandibular eklem:** Çiğneme kaslarında hassasiyet, hareket kısıtlılığı özellikle mandibular kondil translasyon hareketinde azalma, kısıtlı çiğneme hareketi şeklinde ortaya çıkar (26).

**Krikoaritenoid Eklem:** Ses kısıklığı ve seste kabalaşmaya neden olur. İç kulaktaki küçük kemiklerin tutulması işitme kusurlarına yol açabilir (13).

### c. Eklem Dışı Belirtiler

Daha ciddi hastalık seyrine işaret eder ve seropozitif hastalarda daha sıktır. Hastalığın ilk belirtisi olabileceği gibi, herhangi bir döneminde de gelişebilirler (13). Genellikle ekstraartiküler semptom sayısı ve şiddeti, hastalık süresi ve şiddeti ile ilişkilidir (7). Bu hastaların yaşam süreleri de daha kısadır.

### Cilt ve Ciltaltı Doku

RA'nın tanı kriterlerinden biri olan romatoid nodül, genellikle basınç gören (subolekranon bölge gibi) yerlerde deri altında ve bazen kemiğe yapışabilen, kapsülsüz lobüllü yapılardır (16). Histolojik olarak santral bölge hücresiz amorf fibrinoid nekroz bölgesidir. Orta bölgede ışınal şekilde diziliş



gösteren histiositler ve monositler bulunur. Dış bölge plazma hücreleri, lenfositler ve fibroblastlardan oluşmaktadır (16). Başta akciğer olmak üzere kalp, meninksler, larinks ve sklerar gibi birçok organ ve yumuşak dokularda bulunabilir (13). Akciğer de çoğunlukla asemptomatik, periferik yerleşimli tek veya multiple nodüllerdir ve nadiren kaviteleşerek plörezi veya bronkoveziküler fistüllere neden olabilir, myokarda ritm bozukluğuna, larinksde ses kısıklığına yol açabilir, tümör ve TBC ile karışabilir (13). Hemen hemen tamamı seropozitif hastalarda bulunur (12, 13). Büyüklükleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Tedavi ile küçülebilir. Bununla birlikte metotreksat (Mtx) tedavisi ile hastalık aktivitesi gerilese bile bilinmeyen bir nedenle nodüllerde büyüme ve sayıca artış olabilmektedir (12, 13).

İnflamasyona bağlı permeabilite artışına, perikapiller bağ dokusundaki polisakkarit makromoleküllerinin birikimine ve kısmen hareket azlığına bağlı ayak bileği ve ayak eklemlerinde yumuşak doku ödemi görülebilir (12).

Tenosinovit, bursit, tendon kopmaları görülebilir. N. medianus'un karpal tünelde ve N. tibialis posteriorun tarsal tünelde sıkışmaları sonucu sırasıyla KTS ve TTS oluşabilir. Baker kisti rüptürü sonucu sinovyal sıvının baldır kasları arasına birikimine bağlı yalancı tromboflebit oluşabilir (13).

Periartiküler kas atrofisine bağlı güçsüzlük, perartiküler osteoporoz kemik kistleri, Artiritis Mutilans, steroid tedavisine bağlı yaygın osteoporoz ve vertebral kırıklar görülebilir (7, 12, 13, ,27).

### **Vaskülit**

RA'da değişik derecelerde olabilir.

✓ **Obliteratif tip:** Özellikle dijital arterleri tutar. Tırnak yatağı ve pulpa lezyonlarına neden olur (16).

✓ **Kapillarit ve venülit:** Romatoid nodül ve sinovit oluşumunda rol oynar.

✓ **Subakut arterit ve venülit:** Özellikle periferik sinir ve kasta lezyonlar yapar.

✓ **Küçük ve orta arterlerin yaygın nekrotizan arteriti:** Kas, sinir, kalp, GİS (Gastrointestinal Sistem) organlarını tutar. PAN'a (Poliarteritis

Nodoza) benzer (16).

### **Solunum Sistemi**

En sık plörezi görülür. Daha çok seropozitif erkek hastalarda genellikle tek taraflı, küçük ve asemptomatiktir (12, 15). Plevral mayinin PH'sı ve glukoz miktarı düşüktür (12, 13). Bu yüzden ampiyem ile karışabilir. Romatoid nodüller de erkeklerde sıktır, kalsifiye olabilir, kavite oluşturabilir, pnömotoraks ve pyopnömotoraksa neden olabilir. RA pnömokonyoz (Kaplan Sendromu) değişik tipte pnömokonyoz yapıcı etkenlere maruziyet sonucu gelişir (kömür işçileri). Akciğerde yaygın nodüller, dansiteler oluşturur. Diffüz interstisyel fibroz akut bir tablo olarak başlar. Kronik seyir gösterir. Kor pulmonaleye dönüşür. Küçük pulmoner arter ve arteriollerin obliteratif hastalığı nadir görülür. Pulmoner hipertansiyona (PAH) neden olabilir. Bunlarla birlikte RA tedavisinde kullanılan Mtx gibi ilaçlar da Akciğerde hasar oluşturabilir (7, 12, 13, 16, 27).

### **Kalp**

En sık perikardit görülür. Çoğunlukla asemptomatik seyreder. Perikardiyal effüzyon sıktır Ekokardiyografi (EKO) ile hastaların %50'sinde saptanır (12). Nadiren fibrinöz perikardite neden olur. perikardit sıvısı genellikle hemorajiktir. Lökosit sayısı yüksek, şeker miktarı düşüktür. RF, immün kompleksler ve kolesterol kristalleri tespit edilebilir. Düşük doz steroide iyi yanıt verir. Hastaların %15'inde nüks görülür. Myokardit görülebilir. Fibrozis ve nodül gelişimi ileti defektlerine yol açarak kalp bloğuna neden olabilir (12, 13, 16). Kapak tutulumu Aort yetmezliği (AY) ve Mitral stenoz (MS) gibi görülebilir. RA'lı hastalarda KAH bağlı morbidite ve mortalitede artış vardır (12). Konjestif kalp yetmezliği (KKY) görülme sıklığı da normal popülasyona göre artmıştır (7, 12, 13, 16, 27). Subakut koroner arterit nadir görülür.

### **Göz**

Sjögren sendromu (SjS) ya da keratokonjonktivitis sikka en sık görülen göz bulgusudur (%10-35). Hastalık şiddeti ile ilişkili değildir. Genellikle hastalığın geç dönemlerinde görülür. Tedavisi semptomatiktir.

Episklerit; gözde kızarıklık ile kendini gösterir, iyi seyirlidir.

Sklerit ilerlemiş ve aktif hastalık ile ilişkilidir, kötü seyirlidir (basit, nodüler, nekrotizan, skleromalazia perforans, masif granüloma şeklinde görülebilir). Görme bozukluğuna yol açar. Tedaviye genellikle yanıt vermez. Skleromalaziye neden olur.

Süperior oblik kasın tendiniti sonucu Brown Sendromu gelişebilir. Diplopiye neden olur (7, 12, 13, 16, 28, 29). Kortikosteroidlere (KS) bağlı katarakt, klorokine bağlı retinopati gelişebilir.

### **Nörolojik Tutulum**

En sık görülen nörolojik tutulum tuzak nöropatilerdir. Genellikle sinovyal hipertrofiye bağlı gelişir. En sık median sinir sıkışmasına bağlı KTS görülür. Ulnar, posterior tibial, radyal sinirin posterior interosseöz dalı sık olarak etkilenir. İlaçlara (klorokin ve altın tuzları) bağlı periferik nöropati oluşabilir. Simetrik sensoriyel, sensorinöromotor periferik nöropatiler, mononöritis multipleks (vasa vasorumların vaskülit ile tutulmasına bağlı) görülebilir. Atlantoaksiyel instabilite sonucu pareteziler ve kas gücünde azalma görülebilir. Merkezi sinir sistemi (MSS) de vaskülit ve nodüller nadir görülür (7, 12, 13, 16, 27).

### **Karaciğer, Dalak, Lenf Nodları**

Daha çok Mtx ve Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı olarak transaminazlar ve alkalen fosfataz (ALP) yükselebilir. Lenfadenomegali (LAM) daha çok hasta eklemlere yakın rejyoner, küçük, ağrısız, mobil, orta sertliktedir. Bununla birlikte RA'da lenfoma sıklığı artmıştır. Splenomegali, pansitopeni, lökopenisi olan RA'lı hastalarda Felty Sendromu'ndan bahsedilir. Felty Sendromu'nda ayrıca hepatomegali (HM) ve LAM bulunabilir; ateş eşlik edebilir. Daha çok şiddetli hastalığı olan seropozitif hastalarda görülür. Çoğu tedavi gerektirmez. Ancak ağır nötropeni, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, tekrarlayan ve iyileşmeyen bacak ülseri eşlik ederse splenektomi yapılabilir. Bazı RA'lı hastalarda büyük granüllü lenfositlerin olduğu nötrofillerin hiç görülmediği 'Büyük Granüler Lenfosit Sendromu' olarak bilinen bir T hücreli lösemi varyantı tanımlanmıştır. Nötropeni, Mtx tedavisine iyi yanıt vermektedir (12, 13, 16).

## **Böbrek**

Hafif seyirli membranöz glomerulonefrit görülebilir. RA tedavisinde kullanılan NSAİİ, Siklosporin-A (Cyc-A) gibi ilaçların nefrotoksik etkileri mevcuttur (13).

Amiloidoz, RA'nın geç dönem komplikasyonudur. Sekonder amiloidoz şeklinde görülür. Amiloidoza bağlı nefrotik sendrom ve kronik renal yetmezlik (KRY) gelişebilir. Tüm organları tutabilir. Prognozu kötüdür (13).

## **Hematolojik Sistem**

RA'lı hastalarda hastalık süresi ve şiddeti ile ters orantılı olarak normokrom normositer anemi görülür. İnefektif eritropoez, eritrosit yaşam süresinde kısalma, EPO (eritropoetin) seviyesinde ve kemik iliğinin EPO duyarlılığında azalma bu aneminin nedenlerindedir. Ek olarak RA tedavisinde kullanılan NSAİİ'lere bağlı GİS kanaması sonucu demir eksikliği anemisi; kemik iliğini süprese eden sitotoksik ilaçlara ve folik asit eksikliğine bağlı makrositer anemi; Felty Sendromu'nda hipersplenizme bağlı eritrositlerindalakta sekestrasyonu ve hemolizi sonucunda da anemi görülebilir.

Hastalığın aktivitesi ile doğru orantılı olarak bazen mm<sup>3</sup>'de bir milyona ulaşabilen trombosit sayısı görülebilir. Trombositopeni ise Felty sendromu ve Mtx intoksikasyonu gibi kemik iliği süpresyonu dışında nadirdir.

KS kullanımına bağlı lökositoz görülebilir. Lökopeni ise yine Felty Sendromu ve kullanılan sitotoksik ilaçlara bağlı olarak gelişebilir (12, 13, 16).

## **Kas Tutulumu**

Daha sıklıkla periartiküler bölgedeki kaslar etkilenir. KS, klorokin, D-penisilamin kullanımına bağlı olarak artrit şiddeti ve dağılımına uymayan simetrik ve proksimal kasları tutan yaygın kas atrofisi görülebilir (13).

### **1.6. Laboratuvar Bulguları**

RA tanısında hiçbir laboratuvar testi spesifik değildir. Klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılır (13).

#### **a. Akut Faz Reaktanları (AFR)**

RA inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Dolayısıyla eritrosit

sedimantasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid protein, haptoglobülin gibi AFR'nin yükselmesi beklenir. Ancak bu değerler normal olsa bile RA açısından dikkatli olunmalıdır. ESH genellikle hastalık aktivitesi ile paralel olarak yükselir. Tedaviye yanıtın oldukça iyi bir göstergesidir. CRP ve diğer AFR de hastalık aktivitesine paralel olarak yükselir. Devamlı yüksek kalmaları hem eklem hasarı hem de morbidite açısından kötü prognozu gösterir (12, 13, 16, 30).

### **b. Seroloji**

RF, RA'lı hastaların %70-80'inde pozitif sonuç verir. Hastalığa özgü değildir. Tarama testi olarak kullanılmaz. Yüksek titrede tespit edilen RA'lı hastalarda hastalık daha ağır seyretmekte, ekstraartiküler bulgular daha sık görülmektedir. Anti-CCP, RA hastalarının yaklaşık %70'inde pozitif bulunur. Spesifitesi 93-98'dir. RF ile birlikte olduğunda spesifite %98'in üzerine çıkar. Ancak tanı için sensitivite ve spesifiteden çok hastanın kliniği ön planda tutulmalıdır. Anti-CCP de RF gibi hastalığın prognozunda değerlidir. Anti-CCP pozitifliği daha ağır hastalık ve eroziv gidişle bağlantılı bulunmuştur. RF ve Anti CCP'ye ek olarak RA hastalarında %30 zayıf antinükleer antikor (ANA) pozitifliği de saptanabilir. Serum kompleman düzeyi genellikle normal veya hafif artmıştır. Vaskülit mevcudiyetinde azalmış da olabilir (12, ,16, 30).

### **c. Sinovyal Sıvı**

Sinovyal sıvıda RA için patognomonik bir bulgu yoktur. Açık sarı, hafif bulanıktır. Eksuda karakterindedir. Lökosit sayısı 5000-10000/mm<sup>3</sup> arasında değişir. Aktif hastalar da ragositler (septik artritte daha sık) bulunur. Serumda negatif olduğu halde sinovyal sıvıda RF pozitifliği saptanabilir. Müsin pıhtı deneyi, bozuk müsin pıhtısı gösterir. sinovyal sıvıda sitokin seviyeleri artmıştır (12, 16).

### **1.7. Radyoloji**

Direkt grafi en kolay ve en ucuz yöntemdir. RA, %10 kadar hastada ayak eklemlerinden başlayabilir. Bu el grafilerinin yanısıra ayak grafilerinin de önemini göstermektedir.

#### **➤ Hastalığın erken dönemlerinde**

- Yumuşak doku şişliği

- Periartiküler OP
- Eklem aralığında daralma (OA'daki lokal daralmadan farklı olarak yaygındır.)
- Marjinal erozyonlar (öncelikle proksimal ve distal kemiklerin kartilajla örtülü olmayan korunmasız kısımlarında görülür)

➤ **Geç evrelerinde**

- Eklem yüzeylerinde aşırı düzensizlik
- Subluksasyon-luksasyon
- Yaygın OP
- Dejeneratif ve destrüktif değişiklikler
- Patolojik kırıklar
- İntraosseöz kistler
- Fibröz ya da kemik ankiloz

En erken değişiklikler ikinci, üçüncü MKF eklemlerde ve üçüncü PİF eklemlerde gözlenir. Bununla birlikte tutulum yeri, hastalığın şiddeti ve evresine göre bulgular değişiklik gösterebilir. Örneğin, kalça eklemindeki tutulum genelde bilateral ve simetrikdir. Hastalığın ilerlemesi ile eklem aralığı tamamen kapanabilir. Ayakta en sık tutulan eklem talokalkaneonaviküler eklemdir. Retrokalkaneal bursit, aşil tendiniti ve plantar fasiite neden olabilir. Bilgisayarlı tomografinin (BT) RA tanısındaki yeri kısıtlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kırık ve sinovyal dokunun görüntülenmesini sağlayan tek radyolojik yöntemdir. Hastalığın erken tanısında yaygınlığının ve klinikte kuşku bırakılmayan eklem tutulumlarının gösterilmesinde, radyografi ile saptanamayan osseöz ve yumuşak doku lezyonlarının tanımlanmasında, pannusun doğrudan ve aktif sinovit varlığının gösterilmesinde MRG etkin bir tanı, izlem ve evrelendirme metodudur. Günümüzde eklem aralığının değerlendirilmesinde ayrıca ultrasonografi (USG) de kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda artrosonografi ve MRG özellikle tek eklem değerlendirilmesinde veya eklem skorlamasında kullanılmaktadır. Bunun

nedeni erken tanı ve tedavinin RA progresyonunu azalttığı hatta önlediğinin gösterilmiş olmasıdır (12, 13, 16, 30).

### **1.8. Tanı**

DMARD'ların erken dönemde oluşan eklem lezyonlarını azalttığı hatta önlediğinin gösterilmesiyle erken tanının önemi artmıştır. Hastalığın erken dönemde tanısı çoğunlukla diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Bundan dolayı ayırıcı tanı önemlidir.

Özellikle akut hastalık poliartrit yapan diğer otoimmün hastalıklar (SLE, PsA) ekarte edilmelidir. Parvoviruslar dışında postviral artritler genelde 2-3 haftada tamamen düzelir. Hedef artrit ilk 3 ayı içinde tanıyı koymak ve DMARD tedavisine başlamak olmalıdır. 6-8 haftalık süreç geçmedikçe RA tanısı şüphelidir.

1987 ACR (American Collage of Rheumatology) kriterleri 2010 yılında erken RA tanısı koymak ve hızlı bir şekilde DMARD tedavisi başlamak için ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından revize edilmiştir. Bunun nedeni 1987 ACR tanı kriterlerinin erken RA'da çok fazla yararlı olmamasıdır. Ancak 2010' da yayımlanan kriterlerin tanı kriteri olmaktan çok sınıflama kriterleri olduğu vurgulanmıştır. RA vakalarında primer hedef, yüksek kronisite ve eklem hasarı riski olan, DMARD ile erken tedavi ihtiyacı olan hastalardır. 2010 RA sınıflama kriterlerinin hedef grubu bu hastalardır. Bununla birlikte 2010 sınıflama kriterleri ile belirlenemeyen, DMARD tedavisi gereken bir hasta popülasyonu da vardır. Bu nedenle 2010 kriterleri tanı kriterinden çok sınıflama kriterleridir (12, 13, 16, 30).

Anti-CCP artrit ilk birkaç haftasında bile pozitif saptanabilir. Bu RA tanısını destekler, bununla birlikte son çalışmalar RA gidişatı için bakılan MRG, Artrosonografi gibi yüksek prediktif değer gösteren görüntüleme yöntemlerinin anti-CCP ile karşılaştırılabileceğini göstermektedir. 2010 kriterlerinde böyle bir bilgiden bahsedilmemiştir (30). Semptom süreleri, simetrik eklem tutulumu, romatoid nodüller ve erozyonlar 2010 kriterlerinde bulunmamaktadır. Bunun nedenleri ne kadar çok eklem tutulumu olursa simetrik tutulum o kadar artar. Romatoid nodüller hastalığın geç dönemlerinde görüldüğünden erken RA tanısında yeri yoktur. Sabah sertliği

semikantitatif bir biçimde dökümanente edilmektedir. Erozyon varlığında ise ek bir bulgu olmadan RA sınıflama kriteri sınıflamasına geçilmelidir (30).

**Tablo-1.** 1987 ACR Kriterleri (16)

1. Sabah sertliği (≥ saat)
2. Üç veya daha fazla eklemede artrit
3. El eklemlerinde artrit
4. Simetrik artrit
5. Subkutan nodüller
6. RF pozitifliği
7. Radyografide el bileğinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni görülmesi
Tanı: 7 kriterin en az 4'ü pozitif olmalı İlk 4 kriter 6 hafta veya daha uzun sürmeli 2-5 inci kriterler hekimce gözlenmelidir



**Tablo-2: 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri (30)**

<b>HEDEF POPÜLASYON</b>	
1. $\geq 1$ aşikâr klinik sinovitli (şişlik) eklem	
2. Başka bir hastalıklar (SLE, Gut, PsA gibi) açıklanamayan sinovit	
<b>A-D kategorisi skorlanır</b>	
Kesin RA olarak sınıflandırmak için 6/10 skor gerekmektedir	
$<6/10$ skor olan olgular zaman içerisinde bu kriterlerle yeniden değerlendirilmelidir	
	Skor
<b>A. EKLEM TUTULUMU*</b>	
1 Büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
$> 10$ eklem (en az 1 tanesi küçük)	5
<b>B. SEROLOJİ**</b>	
RF ve CCP negatif	0
RF veya CCP düşük titrede pozitif	2
RF veya CCP yüksek titrede pozitif	3
<b>C. AKUT FAZ REAKTANLARI***</b>	
CRP veya ESH normal	0
CRP veya ESH yüksek	1
<b>D. SEMPTOM SÜRESİ****</b>	
$< 6$ hafta	0
$\geq 6$ hafta	1

\*Şiş veya hassas eklem (görüntüleme ile teyit edilmiş olabilir)

DİF, 1. MKF, 1. MTF eklem hariç

Büyük eklemler: omuz, dirsek, kalça, diz, ayak bileği

Küçük eklemler: el bileği, 1 interfalangeal, 1-5. MKF, 2-5. MTF

\*\*1 test sonucu gerekli

Negatif: normalin üst sınırı veya daha düşük

Düşük pozitif: normalin üst sınırından  $< 3$  kat yüksek

Yüksek pozitif: normalin üst sınırında  $\geq 3$  kat yüksek

\*\*\*1 test sonucu gerekli

Normal ve anormal sonuçlar yerel şabotuar standartlarına göre değişir

\*\*\*\*Hastanın bildirdiği süre dikkate alınmalıdır

## 1.9. Ayırıcı Tanı

**Tablo-3:** RA ile Ayırıcı Tanıya Giren Hastalıklar

1. SLE	13.OA
2. PAN	14.Algodistrofi
3. Dermatomyozit	15.Hipertrofik osteoaropat
4. SSk	16.Nöroartropati
5. Febris romatika	17. Alkaptonüri
6. Gut, yalancı gut	18. Sarkoidoz
7. İnfeksiyöz artrit	19.Multipıl myeloma (MM)
8. Tbc artrit	20.Lösemi, lenfoma ve malign hastalıklar
9. PsA	21.Behçet hastalığı
10.Reiter sendromu	22.Ailevi Akdeniz ateşi (AAA)
11.Enteropatik artritler	23.Polimiyalgiya Romatika (PMR)
12. Spondilitis ankliopietika	

## 1.10. Hastalık seyri ve Prognoz

RA seyri hastadan hastaya değişiklik gösterir. %5'ine yakın kısmı iki atak sonrası tamamen iyileşebilir. Subklinik ve hafif seyreden intermittan gidişli vakalarda seyrek değildir.

Ancak en iyimser tahminle remisyon arası %25 oranındadır. Çoğunlukla hastalığın ilk yılında gerçekleşir. Yaklaşık %20'sinde hafif sekel bırakan bir düzelme gösterir. %45'inde deformite gelişir ve kronikleşir. %10 kadarı tam bir sakatlığa doğru ilerler. Sonuç olarak RA'lı hastaların %70-80'lik bir kısmında değişen oranlarda sakatlık bildirilmiştir. (12, 13, 16,). Bununla birlikte Welsing ve ark. (31) RA aktivitesinin geçen yıllara oranla hafiflediğini bildirmektedir

### 1.11. Tedavi

RA'da eklem hasarı erken dönemde başlar. Oluşan hasar geri döndürülemez. Hastalığın erken dönemlerinde tedaviye daha iyi yanıt alınır. Erken dönemde yoğun tedavi ile remisyon sağlamak olasıdır.

RA tedavisi "hasta-hasta yakını-hekim" iş birliğini gerektirir. "Hastalık yoktur, hasta vardır" sözü RA için oldukça geçerlidir. Bu gün RA'da kullanılan tedavi metodları:

- Hasta ve ailesinin eğitimi
- İş birliği ve motivasyon
- Psikolojik destek
- Diyet
- Destekleyici tedaviler
- İstirahat ve egzersiz
- İlaçla tedavi
- Fizik tedavi ve rehabilitasyon
- Cerrahi yöntemler

Diyet ile RA arasında önemli bir ilişki yoktur (kaliteli ve dengeli beslenme ile özellikle obezite ve/veya ateroskleroz oluşumunu önleyici diyet olması gerekmektedir). Özellikle hastalığın aktif dönemlerinde istirahat şarttır. Bununla birlikte uzun istirahat dönemlerinden kaçınılmalıdır. Hastayı yormayacak, çoğunlukla aktif bazen pasif egzersizler günde birkaç kez yapılmalıdır. Tedavi hedefi hastayı remisyona sokmaktır. RA'da tedaviye erken başlanırsa hastaların %20-40'ı remisyona girmektedir.

**Tablo-4:** RA Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

1. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)
2. Kortikosteroidler (KS)
3. Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD) A. Sentetik DMARD (sDMARD) a. Sentetik konvansiyonel DMARD (csDMARD) - Metotreksat - Sülfosalazin (Sls) - Antimalaryal ilaçlar - Azotiopürin (Aza) - Leflunomid b. Target Sentetik DMARD (tsDMARD) - Tofasitinib B. Biyolojik DMARD a. Biyolojik Orijin DMARD (boDMARD) - Anti-TNF $\alpha$ - Adalimumab - İnfiliksimab - Golimumab - Etanercep - Certolizumab - Tosilizumab - Anakinra - Rituksimab - Abatasept b. Biyosimilar DMARD (bsDMARD)

### **a. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)**

RA tedavisinde semptomatik tedavi için kullanılmaktadır. Bununla birlikte GİS yan etkileri özellikle yaş ve steroid kullanımı gibi risk faktörleri olduğunda artar. Bundan dolayı Cox-2 inhibitörleri tercihen kullanılmaktadır. Bununla birlikte Cox-2 inhibitörlerinin RA'da zaten artmış olan MI riskini daha da artırmaları, daha dikkatli kullanılmalarını gündeme getirmiştir. NSAİİ'ler aynı zamanda renal kan akımını azaltır. Kan basıncını yükseltir. Misoprostol veya proton pompa inhibitörleri (PPI) ile birlikte kullanımı GİS yan etkileri azaltır (12, 13 ).

### **b. Kortikosteroidler (KS)**

Özellikle erken RA tanısında, etkileri geç ortaya çıkan DMARD'ların etkisi başlayana kadar geçen zamanda inflamasyonun kontrolü için, mümkün olduğunca düşük dozda kullanılmalıdır. Tercihen prednisolon 5-10 mg dozda başlanmalı, zaman içinde doz azaltılarak mümkünse kesilmelidir. KS'ler semptomatik rahatlama sağlamakla birlikte RA'nın radyolojik progresyonunu anlamlı olarak azaltır. Bunun yanında yaşlı, gebe, böbrek ve GİS problemleri olan hastalarda NSAİİ'lerden daha emniyetli olabilmektedir.

KS'ler, mutlaka DMARD ile kombine kullanılmalıdır. İdeal kullanım; DMARD tedavisi etkilerini gösterene kadar, inflamasyonu kontrol altına almak için olmalıdır. Uzun süre KS kullanımının yan etkileri oldukça fazladır. Bu nedenle uzun süre KS kullanımından kaçınılmalıdır. Uzun süre kullanımı gerekli ise yan etkileri gözlenmeli ve önlem alınmalıdır (OP vs yan etkilere yönelik).

Yüksek doz steroid kullanımı: iritis, perikardit, plörezi, sklerit, vaskülit olan hastalarda üç gün 1000 mg pulse steroid verilebilir. İntraartiküler veya intralezyoner kullanımı da mevcuttur (12, 13, 16).

### **c. Hastalığı mofiyede edici ilaçlar (DMARD)**

DMARD tedavisi Sentetik ve Biyolojik olmak üzere ikiye ayrılır. Bu ilaçlar enflamasyonu kontrol altına alarak hastalığın ilerlemesini durdurmak ve erozyon gelişimini yavaşlatmak amacıyla kullanılırlar. RA tanısı alan her hastaya vakit geçirmeksizin başlanmalıdır. Bu yaklaşımın temel nedenleri:

- Eklem hasarına yol açan erozyonlar hastalığın ilk yılında hatta

ilk birkaç ayında meydana gelir.

- Mevcut ilaçlardan hiç biri gelişmiş olan erozyonları geri döndürmemekte sadece gelişimini yavaşlatmaktadır.
- Tedaviye erken başlamanın uzun dönemde daha iyi sonuç verdiğini gösteren sonuçlar vardır.

## **I. Sentetik DMARD'lar**

### **a. Sentetik Konvansiyonel DMARD'lar**

#### **Metotreksat (Mtx)**

Genellikle ilk başlanan ilaçtır. Folik asit antagonistidir. Radyografik ilerlemeyi yavaşlatır. Haftada bir gün 7,5-12,5 mg dozunda başlanır. Yeterli klinik yanıt alınıncaya kadar doz ayda 2,5-5 mg artırılır. Haftada 30 mg almasına rağmen yanıt alınamayan hastalarda devamı önerilmez. Oral emilimi değişkendir oral tolere edilemediğinde veya oral tedavi ile başarı elde edilemeyen hastalar da subkütan da verilebilir. Etkisi 6-8 hafta da optimum düzeye ulaşır. Mtx genellikle remisyon için yeterli olmaz. Çoğunlukla biyolojik DMARD'lar da dâhil diğer DMARD'lar ile kombine kullanılması gerekir. Oral ülserler (mukozit), bulantı, hepatotoksisite, pnömoni, kemik iliği süpresyonu gibi yan etkiler görülebilir. Pnömoni dışındaki yan etkileri dozun azaltılması ile azalır. Pnömoni gelişen hastalarda Mtx, kesilmezse veya kesilen hastalarda yeniden başlanırsa ölümcül olabilir. 1-4 mg/gün folik asit desteği ile etkinlik kaybolmaksızın toksisite ve folik asit eksikliğine bağlı yan etkiler azaltılmış olur (12, 13, 15, 16). 4-8 hafta da bir kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmalı gerekirse doz ayarı yapılmalıdır. Renal klirensi önemlidir.

#### **Sülfosalazin (Sls)**

Erozyon gelişimini yavaşlatır. Ortalama 2 g/gün dozunda kullanılır. Yan etkilerinden korunmak amacıyla 500 mg/gün dozunda başlanır. Doz haftalık aralıklar ile kademeli olarak 2-3 g/gün dozuna kadar artırılabilir. Bulantı, baş ve karın ağrısı, cilt döküntüleri nispeten sıktır. Hemoliz, lökopeni, oligospermiye de neden olabilir. Başlandıktan sonraki ilk 6 ay içinde tam kan sayımı bakılması önerilmektedir (12, 13, 16).

## **Antimalaryal İlaçlar**

Hidroksiklorokin (HQ) ve klorokin DMARD'lar arasında en az toksisiteye sahiptir. HQ 200-400 mg/gün, klorokin 250 mg/gün dozunda kullanılır. Etki 2-3 ay içinde başlar. Eroziv olmayan, hafif seyirli hastalıkta tek başına kullanılabilir. Retinopati, nadir görülen yan etkileridir. Yılda bir kez oftalmolog tarafından muayene yeterlidir. HQ dozu 6,5 mg/kg'yi aşmadıkça toksisite nadirdir. Kan testleri gereksizdir. İleri hastalıkta diğer DMARD'lar ile kombine kullanılabilir (12, 13,1 6).

### **Azotiopürin (Aza)**

Sitotoksik bir ajandır. Başlangıç dozu 75-100 mg/gün'dür. Daha sonra 150 mg/gün dozuna çıkarılır. Hastanın klinik durumuna göre doz 75-100 mg/gün dozuna düşürülür (12, 13, 16).

### **Leflunomid**

Primidin sentezini baskılar. Çok uzun yarılanma ömrüne sahiptir. İlaç kesildikten sonra en az iki yıl kanda kalır. Teratojeniktir. İlacı kullanırken ve ilaç kesildikten sonraki iki yıl içinde gebelik kontrendikedir. Gebe kalmak isteyen kadınlar da ilaç kesildikten sonra kolestiramin veya aktif karbon ile arındırma protokolleri uygulanmaktadır. 100 mg yükleme dozu artık önerilmemektedir. Haftada 3-5 gün, 10-20 mg/gün olarak kullanılır. Etkisi bir ayda başlar. En sık yan etki ishaldir, doz azaltılırsa düzelir. Karaciğer toksisitesi, kemik iliği süpresyonu diğer yan etkilerindendir. 4-8 haftada bir tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır (12, 13,1 6).

## **b. Target Sentetik DMARD'lar**

### **Tofasitinib**

## **II. Biyolojik DMARD'lar**

### **a. Biyolojik Origin DMARD'lar**

#### **Anti-TNF $\alpha$ İlaçlar**

##### **İnfliksimumab**

TNF $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş fare/insan kimerik monoklonal antikorudur. 3-10 mg/kg dozunda intravenöz kullanılır.

##### **Adalimumab**

TNF $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikorudur. İki

haftada bir 40 mg subkütan kullanılır.

#### **Etanercept:**

Rekombinan TNF $\alpha$  reseptör füzyon proteini. Haftada bir 50 mg subkütan uygulanır.

**Golimumab:** TNF $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş bir insan monoklonal antikordur. Ayda bir 50 mg subkütan uygulanır.

**Certolizumab:** TNF $\alpha$ 'ya karşı geliştirilmiş fare/insan kimerik monoklonal antikordur.

Tüm anti-TNF $\alpha$  ajanlar hem klinik semptomları hemde radyolojik bulguların progresyonunu azaltır (12, 13, 30). Etki günler-haftalar içinde başlar. Bu nispeten daha hızlı etki konvansiyonel DMARD'lardan avantajlı kılan en önemli özellikleridir. Pahalı ilaçlar olması Tbc ve diğer enfeksiyon ajanlarına yatkınlık, uzun dönemde malignite gelişim riskinde artış dezavantajlarıdır. Ek olarak konjestif kalp yetersizliği nadiren demiyelinizan hastalık gelişimine ve otoimmün sendrom gelişimine neden olabilir (12, 13)

#### **Rituximab**

CD20 pozitif B lenfositleri hedef alan kimerik monoklonal antikordur. 500-1000 mg dozunda iki hafta arayla intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. Sonraki uygulama ihtiyacı ve zamanı hastanın tedavi yanıtının süresine göre belirlenir.

#### **Abatacept**

İnsan CTLA-4'ündeki eksternal domaininin insan IgG<sub>1</sub> zincirindeki ağır zincir ile birleştirilmesi ile yapılmıştır. Antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan CD80 ve CD86'ya bağlanır. Bu bağlanma T lenfositlerin CD28 yoluyla aldığı uyarıyı inhibe eder (kabaca antijen sunumunu ve CD4 pozitif Th lenfositlerin aktivasyonunu engeller). 10mg/kg dozunda 1,15 ve 30. günler ve takiben ayda bir intravenöz infüzyonla uygulanır (12).

#### **Tosilizumab**

IL-6 sitokinini bloke ederek etki eder. CRP'yi artıran başlıca sitokin olmasının yanında T ve B hücrelerinin farklılaşmasında, pannus oluşumunda, RA'daki anemide, osteoklast aktivasyonunda da önemli role sahiptir. Diğer biyolojiklerden farklı olarak Mtx ile birebir karşılaştırmada metotreksattan üstün çıkmıştır. Diğer biyolojikler Mtx ile kombine kullanımda daha etkili iken



tosilizumab monoterapi olarak da etkinliği gösterilmiştir. Özellikle gastrik intolerans veya başka nedenlerle Mtx kullanamayan hastalarda tosilizumab monoterapi olarak iyi bir seğenek konumundadır. (33)

**b. Biyosimilar DMARD'lar**

**1.12. Tedavi Değerlendirmesi**

**Tablo 5. RA'te Klinik Remisyon Kriterleri(ACR) (16)**

1. Sabah tutukluğu 15 dakikadan az olacak
2. Yorgunluk hissi olmayacak
3. Eklem ağrısı olmayacak
4. Hareketle eklem ağrısı veya duyarlılığı olmayacak
5. Ne eklem ne de tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmayacak
6. ESH kadında 30mm/s, erkekte 20mm/s' ten az olacak

\*Yukarıdakilerden en az 5'i 2 ay devam etmiş olacak

## 2. Psöriatik Artrit (PsA)

### 2.1. Tarihçe

2. Psöriatik Artrit (PsA); psöriazis ile ilişkili olarak gelişen ve genellikle RF'nin negatif olduğu inflamatuvar bir artrittir (34). İlk kez 1818 yılında Alibert, psöriazis ile artrit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. "Psöriatik Artrit" olarak ise 1860 yılında Fransız Dermatolog Bazin tarafından kullanılmıştır (35). 1888'de Bourdillon tarafından psöriazis ile artrit birlikteliğinde DİF eklem tutulumu vurgulanmıştır (36). 1948'de RF'nin tespit edilmesi ile beraber RF ve RA arasındaki ilişkinin tanımlanması, RA için ayrı tanı kriterlerinin belirlenmesi ile PsA kavramı üzerinde durulmaya başlanmıştır (37). ACR 1964 yılında PsA'yı ayrı bir hastalık olarak onaylamış ve 1976'da RF negatifliğine vurgu yapmak amacıyla PsA'nın seronegatif spondiloartritler içerisinde incelenmesi gerektiğini vurgulamıştır (38).

### 2.2. Epidemiyoloji

Birçok çalışma psöriazisi olan hastalarda inflamatuvar artrit sıklıkla görüldüğünü, aynı zamanda inflamatuvar artritli hastalarda da psöriazisin sıklıkla görüldüğünü göstermektedir. Retrospektif klinik değerlendirmeler ile psöriazisin inflamatuvar artritlerde sıklığının %2,6; OA'da ise %0,3 olduğu belirtilmiştir (39). Hellgren tarafından yapılan bir çalışmada RA'lı hastalarda psöriazis sıklığı %4,5; sağlıklı kontrollerde ise %2,7 olarak bulunmuştur. Seronegatif artritli hastalarda ise psöriazis sıklığı %20,2 olarak görülmektedir (40). Seronegatif hastalardaki bu yüksek oranı açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunlar arasında psöriazisin inflamatuvar artritler için tetikleyici ve risk faktörü olabileceği gibi teoriler mevcuttur (41). Genel popülasyonda PsA prevalansı %0,04-0,1 arasında değişmektedir (37, 42). Shbeeb ve ark. (43) PsA'nın yıllık insidansını 3,6/100.000 olarak saptamıştır. Hastalığın cinsiyet dağılımı kadın/erkek: 1/1 olarak bildirilmektedir. Hastalığın başlama yaşı 30-55'dir (42, 44). Deri bulguları ile artrit ortaya çıkış zamanları değerlendirildiğinde PsA %70 oranında psöriazisten sonra ortaya çıkar. PsA bazen (%10-15) psöriazis ile eş zamanlı olarak saptanabilir. Bazen de (%15-

20) önce PsA sonra psöriazis ortaya çıkabilmektedir (45). Hastalığın başlama yaşı <40 yaş olan erken başlangıçlı kalıtsal form olarak bilinen tip 1 psöriazisli hastalarda deri lezyonları ile artrit ortaya çıkışı arasında ortalama 9 yıl bulunduğu, buna karşı hastalığın başlama yaşı >40 yaş olan geç başlangıçlı sporadik form olarak bilinen tip 2 psöriazisi olan hastalarda artropatinin deri lezyonları çıktıktan sonraki genellikle 1 yıl içerisinde ya da eş zamanlı olarak artropatinin geliştiği gösterilmiştir (46,47).

### **2.3. Patogenez**

Romatolojik hastalıkların çoğunda olduğu gibi PsA'nın da nedeni tam olarak bilinmemekle beraber genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (45).

#### **Genetik Faktörler**

PsA'lı hastaların birinci derece akrabalarında PsA sıklığının artmış olmasından dolayı genetik faktörlerin etyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür (48). PsA konkordansı monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre daha yüksek saptanmıştır (49).

Seronegatif artritlerde bazı HLA grupları ile hastalık arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. PsA'lı hastalarda HLA-B13, -B27, -B17, -B38, -B39, -Cw6, -DR3, -DR4, -DR7'nin normal popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (50). HLA-B27 daha çok spinal tutulum ve spondiloartrit ile ilişkilidir (37).

#### **Çevresel Faktörler**

PsA patogenezinde birçok çevresel etkenden bahsedilmektedir.

Enfeksiyonlar: PsA gelişiminde iki nedenden dolayı enfeksiyöz etkenler düşünülmüştür. Birincisi seronegatif spondiloartritlerin etyolojisinde sıklıkla enfeksiyonların yer alması, ikincisi ise guttat psöriazisin streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olmasıdır (51). Ancak bu hastalardan alınan eklem sıvısı incelemelerinde genellikle herhangi bir üreme saptanmamıştır (52).

Travma: Koebner fenomeni psöriazisli hastalarda iyi bilinen bir durumdur. Travma veya deri hasarı, papiller tabakayı etkilediğinde psöriazis lezyonları gelişebilmektedir (53). Travma sonrası gelişen PsA'da artmış

Koebner fenomeni mevcuttur (54). PsA'da artmış mikrotravma sonrası aktivite olan inflamasyon hücrelerinin ve IL-1, TNF $\alpha$  gibi sitokinlerin hasarlanmış eklem ve tendonlara gitmesi ve substans P'nin sinovyal dokuda artması rol oynamaktadır (41).

İmmun Yetmezlik Sendromları: Bağışıklık yetmezliği virüsü (human immunodeficiency virus-HIV) enfeksiyonu ile PsA arasındaki ilişki uzun süredir dikkatleri çekmektedir (53). Zambia'da PsA'lı hastaların yaklaşık %94'ü HIV pozitif iken, bu oran genel toplumda %30 civarındadır (54). Kuzey Amerika'dan birçok çalışmada; HIV enfeksiyonu ile PsA birlikteliği %0,4-2 olarak bildirilmektedir. Bu ilişki HIV enfeksiyonu nedeniyle oluşan immün yetmezliğe bağlı enfeksiyonlardan kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle CD4 ve CD8 dengesinin PsA patogenezinde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (53).

Psikolojik Stres: PsA'lı hastaların çoğunda stresin psöriazis ve eklem tutulumunda etkili olabileceği söylenmekle beraber bu durum kanıtlanamamıştır (55).

### **İmmunolojik Faktörler**

Psöriatik plaklarda, epidermal hiperplazi, inflamatuvar hücre birikimi ve papiller dermal damar anomalileri gözlenmektedir. PsA'lı olgularda gözlenen, inflamasyonlu sinoviyal dokuya ait temel patolojik özellikler, eklemi çevreleyen tabakada hiperplazi, inflamatuvar hücre birikimi ve belirgin artmış vaskülaritedir. İnflamatuvar hücre infiltratları, entezal tutulum bölgelerinde, özellikle komşu kemik iliğinde gözlenmektedir.

1-T hücrelerinin Rolü: Hem psöriazis, hem de PsA'nın patogenezinde T hücreleri ve proinflamatuvar sitokinler rol oynar. Her iki hastalığın tedavisinde bunları hedef alan tedaviler etkili olabilir. Psöriatik cilt ve sinoviyal dokuda CD4+ T hücreleri en sık görülürken, entezis ve sinoviyal sıvıda CD8+ T hücreleri daha çok görülmektedir (53).

Son yapılan çalışmalarda direkt T hücrelerini hedef alan biyolojik ilaçlar bulunmuştur. İnsan kaynaklı monoklonal IgG1 antikoru olan efalizumab ile insan kaynaklı LFA-3/IgG1 füzyon proteini olan alfaceptin, psöriazis ve PsA tedavisinde etkin yanıtları gösterilmiştir (56).

2-Vasküler Rol: PsA'da sinovyal doku ve ciltteki morfolojik damar değişiklikleri RA'dan farklı gözükmetedir. RA'da vasküler yapılarda hipertrofi ve hiperplazi gözükürken, PsA'da ise perivasküler inflamasyon gözükmetedir (57). Psöriazisli hastalarda TNF $\alpha$ , "transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ )", "platelet kaynaklı growth faktör (PDGF)" ve "vasküler endotelial growth faktör (VEGF)" gibi büyüme faktörlerinin ekspresyonu yüksek saptanmıştır (58). Endotelial hücrelerde fonksiyon ve anjiogenez gibi çok sayıda değişimden sorumlu tutulan bu moleküllerin varlığı cilt ve eklem inflamasyonunda önemli rol olabileceğini düşündürmektedir (53, 58).

3-Proinflamatuvar Sitokinler: Psöriazis ve PsA'da cilt ve sinovyal membranda özellikle TNF $\alpha$  ve IL-1 olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (58). Sinovyal dokuda TNF $\alpha$ , IL-1, IL-10 ve IL-15 seviyelerinin osteoartritli hastalara göre arttığı saptanmıştır. Aktive T hücrelerden ve mezenkimal hücrelerden salınan TNF $\alpha$  ve IL-1 sinovyal hücre proliferasyonunu ve eklem yıkımında rolü olan matriks metalloproteinazların salınımını da uyarır. TNF $\alpha$ 'nın psöriazis ve PsA'da rol oynaması anti-TNF $\alpha$  tedavinin önemini de ortaya getirmektedir. Nükleer faktör kappa B (NFkB) seviyelerinin de benzer biçimde PsA'lı hastaların cilt ve sinovyal dokularında arttığı gösterilmiştir.

Osteoklastogeneziste NFkB ligandın reseptör aktivatör düzeylerinin eklem ve sirkülasyondaki osteoklast prekürsörlerinde arttığı gösterilmiştir. Bu durum hastalarda oluşan ciddi erozyonların nedenini açıklayabilecek gibi gözükmetedir (59).

#### **2.4. Klinik ve Eklem Tutulum Tipleri**

PsA; ReA ve AS gibi hastalıklarla birlikte klinik özelliklerinden dolayı seronegatif spondiloartritler arasında sayılmaktadır (45). PsA'da görülen eklem tutulum tipleri izole monoartritten ciddi destrüktif artrit olan multilan artrite kadar oldukça geniş yelpaze içinde seyreder (35). Hastalık periferik eklemlerin yanında aksiyel omurgayı da tutabilmektedir (35).

PsA ile ilk sınıflama Moll ve Wright tarafından 1973'de yapılmıştır ve halen en sık kullanılan sınıflama kriterleridir (47, 48). Bu kriterlere göre hastada psöriazis tanısı bulunmalıdır (60) ve PsA'yı beş alt tipe ayırmaktadır (Tablo-6).

**Tablo-6:** PsA'da eklem tutulum şekilleri

PsA'da eklem tutulum tipleri	Sıklığı (%)
Asimetrik oligoartiküler artrit	70
DİF eklem tutulumunun baskın olduğu artrit	25-60
Spondilit ağırlıklı artrit	40
Simetrik poliartritis (RAbenzeri)	25
Artritis mutilans	<10

### **a. Eklem Tutulum Şekilleri**

#### **Distal İnterfalangial Eklem Tutulumu**

DİF eklemının tutulumu, PsA'in diğer inflamatuvar artritlerden ayırt edici özelliği olarak düşünülür (35). Simetrik ya da asimetrik olabilir, bir ya da daha fazla DİF eklemi tutulabilir, diğer eklem tutulum şekilleri ile birlikte olabilir (45). DİF eklem tutulumu sıklıkla PsA'nın diğer iki önemli özelliği olan daktilit ve tırnak distrofisi ile birlikte bulunmaktadır (35).

#### **Oligoartiküler veya Monoartiküler Artrit**

PsA'lı hastaların yaklaşık %90'ında tanı anında bu tutulum şekli görülmektedir (61). Psöriazisde eklem tutulumunun en karakteristik tipidir. Diz gibi büyük eklemlerin yanı sıra DİF, PİF, MKF ve MTF eklemleri asimetrik olarak tutar. Daktilite yol açabilir (37). Aynı zamanda bu tip artrit erkeklerde daha sık görülmektedir (35).

#### **Simetrik Poliartrit**

PsA'da RA benzeri simetrik tutulum olabilmektedir. Daha çok el ve ayak parmaklarında olmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir (62). RA ile karışabilmekle beraber DİF eklemlerin daha sık tutulumu ve kemik ankilozuna eğilimin daha fazla olduğu gözlenmektedir (37). Poliartiküler form PsA başlangıcında %3 oranında görülmekte iken, klinikte yatan hastalarda %15-61 oranlarında görülmektedir, daha çok uzun hastalık süresine sahip hastalarda görülmektedir (35, 46). Bu hastalarda eklem destrüksiyonu daha fazla görülmektedir (46).

#### **Artritis Mutilans**

Sıklıkla, subluksasyonla giden, ciddi hasar görmüş eklemlere ve

parmaklarda teleskop bulgusuna yol açan bozukluğun olduğu destrüktif eroziv artrit son dönemi olarak tanımlanır (63). Artritis mutilans, uzun süren hastalık ile ilişkilidir ve kadınlarda daha sık görülür (35).

### **Spondiloartropati**

İzole spondilit nadir görülür (%2-4). Psöriatik spondiloartropatinin önemli özelliklerinden birisi genellikle periferik artrit de görülmesidir. Psöriatik spondiloartropati yaşlı erkeklerde daha sık görülür (E/K: 6/1) (37). Simetrik veya asimetrik sakroiliak tutulum olabilmektedir. Bilateral tutulumun büyük kısmında HLA-B27 pozitif bulunmuştur. Bu hastalarda spinal tutulumda takipte görülebilmektedir (64). Spinal tutulumda servikal tutulum daha fazla görülmektedir. Spinal tutulum ya AS benzeri ankilozla giden ya da eroziv/inflamatuvar tipte etkilenir (65, 66). PsA'da spinal tutulumun seyri ankilozan spondilite göre daha iyidir (37).

### **b. Diğer Muskuloskeletal Özellikler**

#### **Daktilit**

Daktilit veya sosis parmak seronegatif spondiloartritlerin genel bulgusudur. El veya ayakta bir ya da iki parmağın tamamen şişliği şeklindedir. Daktilit PsA'lı hastaların takibinde yaklaşık %30-40 oranında görülür (62, 67). Genelde ayak parmaklarının tutulumu elden daha fazla olmaktadır (68). Daktilit ile DİF eklemlerin tutulumu arasında bir ilişki vardır (39). Daktilit görülen parmakta erozyon daha fazla gelişir (68). MRG daktilitli parmakta yumuşak doku ödemi, fleksor tenosinoviti, kemik ödemi ve sinoviti desteklemektedir (69).

#### **Entezit**

Tendon ve ligamaların kemiğe tutunma yerlerindeki inflamasyona entezit denilir ve tüm spondiloartritlerde bu inflamatuvar lezyonun anahtar patojenik rolü olduğu düşünülmektedir (35). Semptomatik entezopati PsA'da %20-40 oranında bulunur (70). PsA'da entezit en çok aşil tendonu ve plantar fasyada görülmektedir. Entezit oligoartiküler tipte daha sık gözlenir (37).

#### **Periferal Ödem**

Periferik ödem inflamatuvar artritlerde olduğu gibi PsA'da da olabilmektedir. Daha çok asimetrik olarak ve alt ekstremitede görülmektedir.

Etkilenmiş olan bölgede tenosinovit, lokal entezit, ödem görülebilmektedir (71). Genellikle steroid tedavisine iyi cevap vermektedir. Ayrıca PsA ile lenfödem birlikte saptanmıştır (72). Bu tablonun DMARD ve KS cevapları değişkendir (46).

### **SAPHO Sendromu (Sinovit, Akne, Püstülozis, Hiperostezis ve Osteitis):**

Nadir görülmekle beraber Hellwell tarafından PsA'nın subgrubu olarak tanımlanmıştır. PsA'lı hastalarda %3'ten az olarak görülmekle birlikte SAPHO'lu hastaların %67'sinde psöriazis vardır (73). Sintigrafide göğüs ön duvarında tutulum bulunması ve klinik ile tanı düşünülür (46).

### **Psöriatik Onikopakidermoperiostitis**

Çok nadir vakalarda bildirilmiştir ve bir veya birden fazla parmak ucunda özellikle ayak baş parmağında ciddi tutulum, ciddi tırnak değişiklikleri, yumuşak doku şişliği ve radyografilerde belirgin periostal reaksiyon görülmektedir (74).

### **Cilt Bulguları**

Psöriatik lezyonlar hafiften çok yaygın forma kadar olabilmektedir (75). Cilt lezyonunun şiddeti ile PsA şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır (76). Bununla beraber %30-40 hastada psöriatik lezyonların artığı dönemde PsA'da alevlenmeler görülebilmektedir (75).

### **Tırnak Bulguları**

Tırnak değişikliği olarak onikoliz, pitting, çizgilenme ve subungal hiperkeratoz görülebilmektedir. Tırnak değişikliği ile DİF eklem tutulumu arasında %80-100 gibi yakın ilişki bulunmaktadır (35). Tırnak değişikliği olanlarda DİF eklem tutulumu, DİF eklem tutulumu olanlarda ise tırnak değişikliği fazla oranda görülmektedir (76).

### **Diğer Eklem Dışı Tutulumlar**

Göz tutulumu olarak en fazla konjonktivit görülürken (%20), anterior üveit yaklaşık %7-16 hastada görülebilmektedir. Oral ülserlere ve üretrite PsA'lı hastalarda rastlanabilir (77). Ayrıca hematüri, proteinüri ve silendirüri ile giden böbrek tutulumu (%11), mitral valv prolapsus prevalansında artış (%56), aortik regürjitasyon, üst loblarda pulmoner fibrozis, amiloidozis görülebilir (37).



## 2.5. Sınıflama

PsA için 2006 yılında "Classification of Psoriatic Arthritis" (CASPAR) grubunun yaptığı çalışma sonrası yeni bir sınıflama getirilmiştir (78). PsA için bu kriterlerin spesifikliği %99 ve sensitivitesi %91'dir (54). CASPAR kriterlerine göre PsA tanısı için psöriazis varlığı zorunlu değildir. Tablo 7'de CASPAR kriterleri görölmektedir. PsA tanısı konması için bu kriterlerin en az 3'ü olmalıdır (78).

**Tablo-7:** PsA klasifikasyon kriterleri

puan	kategori	açıklama
2	Psöriazis varlığı	
1	Psöriazis öyküsü veya aile öyküsü	Birinci veya ikinci derece akrabağ
1	Psöriatik tırnak distrofisi	Onikozis, yüksük tırnak, subungal hiperkeratoz
1	RF'nin negatif olması	ELISA veya nefelometrik yöntemlerle
1	Daktilit varlığı veya öyküsü	
1	Eklem çevresinde yeni kemik oluşumu	Jukstraartiküler yeni kemik oluşumunun bulunmasıdır. Osteofit formasyonu dışlanmalıdır.

İnflamatuar eklem değışikliği (eklem, omurga veya enteseal) + yukarıdaki maddelerden  $\geq 3$ 'ünün bulunması gerekir.

## 2.6. Laboratuvar

PsA için tanısal bir laboratuvar testi yoktur. Birçok çalışma hastalığı aktif dönemlerinde AFR yükselebileceğini göstermektedir. Genel olarak kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi, ESH, CRP, ve fibrinojen düzeylerinde artış hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (35). Poliklonal hipergamaglobulinemi de PsA'lı hastalarda görülebilmektedir. Özellikle artmış IgA düzeylerinin spondiloartrit ile ilişkisi bildirilmiştir (64). Özellikle poliartiküler tutulumlu hastalarda hastalık aktivasyonu ile CRP ve ESH değerlerindeki artış arasında korelasyon mevcuttur (73). Sadece spondilit ile seyreden vakalarda AFR ve hastalık aktivitesindeki ilişki zayıftır (44). PsA'lı hastalarda RF pozitifliği yaklaşık olarak

%5-10, Anti-CCP düzeyi ise %6-10 civarındadır (62, 79). Bu pozitiflik daha çok poliartiküler tipte ve kadınlarda görülmektedir. ANA pozitiflik oranı ise %10-14 arasında seyretmektedir (37, 62).

Deri lezyonunun şiddetine göre hiperürisemi %10-20 vakada tespit edilebilmektedir. Bu durum muhtemelen hızlı hücre döngüsüne bağlı artmış nükleoprotein katabolizması sonucudur (37). Ürik asit seviyesi ile cilt tutulumu arasında bir ilişki saptanmamıştır.

## **2.7. Radyografik Değişiklikler**

### **a. Periferik Değişiklikler**

DİF eklem tutulumu ve asimetric oligoartriküler tutulum örnek verilebilir. Plantar fasya veya aşil tendonunda entezopati nedeniyle kemiğe yapışma yerlerinde yeni kemik oluşumları görülebilmektedir. Deformite psöriazis görülen hastalarda olmayanlara göre daha fazla görülmektedir. RF pozitifliği olan psöriazisli hastalarda hasar daha az olmaktadır (40). PsA'lı hastalarda erozyon %35-70 görülür (62). Erozyon uzun süren hastalık ve poliartiküler formda daha fazladır (67). Sık görülen DİF eklem tutulumu RA'dan ayırımında önemlidir ve periartiküler osteopeni PsA'da beklenmez. Entezis sonucunda ortaya çıkan kalem hokka görünümü destrüktif değişikliklerden ve periostit, bıyık görünümü, ankiloz ve eklem füzyonları proliferatif değişikliklerdendir (35).

### **b. Spinal Değişiklikler**

Asimetric veya simetric şekilde sakroiliak tutulum olabilmektedir. Asimetric tutulum AS'den daha sık görülmektedir. Spinal tutulumda zigoapofizyal tutulum ve lomber vertebra tutulumu AS'den farklı olarak daha azdır. PsA'da asimetric ve yamalı vertebra tutulumu ile servikal tutulum daha fazla görülmektedir (80). Omurgada görülen paravertebral ossifikasyon ya da 'tıknaz' sindesmofitler AS'deki marjinal sindesmofitten farklı olarak görülmektedir (35, 45).

## **2.8. Ayırıcı Tanı**

PsA tanıda önemli ipuçları veren bir hastalıktır. İzole entezitten spondilit veya poliartrite kadar seyreden oldukça geniş bir yelpazesi mevcuttur. Bu hastalarda hiperürisemi %20 civarında görülmesi nedeniyle kristal

artropatiler de ekarte edilmesi gerekmektedir. Bundan dolayı eklem sıvısının incelenmesi gerekli olabilir (35). Travma sonrası artrit kalıcı olduğu durumlarda da PsA akılda bulundurulması gereken hastalıklardandır (37).

PsA ile RA ayrımı bazen oldukça zordur. Genellikle RF'nin negatif olması, asimetrik eklem tutulumu, sakroiliak ve spinal tutulum, cilt ve tırnak değişikliklerinin olması, entezit ve daktilit PsA'da daha sık görülmektedir (35).

**Tablo-8:** Psöriatik Artrit ve Romatoid Artritin özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	PsA	RA
Erkek:Kadın	1:1	1:2
Sabah tutukluluğu	Genellikle<30 dakika	Genellikle>60 dakika
Tutulan eklemlerde hassasiyet	Hafif-orta	Genellikle belirgin
RF pozitifliği	<%10	%80
Anti CCP pozitifliği	%10	%70
HLA-B27 pozitifliği	%50	%6
DİF eklem tutulumu	%30-50	Çok nadir
Sakroiliak/Spinal tutulum	%35/Tüm vertebra	Servikal tutulum
Diğer kas iskelet bulguları	Entezit, Daktilit, Periartiküler eritem	
Ekstra Artiküler Tutulum	Cilt bulgusu, Tırnak değişikliği, Üveit	Nodül, Sikka sedromları Vaskülit
Radyoloji	Erezyon (DİF eklem) Periostit, Kemik Proliferasyonu	Periartiküler osteopeni Erezyon (el bileği)

Özellikle DİF eklem tutulumunun olduğu durumda OA ile ayrımı zordur. Heberden ve Bouchard nodülü ile 1. karpometakarpal (KMK) eklem tutulumu daha çok OA'da görülmektedir (37).

Cilt ve tırnak bulgusunun olmadığı durumlarda, PsA ile diğer artropatilerin ayrımı kolay değildir (35). DİF eklem tutulumu olması, sosis

parmak, asimetrik eklem tutulumu, aksiyel tutulum ile enfeksiyon hikayesi olmadan periferik tutulumun olması ve tırnak değişikliklerinin olması PsA'yı düşündüren bulgulardır (45). Tablo 9'da PsA ile AS'in klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır (35).

**Tablo-9:** PsA ve AS özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	PsA	AS
Erkek:Kadın	1:1	9:1
Sakroiliak/Spinal tutulum	<%35	%100
Spinal hareket	Az	Çok az
Periferik Tutulum	%90-95	%40
Periferik Tutulum Şekli	Alt ve üst ekstremitelerde Büyük ve küçük eklemler	Alt ekstremitelerde Büyük eklemler
Daktilit	Sık	Nadir
HLA B27	%10-25	%90
Spinal Radyoloji	Atlama tutulumu Asimetrik	Devamlı tutulum Simetrik

## 2.9. Prognoz

Çok az sayıda prospektif çalışmada PsA'daki prognoza bakılmıştır. RA'ya göre daha az sakatlığa yol açmaktadır (35). ACR sınıflamasına göre %11-42 arasında evre III-IV fonksiyonel yetmezlik görülmektedir (62). Poliartrit ile fonksiyonel yetmezlik arasında kolerasyon bulunmuştur. PsA başlangıcında 5'ten fazla eklem tutulumunun olduğu durumlarda progresif eklem deformitesi daha fazla görülmektedir. HLA-B27 pozitif olanlarda da deformite daha fazla görülmektedir (81). Yoğun cilt lezyonlarının olması ve HIV enfeksiyonu ile birlikteliği de kötü prognoz göstergesidir (47).

Mortalite ile yapılan birçok çalışmada PsA'lı hastaların yaşam sürelerinin normal toplumdan farklı olmadığı gösterilmiştir (61). En sık mortalite nedenleri kardiyovasküler, malignite ve solunum sistemi ile ilgilidir. Mortalite açısından radyolojik hasarın, yüksek sedimentasyon hızının ve önceden

DMARD kullanımının prediktör değeri bulunmuştur (82).

**Tablo-10: PsA'da kötü prognoz kriterleri**

- 
1. Jüvenil başlangıç
  2. Erken erişkinlik döneminde başlama
  3. Yaygın cilt tutulumu
  4. Poliartiküler seyir
  5. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt
  6. HIV enfeksiyonu ile birliktelik
  7. Bazı HLA antijenleri ile birliktelik
    - HLA-B27; omurga tutulumu ile ilişkili
    - HLA-B27,-B39,-DQw3; progresif seyir
    - HLA-DR3,-DR4; eroziv hastalıkla birlikte
- 

**2.10. Tedavi**

PsA ile ilgili tedaviler genelde RA tedavisine benzemektedir (83).

**a. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

NSAİİ hastalığın başlangıç tedavisi olarak en sık kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlardan en çok siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve nonselektif NSAİİ'ler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı NSAİİ'ler arasında etkinlik açısından farklılık saptanmamıştır. COX-2 inhibitörleri MI ve strok gibi kardiyovasküler olay riskini artırabilmektedir. KAH riski olan hastalarda enterik kaplı aspirin ya da naproksen tercih edilebilmektedir. Nonselektif NSAİİ'lerin GİS hasarını engellemek amacıyla antiülser tedavi ile birlikte verilebilir. Plasebo kontrolü bir çalışmada COX-2 inhibitörü nimesulidin cilt lezyonlarını agreve edebileceği endişesi mevcuttur, fakat her iki grup arasında cilt tutulum indeksinde anlamlı fark saptanmamıştır.

**b. Kortikosteroidler (KS)**

KS doz azaltılması sırasında cilt lezyonlarında alevlenme olabileceği için kullanımları pek önerilmemektedir (45).

### **c. Metotreksat**

Sistemik ilaç olan Mtx klinik pratikte oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (79). Mtx tek seferde ya da 24 saat içinde en fazla 3'e bölünmüş dozlarda 7,5-25 mg/hafta olarak önerilmektedir. Doğru doz ile etki 4-6 haftada başlar. Mtx'in 15 mg/hafta üzerindeki dozlarda kullanımında gastrointestinal absorpsiyon bilinmediğinden subkutan uygulama da tedavide düşünülebilir (84). Folik asit, Mtx'in alındığı günden sonra tedaviye eklenmelidir. Doz frekansı haftada 1 ya da 6 gün arasında değişebilmektedir. Optimal dozu belirlemek amacıyla yapılan randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Folik asit eklenmesi ile karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik azalmaktadır ve kemik iliği baskılanması riski daha azdır. Hiperhomosistinemi KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Folat, plazma homosistein seviyelerini azaltmaktadır (85). Mtx'in karaciğer toksisitesi, interstisyel akciğer hastalığı ve kemik iliği supresyonu gibi yan etkileri olabileceği bilinmektedir. Tip 2 DM ve obezite düşük doz Mtx kullanan hastalarda karaciğer fibrozisi gelişmesi açısından major risk faktörleridir. Karaciğer fibrozisi PsA'lı hastalarda RA'lı hastalara göre daha fazla saptanmıştır. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Mtx kullanırken dikkatli olunmalıdır (45). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <20 ml/dk ve serum kreatini (Kre) >3,4 mg/dl olan hastalarda Mtx kullanılmamalıdır, daha az renal hasarı olan hastalarda ilaç doz azatılımı ile kullanılabilir.

### **d. Sülfasalazin**

Sls RA tedavisi için geliştirilmiş olup ekstraaksiyel tutulumu olan spondiloartropatilerin tedavisinde de kullanılmaktadır. PsA'da cilt bulgularının alevlenmesine neden olabilir ve gastrointestinal intolerans gelişmesi nedeniyle etkili doz kullanılmadığından dolayı ilk seçilen ilaç değildir (86). Sls kullanımına bağlı ilaç ilişkili lupus ya da toksik epidermal nekroliz görülebilmektedir.

### **e. Siklosporin A (Cyc-A)**

Cyc-A psöriazis ve PsA tedavisinde organ nakillerinde kullanıldığından daha düşük dozlarda kullanılmaktadır. Çoğu hastada 2,5-5 mg/kg bölünmüş dozlarda verilmektedir. Mtx ile kombine edilebilmektedir. Yan etki olarak

nefrotoksisite, gingival hiperplazi, hipertrikoz ile hipertansiyon olabilir ve bu yan etkiler ilaç sonrası genelde geri dönüşümlüdür (41).

#### **f. Leflunomid**

Pirimidin sentezinde rol oynayan dihidro folat redüktaz enzimini inhibe ederek T hücrelerinin baskılanmasını sağlamaktadır. Mtx'e beklenen yanıt alınmayan hastalarda tek başına ya da Mtx ile kombine şekilde kullanılmaktadır. Diyare, karaciğer enzim yüksekliği ve HT gibi yan etkiler görülebilmektedir. Radyolojik hasar üzerine etkisi bilinmemektedir (87).

#### **g. Antimalaryal İlaçlar**

Antimalaryal ilaçların cilt lezyonlarını artırdığına dair anekdot raporlar mevcuttur (88). Klorokin  $\leq 3,5$ mg/kg/gün, HQ  $\leq 6,5$  mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. HQ daha az retinal toksisite nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Retinal toksisiteyi erken tespit edebilmek için düzenli göz muayenesi önerilmektedir (45). Antimalaryal ilaçlara karşı terapötik cevabın oluşması 3 aya kadar uzayabilir.

#### **h. Altın Bileşikleri**

PsA tedavisinde intamusküler altın tedavisinin oral altı göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Major yan etkisi kemik iliği supresyonu ve membranöz nefropati ile seyreden nefrotik sendromun görülmesidir.

#### **i. Azatioprin (Aza)**

Sitotoksik bir ajandır. Başlangıç dozu 75-100 mg/gün'dür. Daha sonra 150 mg/gün'e çıkılır. Hastanın klinik durumuna göre doz 75-100 mg/gün'e düşürülür.

#### **j. Psöralen ve Ultraviyole Işığı (PUVA)**

Malign melanom veya nonmelanom cilt kanseri gelişmesi riskinde artış nedeniyle takibinde agresif immunsupresif tedavi önerilmemektedir.

#### **k. Retinoik Asit Deriveleri**

Terapötik cevap için yaklaşık 4 ay gereklidir. Tek ya da bölünmüş dozlar halinde 25-100 mg/gün olarak verilmektedir. Yan etki olarak cilt ve mukozalarda kuruluk ve hiperlipidemi görülmektedir. Etretinat toksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir, acitretin in etkinliği ise PsA belirgin değildir.

## **I. Anti-TNF $\alpha$ Ajanlar**

TNF $\alpha$  PsA'da inflamasyon ve eklem hasarına yol açan güçlü bir sitokindir (58). TNF $\alpha$  blokörlerinden etanercept (solübl füzyon proteini), infliksimab (kimerik monoklonal antikor), adalimumab (humanize monoklonal antikor), golimumab (insan anti-TNF $\alpha$  monoklonal antikor) ve certolizumab (monoklonal antikor) gibi biyolojik ajanlar son dönemde PsA tedavisinde onay almış olan ilaçlardır. Psöriatik cilt lezyonları üzerine etanerceptin etkisi daha az saptanmıştır. Radyolojik hasar üzerine üç ilacın da etkili olduğu bildirilmiştir.

### **m. Ko-Stimulasyon Blokörleri**

T hücre düzenleyici ajanlardan alefasept (insan füzyon proteini) ve abatasept (rekombinant insan füzyon proteini) tedavide kullanılabilir. Alefasept ile ilgili çalışmalar psöriazisli hastalarda daha çok mevcuttur (89). Abatasept ise RA'da kullanılmaya başlanmış ve PsA'da da etkinliği görülmüştür (90). Diğer TNF blokörlerinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir (89, 90).

### **n. Ustekinumab**

IL-12/IL-23 inhibisyonu üzerinden etki etmektedir. Ustekinumab kullanan hastaların cilt bulgularında belirgin düzelme olurken, entezit ve hasta fonksiyonlarında da iyileşme gözlenmiştir (91).

### **o. Apremilast**

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) PsA tedavisinde kullanılan oral fosfodiesteraz- 4 inhibitörüdür (92).

### **p. Diğer Tedaviler**

Yukarıdaki tedaviler dışında vaka bazında bazı ilaçlar denenmiştir. IL-1 antagonisti olan anakinra, anti CD-20 olan rituximab, IL-6 reseptör antikorları olan tosilizumab, janus kinaz-3 inhibitörü, reseptör aktivatör NF $\kappa$ B inhibitörü olan denosumab ile ilgili vaka çalışmaları mevcuttur (93-95).



### **3. Sigara ve Etkileri**

#### **3.1. Sigara Kullanım Sıklığı**

Tütün ürünlerini kullanma tüm dünyada başlıca hastalık, iş görememezlik ve ölüm nedenlerinden biridir. Sigara içenlerin yaşam beklentisi sigara içmeyenlerden on yıl daha kısa olup, sigara içenlerin yarısı yirmi yaşam yılı kaybından sonra tütün ile ilgili bir hastalıktan kaybedilmektedir (96).

Sigara tütün ve tütün ürünleri içinde en yaygın kullanılanıdır ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir sorundur (97). Sigara bağımlılığı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından nükslerle seyreden kronik bir hastalık olarak tanımlanır (98). Aktif ve pasif sigara içimi bütün organ, doku ve sistemleri etkileyerek ölümlere, hastalıklara, sakatlıklara yol açar (97, 99).

Avrupada 2012 yılında yayınlanan bir araştırmaya göre nüfusun dörtte birinden fazlası (%28) sigara içmektedir ve 25-39 yaş grubunda sigara içenlerin oranı %37 dir. Tütün bu maddeyi düzenli kullananların %50'sinin ölümünden sorumludur. Her yıl 500.000 Avrupalı sigaraya bağlı hastalıklar nedeniyle ölmektedir (100).

Tütün kullanımı nedeniyle, 2030 yılına gelindiğinde ölen kişi sayısının 8 milyon olacağı, yirmi birinci yüzyıl boyunca 1 milyara yakın kişinin sigara nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir (97, 101).

Dünya Bankasının "Salgını Durdurmak: Hükümetler ve Tütün Kontrolünün Ekonomisi" başlıklı raporunda 2020 yılına kadar sigaraya başlama oranı %50 azaltılabilirse, tütüne bağlı ölümlerin 2050 yılında 520 milyondan 500 milyona ineceği, 2020 yılında halen sigara içenlerin yarısı sigarayı bırakırsa tütüne bağlı ölümlerin 2050 yılında 520 milyondan 340 milyona gerileyeceği öngörülmektedir (102).

Sigara ile ilişkili ölümlerin 2015 yılında HIV epidemisinin neden olduğu ölümlerden %50 daha fazlasına yol açacağı ve meydana gelen tüm ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumlu olacağı, 2030 yılında sigara ile ilişkili ölümlerin gelişmiş ülkelerde %9 azalacağı fakat gelişmekte olan ülkelerde %100 artarak 8.3 milyon ölüme ulaşacağı tahmin edilmektedir (103).

Türkiye’de tütün ürünü kullanımı oldukça yaygındır. Bu konuda 1988 yılında yapılan bir çalışmada 15 yaş ve üzeri grupta, sigara kullanım prevalansı %44 olarak bulunmuştur (erkeklerde %63, kadınlarda %24) (104)

Ülkemizde 2003 yılında yapılan Sağlık Hizmetleri Kullanımı Araştırması’nda erkeklerin %58’inin ve kadınların da %14’ünün sigara içmekte olduğu saptanmıştır (105). Aile Araştırma Kurumu ve Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından 2006 yılında yapılan çalışmada 18 yaş ve üzerinde her gün sigara kullananların sıklığı %33.4 olarak saptanmıştır. Sigara kullanımı erkeklerde (%50.6) kadınlara (%16.6) göre daha fazla bulunmuştur (106).

Türkiye genelinde TÜİK tarafından 2012 yılında yapılan bir çalışmaya göre ise; tütün ve tütün mamulü kullananların oranı erkeklerde %41.4, kadınlarda %13.1 olarak tespit edilmiştir (107).

Dünya’da sigara içen bir milyanın üzerindeki kişinin çoğu bağımlıdır. Bu bağımlıların büyük bir kısmı sigarayı bırakmak istemekte, ancak çok azı gereksinim duyduğu yardımı alabilmektedir. Tüm dünyada sigara içenlerin %5’i ancak tütün bağımlılığı tedavisi için kapsamlı hizmet alabilmektedir. Ülkeler, sigara kullanan ve bırakmak isteyenlere yönelik olarak etkili ve ucuz müdahale programları oluşturmalıdır. Sigara kullanımıyla mücadele tüm hekimlerin görevidir ve tütün kullanan bireylerin bırakma çabalarına destek verilmesi önerilmektedir (97).

### **3.2. Sigaranın RA ve PsA Etyolojisi ve Kliniğindeki Etkileri**

Sigara içimi RA patogeneğinde genetik ve çevre arasındaki ilişkinin en önemli örneğidir. Sigara hastalık gelişim riskini arttırdığı gibi hastalık şiddetini de etkilemektedir. RA gelişim riski paket/yıl sayısı ile doğru orantıda artış gösterir. İlişki doz bağımlıdır ve ağır sigara bağımlılarında daha belirgindir. Sigaranın hastalığın şiddetini arttırdığına yönelik bilgiler mevcuttur fakat bu mekanizmanın nasıl olduğu bilinmemektedir (108). Sigara içimi anti-CCP (+) RA gelişme riskini artırır fakat anti-CCP (-) RA gelişimini etkilememektedir. Ortak epitop allellerin varlığında riskin arttığı bildirilmiştir (109). Sigara içimi protein sitrülizasyonunun aktiflenmesine

sebepe olabilir. Sigara içenlerin bronkoalveoler lavaj sıvısında sitriline proteinler görülmüştür. Sigara alveoler hücrelerde sitrulinasyonun akabinde apoptozisi aktiflemektedir. Anti sitrulinin spesifik immün cevabı indükleme Şekli net olarak bilinmemektedir. Ayrıca bu cevabın özellikle eklemeler üzerinde kendini göstermesinin de açıklaması net değildir (110). Sigaranın etkisi IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-8 ekspresyonunu arttıran tetraklorodibenzo- P-dioksin (TCDD) ile alakadar olabilir. TCDD'nin inflamatuvar sitokinleri indüklemesi NFkB ve ekstraselüler sinyal regülatör kinaz sinyal kaskadı üzerinden transmisyonu etkileyen arilhidrokarbon reseptörlere bağlanarak olmaktadır (111).

Sigaranın RA'da kanıtlanmış risk faktörü olması PsA'da da risk faktörü olma ihtimalini akla getirmiŐ ve bu yönde çalışmalar yapılmıştır ancak Őimdiye kadar çıkan veriler çeliŐkilidir. Daha nceki çalışmalarda sigaranın çeşitli mekanizmalar aracılığıyla psriasiz geliŐmesinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür ve aynı mekanizmalar ile PsA gelişimine neden olabilir. Sigara oksidatif stresini indükler ve antioksidan seviyesini azaltır böylece oksidanlar ve antioksidanlar arası denge bozulur (112, 113). Dahada önemlisi sigara PsA gelişiminde önemli rol oynayabilecek immünolojik ve inflamatuvar süreçleri olumsuz bir Şekilde aktive edebilir (114, 115). Duffin ve ark.'ın çalışmasında sigaranın IL-13 polimorfizmini etkisini deėiŐtirerek PsA gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (116). Yapılan alıŐmalarda, PsA gelişimi ile halen sigara içmenin, sigara içme süresinin ve paket yıl arasında ilişki olduğu; dahası sigaranın ciddi PsA ile daha güçlü ilişki içinde olduğu gözlemlenmiştir (117).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24 Şubat 2015 tarihli ve 2015-3/25 no'lu karar ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

Bu araştırmaya 20.02.2015-20.06.2015 tarihleri arasındaki 4 aylık süreçte UÜ-SUAM İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde İnflamatuar Romatizmal Hastalıklar tanısı ile izlenen hastalara rutin poliklinik muayenelerine geldiklerinde hastalar bilgilendirilerek ve onam veren hastalar ile birebir görüşülerek birlikte 38 sorudan oluşan anket formu doldurularak uygulandı. Yüzyüze görüşmeler her hasta için yaklaşık 15 dakika sürmüştür. Çalışmaya 338 gönüllü erişkin hasta alındı.

Anketin ilk kısmında hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni hali, eğitim durumu, yerleşim yeri, ek hastalıklarının olup olmadığı değerlendirildi.

Anketin ikinci kısmında ise hastaların sigara içme alışkanlıklarına göre iki kısma ayrıldı; sigara içmeyen ya da bırakmış olan hastalara sigara ve hastalıkları arasındaki ilişki durumunun farkındalığını değerlendiren sorular ve sigara dumanına maruz kalıp kalmadıklarını sorgulayan altı soruyu cevaplamaları istendi. Aktif sigara içicisi olan gruptaki hastalara ise ilk grup sorulara ilaveten sigara içmelerindeki nedenler, bırakmalarına engel durumlar, bırakmaya teşvik edilip edilmedikleri, eğer teşvik edildilerse yöntemleri ve kim tarafından edildikleri, daha önce hiç sigarayı bırakmayı deneyip-denemedikleri, eğer denedilerse başarılı olma durumları ve sigarayı bırakma konusunda yardım almak isteyip istememediklerini değerlendiren sorular soruldu. Literatürde çalışmamızda kullanılan ankete uygun bir anket çalışması olmadığı için anket soruları tarafımızca gerekli literatür taranarak hazırlandı. Ayrıca sigara içen gruptaki hastalara FTBT uygulandı.

## **Fagerstrom Nikotin Bağımlılık Testi**

Bu test 1991 yılında Heatherton ve arkadaşları tarafından Fagerström Tolerans Testi'nin revize edilmiş şeklidir (118). FNBT'nin, Fagerström Tolerans Testi'ne göre iç tutarlılığının daha iyi ve daha kolay yanıtlanabilir olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de 2004 yılında yapılan çalışmada FNBT güvenilirliği orta derecede bulunmuş ve Türkiye'de sigara bırakma kliniklerinde uygulanabileceği sonucuna varılmıştır. Bu testin genel mantığına baktığımız zaman; kişinin içtiği sigara miktarı ile belli bir süre sigara içmeden durabilme derecesi incelenmektedir. Anket 6 sorudan oluşmaktadır ve skor 0 ile 10 arasında değişir. Skor arttıkça sigara bağımlılığının arttığı düşünülmektedir.

Puanların toplamı aşağıdaki şekilde yorumlanmalıdır:

0–2 puan: çok düşük düzeyde bağımlılık

3-4 puan: düşük düzeyde bağımlılık

5-7 puan: orta düzeyde bağımlılık

8–10 puan: yüksek düzeyde bağımlılık (119).

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS versiyon 22.0 kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlı farklılıklar bulunması durumunda grupların ikili olarak karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler için verilerin dağılım yapısına göre ortalama (+/-standart sapma) ya da medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler içinse sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi.

## BULGULAR

Çalışmaya altı aylık sürede UÜ-SUAM Erişkin Romatoloji Polikliniğine başvuran 156 RA ve 182 PsA tanılı olmak üzere toplam 338 hastaya 38 sorudan oluşan sigara ile ilgili anket doldurtudu. Hastaların 252'si (%74,6) kadın, 86'sı (%25,4) erkek idi. PsA tanısı ile çalışmaya dâhil edilen hastaların 128'i (%70,3) kadın, 54'ü (%29,7) erkek; RA tanısı ile alınan hastaların 124'ü (%79,5) kadın, 32'si (%20,5) erkekti.

Çalışmamızdaki hastaların medyan yaşı 50, (en az 19, en fazla 77). Erkeklerin medyan yaşı 48 (en az 24, en fazla 77), kadınların medyan yaşı 50 (en az 19, en fazla 75) idi. PsA tanılı hastaların medyan yaşı 48 (en az 24, en fazla 72), RA tanılı hastaların medyan yaşı 52 idi (en az 19, en fazla 77).

Çalışmaya alınan 255 hasta (%75,4) il merkezinde, 67 hasta (19,8) ilçe merkezinde, 16 hasta ise (%4,7) köyde ikamet etmekte idi. PsA'lı hastaların 146'sı (% 80,2) il merkezinde, 30'u (%16,5) ilçe merkezinde, 6'sı (%3,3) köyde ikamet etmekte idi. RA'lı hastaların 109'u (%69,9) il merkezinde, 37'si (%23,7) ilçe merkezinde, 10'u (%6,4) köyde ikamet etmekte idi.

Eğitim durumlarına göre hastalar incelendiğinde; hastaların 157'si (%46,5) lise ve üstü okullardan mezun kişilerdi. PsA'lı hastaların 105'i (%57,7), RA'lı hastaların ise 52'si (33,3%) lise ve üstü okullardan mezun kişilerdi.

Hastaların 303'ü (%89,6) evli, 35'i (%10,4) bekârdı. PsA'lı hastaların 169'u (%92,9) evli, 13'ü (%7,1) bekardı. RA'lı hastaların 134'ü (%85,9) evli, 22'si (%14,1) bekardı.

Hastaların 172'sinin (%50,9) en az bir ek kronik hastalığı mevcut iken; 166 (%49,1) hastanın ek bir kronik hastalığı yoktu. Hastaların 96'sına (%28,4) HT, 56'sına (%16,6) DM, 28'sine (%8,3) (KAH) eşlik etmekteydi. PsA'lı hastaların 63'üne (%34,6) HT, 30'una (%16,5) DM, 12'sine (%6,6) KAH eşlik etmekteydi. RA'lı hastaların 33'üne (%21,2) HT, 26'sına (%16,7) DM, 160'ına (%10,3) KAH eşlik etmekteydi.

RA'lı hastaların 43'ünde (%27,6) RF, 42'sinde (%26,9) anti-CCP, 37 (%23,7) hastada ise her ikisi pozitif idi.

Hastaların 117'si (%34,6) halen Anti-TNF $\alpha$  ajanlardan birini kullanmakta idi. PsA tanılı hastaların 66'sı (%36,5) Anti-TNF $\alpha$  ajanlardan birini kullanmakta iken; RA tanılı hastaların 51'i (%34,7) Anti-TNF $\alpha$  ajanlardan birini kullanmakta idi.

Hastaların 96'sı (28,4) aktif olarak sigara içicisi idi. 56 (%16,6) hasta daha önce içici iken en az 6 aydır sigara içmeyi bırakmış idi. 186 (%55) hasta ise daha önce hiç sigara içmemiş idi. Çalışmamızdaki erkek hastalar istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla sigara içicisi iken ( $p=0,017$ ); tanılar arasında sigara içme durumu ile istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,907$ ). Hastaların sigara içme durumlarının cinsiyet ve tanılara göre dağılımı tablo-11'de görülmektedir.

**Tablo-11:** Sigara içme durumlarının cinsiyet ve tanılara göre dağılımı.

Tanı	Cinsiyet	Durum	N	%
PsA	Erkek	İçen	19	35,2
		Bırakmış	7	13,0
		Hiç içmemiş	28	51,9
		Toplam	54	100,0
	Kadın	İçen	31	24,2
		Bırakmış	23	18,0
		Hiç içmemiş	74	57,8
		Toplam	128	100,0
		PsA Toplam	172	
RA	Erkek	İçen	15	46,9
		Bırakmış	8	25,0
		Hiç içmemiş	9	28,1
		Toplam	32	100,0
	Kadın	İçen	31	25,0
		Bırakmış	18	14,5
		Hiç içmemiş	75	60,5
		Toplam	124	100,0
			RA Toplam	156

Düzenli olarak haftada en az 1 kez 200 cc bira ve eşdeğerinde alkol alan 8 (%2,4) hasta var idi. İki (%0,6) hasta son 6 aya kadar düzenli alkol almış ancak son 6 aydır alkol almamışlardı. 326 (%97) hasta ise hiç alkol kullanmadığını ifade etti.

Hastaların 151'i (%44,9) sigaranın eklemelere zararı olduğunu düşünmekte iken; 41'i (%12,2) zararı olmadığı kanısındaydı; 144 (%42,9) hasta ise bu konuda fikirlerinin olmadığını beyan etti.

Yüz otuz altı (%40,5) hasta sigaranın hastalıkları ile ilgili belirtileri artıracığı kanısında iken; 59 (%17,6) hasta artırmayacağını düşünmekte idi. Hastaların 141'i (%42) bu konuda fikirleri olmadığını bildirdi.

Hastaların 177'si (%52,7) sigaranın sağlıklı insanlara oranda kendilerinde Miyokart İnfarktüsü (MI) ve Serebro Vaküler Olay (SVO) riskindeki artış oranının daha fazla olduğunu düşünmekte iken, 28 (%8,3) hasta riskin fazla olmadığı kanısındaydı. 131 (%39,0) hasta bu konuda fikirlerinin olmadığını ifade etti.

Sigara içenlerin (%26) ve bırakmış olanların (%35,7) az bir kısmı sigaranın eklemelere zararı olduğunu düşünürken, hiç içmeyenlerin büyük kısmı da (%57,6) bu yönde düşünmekteydi. Sigara içenlerde sigaranın eklemelere zararı konusunda fikri olmayanlar çoğunlukta (%57,3); bırakmış olanlarda (%39,3), hiç içmemiş olanlarda (%36,4) fikri olmayanların oranı ise daha düşüktü. Sigarayı bırakmış olanlarda sigaranın eklemelere zararı olmadığını düşünenlerin oranı (%25), içenler (%16,7) ve hiç içmemiş olanlara (%6) göre daha yüksekti. Sigara içenler daha çok sigaranın hastalıkları üzerine etkisi olmadığı yönünde düşünürken (%39,6), hiç sigara içmeyenlerde (%45,1) ve sigarayı bırakmış olanlarda (%46,4) sigaranın hastalıkları üzerine zararlı etkisi olacağı düşüncesi daha ön plandaydı. Sigara içenler (%51), sigarayı bırakmış olanlar (%58,9) ve sigara içmeyenlerde (%51,9) sigaranın kalp hastalığı riskini romatizmal hastalığı olmayanlara göre daha fazla arttıracığı yönünde düşünmekteydiler. Sigaranın böyle bir risk artışına yol açmadığı düşüncesi ise sigara içenlerde daha fazlayken (%20,8), bu oran sigarayı bırakmış olanlarda



(%12,5) ve içmeyenlerde (%0,5) daha düşüktü.

Çalışmaya katılan hastaların 124'ünde (%37) aynı evde yaşayan aile bireyleri arasında sigara içenlerin olduğu, 211'inde (%63) olmadığı görüldü. Sigara içenlerde, aynı evde sigara içen birey bulunma oranı (%57), sigarayı bırakmış olanlara (%35,7) ve sigara içmeyenlere göre (%27,4) daha yüksekti. Aynı evde sigara içilme durumu yerleşim yerine ( $p=0,9$ ) ve cinsiyete ( $p=0,3$ ) göre benzerdi.

Hastaların sigaraya nasıl/neden başladıkları ile ilgili soruya verdikleri cevap incelendiğinde; en sık neden 37 (%40,7) kişi ile stresi azaltmak düşüncesi olduğu saptandı. Daha sonra sırasıyla sigaraya başlama nedenleri 24 (%26,4) hasta arkadaşlarının çoğu içtiği ve onlara hayır diyemedikleri için; 17 (%18,7) hasta denemek için; 7 (%7,7) hasta sosyal çevreye uymak için; 4 (%4,4) hasta kilosunu kontrol etmek için ve 2 (%2,2) hasta ise herhangi bir neden bildirmedi.

Sigara içen hastaların hastalıkları ortaya çıktığında sigara içme durumları sorgulandığında hastaların 37'si (%40,2) herhangi bir değişiklik olmadığını, 21'i (%22,8) sigara içme miktarında artma olduğu, 2 (%2,2) hasta önce arttığını sonra eski haline geldiğini; 13 (%14,1) hasta önce azaldığını sonra eski haline geldiğini ifade etti. Hastaların sadece 19'unda (%20,7) sigara içme miktarında bir azalma olduğu belirlendi.

Sigara içen hastalara uygulanan FNBT'göre; sigara içen hastaların 50'si (%54,9) çok düşük düzeyde, (0-2 puan), 18'i (%19,8) düşük düzeyde (3-4 puan), 14'ü (%15,4) orta düzeyde (5-7 puan) ve 9'u (%9,9) yüksek düzeyde (8-10 puan) nikotin bağımlısı idi. Ortalama FNBT skoru  $2,67 \pm 2,64$  idi. Hastalar nikotin bağımlılık düzeyine göre iki gruba ayrıldı FNBT skoru 0-4 puan olanlar hafif nikotin bağımlısı; 5-10 olanlar orta-ciddi nikotin bağımlısı olarak adlandırıldı. Buna göre sigara içen hastaların 68'i (%74,7) hafif, 23'ü (%25,3) orta-ciddi nikotin bağımlısı idi. Tanı alt gruplarına göre nikotin bağımlılığı incelendiğinde; PsA'lı hastalardan 31'i (%66) hafif derecede nikotin bağımlısı iken 16'sı (%34) orta-ciddi derecede nikotin bağımlısı idi. RA'lı hastaların 37'si (%84,1) hafif derecede nikotin bağımlısı iken, 7'si (15,9) orta-ciddi derecede

nikotin bağımlısı idi. Cinsiyete göre FNBT nikotin bağımlılığı düzeyi değerlendirildiğinde ise sigara içen erkeklerin 25'i (%75) hafif derecede, 7'si (%21,9) orta-ciddi derecede; kadınların ise 43'ü (%72,9) hafif, 16'sı (%27,1) orta-ciddi derecede nikotin bağımlısı idiler.

FNBT'ye göre hafif ve orta-ciddi derecede nikotin bağımlılığının diğer değişkenlerle ilişkisi Tablo-12'de görülmektedir. Hafif ve orta-şiddetli sigara bağımlıları karşılaştırıldığında; şiddetli sigara bağımlılarında şehir merkezinde yaşama, diyabet, PsA tanısı daha sıktı, ortalama yaş daha yüksekti. Diğer değişkenler açısından anlamlı fark yoktu.

**Tablo-12:** Sigara bağımlılık şiddetine göre verilerin karşılaştırılması.

	<b>Hafif</b>	<b>Şiddetli</b>	<b>p</b>
Cinsiyet (n,%erkek)	25 (36,7)	7 (30,4)	0,6
Tanı (%RA)	37 (54,4)	7 (32,4)	0,5
Yerleşim (%il/ilçe/köy)	46/21/1 (67,7/30,9/1,5)	22/1/0 (95,6/4,4/0)	0,028
Anti-TNF $\alpha$ kullanımı (%)	23 (38,2)	7 (32,4)	0,7
Yaş medyan/yıl (min/maks)	41 (24-63)	45 (27-60)	0,17
Hastalık süresi medyan/yıl (min/maks)	6 (0-25)	3 (1-11)	0,025
Medeni durum (%evli)	59 (86,8)	21 (90,5)	0,7
Ek hastalık (%var)	20 (29,4)	10 (43,8)	0,215
HT (%var)	8 (11,7)	4 (17,3)	0,5
DM (%var)	5 (7,4)	5 (21,7)	0,057
KAH (%var)	3 (4,4)	1 (4,4)	1
Alkol (%kullanan)	4 (5,9)	1 (4,4)	0,679
Eğitim Durumu (Lise ve üstü)	41 (60,2)	11 (50)	0,296

Sigara içen hastalar arasında sigaranın eklemlere zararı olduğunu düşünen 26 hastanın 21'i (%80,8) düşük düzeyde nikotin bağımlısı iken, 5'i

(%19,2) orta-ciddi düzeyde bağımlı idi. Zararı olmadığını düşünen 14 hastanın 11'i (%78,6) düşük düzeyde nikotin bağımlısı iken, 3'ü (%21,4) orta-ciddi düzeyde bağımlı idi. Bu konuda fikri olmadığını belirten 51 hastanın 36'sı (%70,6) düşük düzeyde bağımlı iken; 15'i (%29,4) orta-ciddi düzeyde bağımlı idi. Sigaranın eklemlere zararı olup olmadığı konusundaki bilgi durumu ile nikotin bağımlılığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,584$ ).

Sigara içen hastalar arasında sigaranın hastalık belirtilerini arttırdığını düşünen 28 hastanın 21'i (%75) düşük düzeyde nikotin bağımlısı iken, 7'si (%25) orta-ciddi düzeyde bağımlı idi. Sigaranın hastalık belirtilerini arttırmadığını düşünen 35 hastanın 26'sı (%74,3) düşük düzeyde bağımlı iken, 9'u (%25,7) orta-ciddi düzeyde bağımlı idi. Bu konuda fikri olmadığını bildiren hastaların 21'i (%75) düşük düzeyde bağımlı iken, 7'si (%25) orta-ciddi düzeyde bağımlı idi. Sigaranın hastalık belirtilerini artırıp artırmadığı konusundaki bilgi durumu ile nikotin bağımlılığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,997$ ).

Sigara içen hastalar sigaranın sağlıklı insanlara göre kendilerinde MI ve SVO riskinde artış oranının daha fazla olduğunu düşünen 49 hastanın 36'sı (%73,5) düşük düzeyde nikotin bağımlısı iken, 13'ü (%26,5) orta-ciddi düzeyde bağımlı idi. Sigaranın bu riski artırmadığını düşünen 18 hastanın 13'ü (%72,2) düşük düzeyde bağımlı iken, 5'i (%27,8) orta-ciddi düzeyde bağımlı idi. Bu konuda fikri olmadığını bildiren hastaların 24'ü (%79,2) düşük düzeyde bağımlı iken, 5'i (%20,8) orta-ciddi düzeyde bağımlı idi. Sigaranın diğer sağlıklı insanlara göre kendilerinde MI ve SVO riskinde artış oranı konusundaki bilgi durumu ile nikotin bağımlılığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,839$ ).

RA ve PsA hastaları arasında; FNBT'ye göre daha hafif nikotin bağımlısı olanlar ile daha ciddi bağımlı olanlar sigaranın eklemler, hastalık belirtileri, MI ve SVO riski üzerine etkisi ile ilgili fikirleri benzerdi.

FNBT nikotin bağımlılık derecesi ile diğer değişkenlerin korelasyonu incelendiğinde; hastalık süresi ve yerleşim yeri ile negatif yönde zayıf

korelasyon; yaş, DM varlığı ile pozitif yönde zayıf korelasyon ve paket yılı ile pozitif yönde orta kuvvette korelasyon vardı. Buna göre, hastalık süresi arttıkça ( $r=-0,241$ ;  $p=0,024$ ); yerleşim yeri köyden şehir merkezine değiştiğinde ( $r=-0,280$ ;  $p=0,07$ ), FNBT'ye göre nikotin bağımlılık derecesi azalmakta idi. Yaş arttıkça ( $r=0,148$ ;  $p=0,166$ ), DM varlığında ( $r=0,200$ ;  $p=0,057$ ), paket yılı arttıkça ( $r=0,348$ ;  $p=0,02$ ), FNBT'ye göre nikotin bağımlılık derecesi artmakta idi. Anti-TNF $\alpha$  ilaç kullanımı, eğitim durumu, başka hastalık varlığı, medeni durum ve HT varlığı ile anlamlı bir korelasyon yoktu.

Çalışmamızda hastaların 75'i (%81,5) daha önce en az bir kez sigara bırakmayı denemiştir. Bu hastaların 52'si (%71,2) en az 1 ay sigara içmeyerek başarılı olurken, 21'inin (%28,8) başarısız olduğu belirlendi. Sigara bırakmayı deneyen hastaların 54'ü (%74) kendi kendilerine karar verirken, 9'u (%12,3) doktor tavsiyesine uymak için, 10'u (%13,7) aile fertleri istediği için bırakmayı denediği saptandı. Sigara bırakmayı başaran hastaların ortalama bırakma süresi  $8,1\pm 8,491$  ay idi. En uzun sigaradan uzak kalma süresi 36 ay iken, en kısa süre 1 ay idi. Sigarayı bırakmayı deneyen 52 hastanın 25'i (%48,1) farmakolojik; 27'si (%51,9) non-farmakolojik yöntemleri denemişti; 23 hastanın ise bu soruya cevap vermediği belirlendi. Farmakolojik tedavide ise 13 (%52) hasta nikotin replasman tedavisi (NRT), 12 (%48) hasta NRT dışı farmakolojik (Zyban®-Bupropion; Champix®-Vareniklin) tedaviyi denemişti. Sigara bırakmayı başaran 52 hastadan 25'i kullandığı yöntem ile ilgili soruya cevap vermiş bu 25 hastanın 13'ü (%52) farmakolojik; 12'si (%48) ise non-farmakolojik yöntemler ile başarılı olmuştu. Sigara bırakmayı başarma ile kullanılan yöntemler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yok ( $p=0,545$ ) iken, NRT dışı farmakolojik yöntemi deneyen 12 hastanın 8'inin (%67) başarılı olması bu yöntemin biraz daha etkili gibi olabildiğini düşündürmüştür. Sigara bırakmayı başaran hastaların 43'ü (%82,7) FNBT'ye göre hafif derecede nikotin bağımlısı iken; 9'u (%17,3) orta-ciddi nikotin bağımlısı idi. FNBT'ye göre nikotin bağımlılığı daha hafif olanlarda daha önce sigara içmeyi bırakma başarı oranı daha şiddetli bağımlılardan yüksekti (%78,2'ye karşın %50,  $p=0,022$ ).

Çalışmamızda hastaların 57'si (%66,3) eklem ağrısı olduğunda sigara içtiklerini, bu 57 hastanın 9'u (%15,8) ağrılarını azalttığını düşündüğü için sigara içtiğini ifade etti. Sigara içmenin ağrılarını azaltmadığını düşünen hastalardan 7'si (%12,3) ilgisini başka yöne çekmek, 14'ü (%24,6) sigara içmenin kendisini iyi hissettirdiği için, 27'si (%47,4) ise bir neden olmadan sigara içtikleri gözlemlendi. Eklem ağrısı olduğunda sigara içen 56 hastanın 35'i (%62,5) FNBT'ye göre hafif nikotin bağımlısı iken, 21'i (%37,5) orta-ciddi bağımlı idi. İçmeyen 29 hastanın ise; 27'si (%93,1) hafif; 2'si (%6,9) orta-ciddi bağımlı idi. Orta-ciddi derecede nikotin bağımlısı olan hastaların eklem ağrıları olduğunda daha çok sigara içme eğiliminde olduğu saptandı (p=0.022).

Çalışmamızda sigara içen hastaların 33'ü (%37,1) hareketsiz bir yaşam tarzına sahip olduğunu düşünürken, 56'sı (%62,9) hareketsiz bir yaşam tarzına sahip olduğunu düşünmüyordu. Hareketsiz yaşam tarzına sahip olduğunu düşünen hastaların 24'ü (%75) bunun nedeni olarak hastalıklarını görmekte iken, 8'i (%25) başka nedenlere bağlı olduğunu ifade etti. Hareketsiz yaşam tarzına sahip olan hastaların 9'u (%28,1) sigara içmeyi bir aktivite olarak görmekte iken, 23'ü (%71,9) için sigara içmek bir aktivite değildi.

Çalışmamızda hastaların 45'i (%51,7) sigarayı iyi bir arkadaş olarak tanımlamakta iken, 42'sinin (%48,3) sigarayı arkadaş olarak görmedikleri gözlemlendi. Sigarayı iyi bir arkadaş olarak tanımlayan hastaların 25'i (%62,2) FNBT'ye göre hafif derecede nikotin bağımlısı iken; 17'si (%37,8) orta-ciddi derecede bağımlı idi. Sigarayı arkadaş olarak görmeyen hastaların ise 35'i (%85,4) hafif derecede, 6'sı (%14,6) orta-ciddi derecede nikotin bağımlısı idi. FNBT'ye göre nikotin bağımlılığı daha şiddetli olanlarda sigaranın iyi bir arkadaş olduğunu düşünme oranı hafif bağımlılardan daha yüksekti (%73,9'a karşın %44,4, p=0,015). Bekar olanlarda sigarayı iyi bir arkadaş görme evlilerden daha sık olma eğilimindeydi (%80'e karşın %48,1, p=0,06). Kadınlarda sigarayı iyi bir arkadaş görme erkeklerden daha sık olma eğilimindeydi (%58'e karşın %46,6, p=0,4). RA ve PsA hastaları arasında ve

eğitim durumu daha yüksek ve daha düşük olanlar arasında sigarayı iyi bir arkadaş olarak görme oranı benzerdi (her iki karşılaştırma için de  $p>0,05$ ).

Çalışmamızda sigara içen hastaların 69'u (%90,8) kendi hastalık tanısı olan hastaların sigarayı bırakması gerektiğini düşünmekte iken, sadece 7 (%9,2) hasta böyle bir gerekliliğin olmadığı kanısındaydı. Kendi hastalık gurubundaki hastaların sigarayı bırakmasının gerekli olmadığını düşünen hastaların 4' (%51,7) FNBT'ye göre hafif derecede nikotin bağımlısı iken, 3' (%48,3) orta-ciddi derecede bağımlı idi. Kendi hastalık tanılı hastaların sigarayı bırakmasının gerekliliği konusundaki bilgi durumunun nikotin bağımlılığı düzeyi ile istatikselsel açıdan anlamlı bir ilişkisi yoktu ( $p=0,265$ ).

Çalışmamızda hastaların 49'u (%56,3) sigara bırakma konusunda aile hekimi, romatologu ve romatoloji hemşiresinden en az birinin kendisine tavsiyede bulunduğunu, 38'i (%43,7) ise böyle bir tavsiye almadıklarını belirtti. Sigara bırakma konusunda herhangi bir tavsiye almayan hastaların 13' halen herhangi bir anti-TNF $\alpha$  ilaç kullanmakta idi. Sigara bırakma konusunda tavsiye alan hastaların 45'i (%91,9) sözlü tavsiye aldıklarını, 1'i (%2) broşür vb. gibi yazılı materyal ile tavsiye aldığını, 3' (%6,1) ise sigara bırakma uzmanına yönlendirildiklerini ifade etti.

Çalışmamızda hastaların 75'inin (%87,2) sigarayı bırakmayı düşündüğü, 11'nin (%12,8) düşünmediği görüldü. Sigara bırakmayı düşünmeyen hastaların 7'si (%63,6) FNBT'ye göre hafif derecede; 4' (%36,4) orta-ciddi derecede nikotin bağımlısı idi. Sigara bırakmayı düşünmeme ile nikotin bağımlılığı derecesi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,479$ ). Sigarayı bırakmayı düşünen hastaların 39'u (%53,4) sigara bırakma konusunda tavsiye aldıklarını, 34' ise (%46,6) herhangi bir tavsiye almadıklarını bildirdi. Sigarayı bırakmayı düşünmeyen hastaların 9'u (%81,8) sigara bırakma konusunda tavsiye aldıklarını, 2'si (%18,2) ise böyle bir tavsiye almadıklarını ifade etti. Sigara bırakmayı düşünme ile bırakma tavsiyesi alma arasında istatikselsel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=0,105$ ). Sigarayı bırakmayı düşünen hastaların 52'sinin (%71,2) sigara bırakma konusunda yardım almak istedikleri; 21'inin (%28,8) yardım almayı

düşünmedikleri belirlendi. Sigarayı bırakmayı düşünen hastaların 61'inin (%81,3) daha önce bırakmayı denediği, 14'ünün (%18,7) denemediği saptandı. Sigarayı bırakmayı deneyen hastaların 31'i (%50,8) başarılı olurken, 30'unun (%49,2) başarısız olduğu belirlendi. Sigarayı bırakmayı düşünmeyen 11 hastanın 8'i daha önce sigarayı bırakmayı denemiş ve 7'si başarılı olmuş, sadece birisi başarısız olmuştu; 3 hasta ise daha önce sigara bırakmayı denememişti. Sigarayı bırakmayı deneyip başarısız olan 20 hastanın 19'u sigarayı bırakmayı düşünürken sadece 1 hasta bırakmayı düşünmüyordu. FNBT'ye göre nikotin bağımlılık derecesi daha hafif ve daha şiddetli olanlarda benzer şekilde "Romatolojik hastalığı olanların sigarayı bırakması gerekir." düşüncesi hakimdi (sırasıyla %92,9 ve %85, p=0,3). FNBT'ye göre nikotin bağımlılık derecesi daha hafif ve daha şiddetli olanlarda romatolojik hastalığı olanların sigarayı bırakmayı düşünme benzer şekilde oldukça sıkı (sırasıyla %88,7 ve %82,6, p=0,5).

Çalışmaya katılan hastalardan 147'sinin pasif içicilik ile ilgili soruyu yanıtladıkları görüldü. Bu hastalardan 88'inin (%59,9) sigara içmediği zamanlarda da sigara dumanına maruz kaldığı saptandı. Bu 88 hastanın 59'u (%67,1) halen sigara içen, 2'si (%2,2) bırakmış, 27'si (%30,7) ise hiç sigara içmemiş; 35'i (%39,8) PsA, 53'ü (%60,8) RA tanılı; 15'i (%17) bekar, 73'ü (%83) evli; 64'ü (%72,7) şehir merkezinde, 22'si (%25) ilçe merkezinde, 2'si (%2,3) köyde ikamet etmekte; 38'i (%43,2) lise ve üstü eğitime sahipken, 50'si (%56,8) daha düşük eğitim seviyesine sahip; 26'sı (%30,6) halen bir anti-TNF $\alpha$  ilaç kullanmakta, 39'unun (%44,3) en az bir ek kronik hastalığı mevcut; 23'ü (%26,1) erkek, 65'i (%73,9) kadındı. Kadınların 3 kata yakın oranda pasif olarak sigara dumanına maruz kaldığı saptanmasına rağmen pasif olarak sigara dumanına maruz kalmak ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,571). Bunun nedeni pasif içicilik ile ilgili soruya daha çok kadınların cevap vermiş olması olabilir. Bu soruya yanıt veren 51 PsA tanılı hastanın 35'i (%68,6) pasif olarak sigara dumanına maruz kalırken, 96 RA tanılı hastanın 53'ü (%55,2) maruz kalmakta idi. Pasif olarak sigara dumanına maruz kalma sigara içenlerde içmeyenlere oranla istatistiksel

olarak anlamlı ölçüde daha sık iken, pasif olarak sigara dumanına maruz kalma ile tanı, medeni durum, ek hastalık varlığı, eğitim durumu, yerleşim yeri, anti-TNF $\alpha$  ilaç alma durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo-13).

**Tablo-13:** Pasif sigara dumanına maruz demografik özellikleri

	Duman a Maruz kalan	Kalmaya n	p
Anti-TNF $\alpha$ (%alan)	26 (30,6)	18 (34)	0,67 9
Tanı (%RA)	53 (60,8)	43 (72,9)	0,11 4
Medeni hal (%evli)	73 (83)	54 (91,5)	0,13 7
Ek Hastalık (%var)	39 (44,3)	29 (49,2)	0,43 2
Sigara (%içen/bırakmış/içmemiş l)	59/2/27 (67,1/2,2/30,7)	28/6/25 (47,)	0,02 1
Eğitim Durumu (%lise üstü)	38 (43,2)	22 (37,3)	0,29 5
Yerleşim yeri (%il/ilçe/köy)	64/22/2 (72,7/25/2,3)	39/15/5 (6,1/25,4/8,5)	0,21 5



## TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda PsA ve RA tanılı olguların sigara kullanma oranları, sigara bağımlılığı, sigaranın hastalıklarına ve genel sağlık kalitelerine etkileri ile sigaranın hastalıklarına ve genel sağlık durumumlarına verebileceği zararların bilgi, davranış ve tutumlarının değerlendirilmesi ve sigarayı bırakmalarındaki hastalıklarına özgü engellerin saptanması ve bu engellere yönelik özel çözümler bulunması amaçlanmıştır ve bu yönde veriler incelenmiştir. Çalışmamızın sonuçları gösterdiği; RA ve PsA hastalarının bazı özel fiziksel ve psikososyal ihtiyaçları mevcuttur ve bunların bazıları diğer kronik uzun süreli hastalıklar da olduğu gibidir (120-122). Örneğin RA ve PsA tanılı hastalar sigara ve hastalıklarını kötüleştirici bir faktör olduğu bilgisinden yoksundular; hastalar sigarayı bırakma konusunda desteklenmediklerini, ağrılarını yönetmek ve hastalıklarına bağladıkları stresi azaltmak için yanlış bildikleri şekilde sigaradan yardım almak istemekteydi.

Olgularımızdan RA tanısı olanların %29,5'i, PsA tanısı olanların %27,5'i sigara içmekte idi. Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde ise erkeklerin %39,5'i, kadınların ise %24,6'sı sigara içmekte idi. Öztürk ve ark.'ın (123) çalışmasında RA tanılı olguların sigara içme oranı %39,2, Naranjo ve ark.'ın (124) çalışmasında %41, Papadopoulos ve ark.'ın (125) çalışmasında %28, Söderlin ve ark.'ın (126) çalışmasında %23 idi. Bremander ve ark.'ın (127) çalışmasında, PsA tanılı hastalarda sigara içme oranı %18 idi. Hojgaard ve ark.'ın (128) çalışmasında ise bu oran %33 idi. DSÖ'nün 2015 tütün kullanım raporunda Türkiye'de 15 yaş üstü erişkinlerde sigara içme oranını %26,9 olarak açıklanmıştır. Bu oran erkeklerde %41,3; kadınlarda %13 olarak belirtilmiştir (129). Çalışmamızda, erkek hastaların sigara içme oranları DSÖ verileri ile yakın benzerlik göstermesine rağmen kadın hastalarımızda sigara kullanma oranı belirgin olarak daha fazla görünmektedir. Bunun nedeni kronik bir hastalığı olan kadınların hastalıklarına bağlı streslerini sigarayla azaltmaya çalışmaları olabilir.

Ülkemizde bazı kronik hastalıklarda sigara içme düzeyini araştıran makaleler incelendiğinde; Eryonucu ve ark. (130) esansiyel hipertansiyon (HT) hastalarında bu oranı erkeklerde %59 kadınlarda ise %11 olarak saptamıştır. Diyabet Mellitus'ta (DM) yaşam kalitesinin incelendiği bir uzmanlık tezinde tip 2 DM tanısı olan hastaların sigara içme oranı %78,4 bulunmuştur (131). Polonya'da psikotik ve nevrotik bozuklukları olan bir hasta grubunda yapılan çalışmada ise, sigara içme oranı %50 olarak bulunmuş, bu oran cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde kadınlarda %55,6, erkeklerde %45,7 olduğu görülmüştür (132).

Çalışmamızda hastaların RA tanılı olgularda daha fazla olmak üzere yarıdan fazlası sigaranın eklemlerine zarar verdiği; sigaranın hastalıklarına ait belirtileri artıracığı bilgisinden; yine RA tanılı hastalarda daha fazla olmak üzere hastaların yarıya yakın kısmı sigaranın SVO ve MI gibi hastalıkları sağlıklı bireylere oranla kendilerinde daha fazla risk artışına neden olabileceği bilgilerinden yoksun idil. Aimer ve ark.'ın (120) çalışmasında da, çalışmamızla benzer şekilde hastaların sigara ile hastalıklarının ilişkisinin farkındalık oranları düşük idi. Bu durum hastaların sigara bırakmasının önünde bir engel gibi görünmektedir. Çalışmamızda, sigara içen hastaların yarıdan fazla kısmı sigarayı bırakma konusunda aile hekimleri, romatoloji hekimleri ve romatoloji hemşireleri tarafından tavsiye aldıklarını bildirmişler ve buna rağmen sigara alışkanlıklarında bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Bu durum göstermektedir ki, hastaların ilgili yaşam tarzı değişiklikleri gerçekleştirebilmesi için uygun eğitim materyali geliştirilmesine ihtiyaç vardır ve John ve ark.'ın (133) çalışması düşüncemizi desteklemektedir. Hastaların katılımı sağlanarak, dikkatli bir şekilde oluşturulan bir eğitim programı ile hastaların zararlı alışkanlıklarından vazgeçme oranında artış sağlanabilmektedir. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır ve geliştirilecek sigara bırakma programlarının sonucuna göre bu yöntemin sigara bırakma oranlarında artış yapıp yapmayacağı konusunda karar verilmelidir.

Andersson ve ark.'ın (134) çalışması ile benzer şekilde çalışmamızda

da hastalar kronik yaygın ağrıdan yakınmaktadır. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun ağrıları olduğunda sigara içtikleri; ağrılarını bu şekilde azaltıklarını, dikkatlerini başka yöne çektiklerini ve kendilerini daha iyi hissettiklerini düşündükleri görüldü. Ağrıları olduğu zaman PsA'lı hastalar bir miktar daha fazla oranda sigara içmekte idiler. Aimer ve ark.'ın (120) çalışmasında da hastaların büyük kısmı ağrıları olduğunda sigara içmekte ve ağrıların bu şekilde geçirdiklerini, anksiyetelerini azalttıklarını, ilgilerini başka yöne çektiklerini ve böylece ağrıları ile başa çıkabildiklerini düşündükleri belirlenmiştir. Kronik yaygın ağrısı olan hastalar ağrıları ile başa çıkabilmek için sigara içmeyi tercih etmekte ve sigarayı bıraktıklarında ağrıları ile mücadele etmenin daha zorlaşacağını düşünmektedir. Oysaki son çalışmalar sigaranın bırakılmasının ağrıları alevlendirme ya da yeni bir ağrı geliştirme ile ilgisi olmadığını göstermiştir (135-137). Ağrı yönetiminin ve hastaların sigara ile ağrıların azaldığını düşünmelerinin hastaların sigara bırakma başarısının önünde başka bir engel olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda sigara içen hastaların üçte birinden fazlası hareketsiz bir yaşam tarzına sahip olduklarını düşünmektedir. Bu hastaların büyük çoğunluğu bunun nedeni olarak hastalıklarını göstermekte ve yine bu hastaların üçte biri kadarı sigara içmeyi bir aktivite olarak görmektedir. Aimer ve ark.'ın (120) çalışmasında, çalışmamızdan farklı olarak hastaların çok büyük bir kısmı hareketsiz bir yaşam tarzı olduğunu düşünmekte, bu hastaların tamamı bunun nedeni olarak da hastalıklarını göstermekte ve yine bu hastaların tamamının sigarayı bir aktivite olarak gördükleri saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda, fiziksel aktivitenin sigaraya olan özlemi azalttığı gösterilmiştir (138). Ayrıca egzersizin RA hastalarında kardiyovasküler riskleri azalttığı, vücut kas oranını arttırdığı ve böylece romatoid kaşeksiyi önlediği, kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı, eklem sağlığını iyileştirdiği, fonksiyonel kapasiteyi ve psikolojik iyilik halini iyileştirdiği; ağrıyı, sabah tutukluğunu ve iştahsızlığı azalttığı gösterilmiştir (139). Egzersizin RA ve PsA hastalarında hastalık aktivitesini arttırdığına dair literatürde bir veriye rastlanmamıştır. Çalışmamızda, hareketsizlik ve sigarayı bir aktivite olarak görmenin sigara

bırakmanın önünde bir engel gibi durmamakla birlikte, RA ve PsA hastalarına özel sigara bırakma programlarında uygun hedeflenmiş egzersizlerin yer almasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda sigara içen hastaların yarısından fazlasının sigarayı iyi bir arkadaş olarak gördüğü, hastalıkları ile birlikte yaşamının verdiği zorlukların üstesinden gelirken sigarayı bir yardımcı olarak gördüğü ve zorluklarla sigara ile ancak başa çıktıklarını düşünmekte idi. Aimer ve ark.'ın (120) çalışmasında ise; hastaların tamamına yakını sigarayı zorlukla başa çıkma aracı ve yarısından fazlası iyi bir arkadaş olarak görmekte idi. Yapılan çalışmalarda, aktif olarak sorunlarla başa çıkma yeteneğine sahip olmak, RA'lı hastaların yaşam kalitesine olumlu etki yaptığı saptanmıştır (140). RA'lı hastaların sorunlarla başa çıkmada yeteneksiz olmaları daha fazla psikolojik sorunla karşı karşıya kalmalarına neden oluyor gibi görünmektedir (141). Treharne ve ark.'ın (142) çalışması göstermiştir ki; RA hastaları eğer hastalıklarını çok ciddi bir durum olarak görür ve hayatlarını kötü olarak algılar ise daha fazla depresyona eğilimli olmakta, daha fazla ağrı, sabah tutukluğu ve iştahsızlıktan yakınmaktadır. Sigara içen kişiler sigara içmeyi anksiyetelerini azaltmak ve onunla başa çıkmak için bir yöntem olarak görmekte ve bu durum sigarayı bırakmanın önünde bir engel gibi durmaktadır (143). Watson ve ark. (143) çalışmasında sigarayı bırakmayı başarmış hastaların sigara içen hastalara oranla daha az depresyon ve anksiyeteye sahip olduklarını saptamıştır. Çalışmamızın sonuçları da hastaların sigarayı iyi bir arkadaş olarak tanımlamaları ve sorunları olduklarında sigaraya yönelmeleri sigarayı bırakma konusunda bir engel teşkil ettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda sigara içen hastaların tamamına yakını romatolojik hastalık tanısı olanların sigarayı bırakmaları gerektiğini düşünürken hastaların sadece yarısından biraz daha fazla kısmı sigarayı bırakma konusunda aile hekimleri, romatoloji hekimleri ve romatoloji hemşireleri tarafından tavsiye aldıklarını bildirmiştir. Bu tavsiyelerin tamamına yakının sözlü tavsiyeler olduğunu belirtirken sadece çok az hasta yazılı materyal ile (broşür vb.) ile

tavsiye aldıkları ve yine az bir kısım hasta ise sigara bırakma uzmanlarına yönlendirildiklerini bildirmiştir. Aimer ve ark.'ın (120) çalışmasında ise hastaların çok az bir kısmı sigarayı bırakma konusunda destek almadıklarını bildirmiştir. Çalışmamızda sigara içen hastaların tamamına yakınının sigarayı bırakmayı düşündükleri ve bu hastaların tamamına yakınının sigarayı bırakma konusunda yardım almak istedikleri belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre hastaların sigarayı bırakma konusunda farklı yöntemlerle desteklenmeleri sigarayı bırakma konusunda daha başarılı sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda sigara içen hastaların tamamına yakını daha önce sigarayı bırakmayı denediklerini ve deneyen hastaların büyük bir kısmı buna kendi kendilerine karar verdiklerini, çok az bir kısmının doktor tavsiyesi üzerine bırakmaya karar verdiklerini ve ancak dörtte birlik kısmının başarılı olduklarını bildirmiştir. Hastaların 36 ay gibi uzunca bir süre sigarasız yaşayabilmelerine rağmen sonra yeniden başlamaları bize sigarayı bıraktıktan sonra da hastaların desteklenmeye ve motive edilmeye devam edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamıza katılan hastaların yaklaşık üçte biri halen anti-TNF $\alpha$  ilaçlardan birini kullanmakta idi. Anti-TNF $\alpha$  ilaç kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında sigara kullanım oranları benzerdi. Anti-TNF $\alpha$  ilaçların yan etkileri arasında ilk sırada enfeksiyonlar gelmektedir. Demiyelinizan hastalık, lupus benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği ve özellikle lenfoma olmak üzere maligniteler ise diğer yan etkileri oluşturmaktadır (144). Anti-TNF $\alpha$  ilaçlar ile tedavinin başlarında aktif Tbc ortaya çıktığı bir çok yayında rapor edilmiştir (145,146). Doğan ve ark.'ın (147) Türkiye'de 179 anti-TNF $\alpha$  ilaç kullanan hasta üzerinde yaptığı çalışmada, Tbc sıklığı %1,1 bulunmuş ve sağlıklı bireylerle kıyaslandığında yaklaşık 23 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sigara içenlerin içmeyenlere oranla Tbc geçirme açısından 3 kat daha fazla risk taşıdığı, günlük içilen sigara miktarı ve içme süresinin ayrıca birlikte alkol alımının ve sosyoekonomik durumun da bu risk artışı ile ilişkili olduğu son dönem çalışmalarda gösterilmiştir (148,149). Hali hazırda

Türkiye’de anti-TNF $\alpha$  ilaç kullanımında ilaç reçete edilmeden önce her defasında Göğüs Hastalıkları/Enfeksiyon Hastalıkları uzmanı, İç Hastalıkları uzmanı ve ilacı reçete eden hekim tarafından (Romatolog, Dermatolog, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzmanı, Gastroenterolog) hastanın muayene edilmesi ve olası yan etkilerin kontrol edilmesi ve adı geçen hekim gruplarından en az üçü tarafından onay verilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde ilacın temini mümkün olamamaktadır. Anti-TNF $\alpha$  ilaç kullanan hastalarda Tbc riski bilinmesi ve hastalara bildirilmesine rağmen hastalarda sigara içme oranında bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuç göz önüne alındığında yukarıda adı geçen hekim gruplarının anti-TNF $\alpha$  ilaç kullanan hastalara sigara konusunda daha detaylı bilgi vermeleri ve onları sigara bırakma yönünde daha fazla desteklemeleri ve motive etmeleri gerektiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda sigara içen hastaların başlama nedenlerinin başında (yaklaşık üçte bir oranla) mevcut olan streslerini azaltmak düşüncesi olduğu, ikinci en sık neden ise arkadaşların çoğu içtiği için sigaraya başlama düşüncesi olduğu saptanmıştır. Talay ve ark.’ın (150) çalışmasında sigaraya başlamada en sık neden stresi azaltmak iken, Hassoy ve ark.’ın (151) çalışmasında en sık neden arkadaşlarının çoğu içtiği ve onlara hayır diyemediğim için olduğu ve her iki çalışmadaki sigaraya başlama nedenlerinin çalışmamızla benzer olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında hastaların sigaranın stresi azaltmada rolü olduğu bilgisinin yanlış olduğunun hastalara detaylı bir şekilde anlatılması gerektiği ve özellikle genç yaş grubu sigara içmeyen popülasyona arkadaş ortamlarında zararlı alışkanlıklar açısından hayır diyebilme konusunda hastaların cesaretlendirilmesi gerektiği görülmektedir.

Çalışmamıza katılan sigara içen hastalardan yarıdan biraz fazlasının sigara bırakma konusunda romatoloji doktoru-hemşiresi veya aile hekiminden tavsiye aldığı belirlendi. Sigara bırakma konusunda tavsiye almadığı belirlenen hastaların üçte birinin anti-TNF $\alpha$  ilaç kullanıyor olması dikkat çekicidir. Naranjo ve ark.’ın (152) 25 farklı ülkeden 75 romatoloji kliniği

üzerinde yaptığı çalışmada, romatoloji kliniklerinin %64,5'inin hastaların tamamına yakınına (>%80) sigarayı bırakma konusunda tavsiyede bulunduğu görüldü. Hastaların tamamına yakınına tavsiyede bulunma ile ülkelerin kişi başına düşen Gayri Safi Milli Hasıla'nın yüksek olması, hastanede özel sigara bıraktırma biriminin olması ve erken artrit departmanı olması ve ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda bu oranın düşük olmasının nedeni; hastanemizde özel bir sigara bıraktırma biriminin olmayışı ve kliniğimizin Güney Marmara Bölgesi'nde yaklaşık 8 milyon kişiye hizmet veren bir klinik olması nedeniyle iş yükünün yoğunluğundan kaynaklandığı söylenebilir. Naranjo ve ark.'ın (152) çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda da romatolojik hastalık tanısı olan hastalara sigara bırakma konusunda tavsiyede bulunmanın önemi Romatoloji biriminde çalışan tüm hekimler tarafından bilinmeli ve sigara içen tüm hastalara sigara bırakma konusunda her vizitte tavsiyelerde bulunulmalıdır. Bu konuda tüm birim çalışanlarının bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamıza katılan sigara içen hastaların tamamına yakınının sigarayı bırakmayı düşündüğü ancak sadece yarıya yakınının sigarayı bırakma konusunda tavsiye aldıkları saptandı. Sigarayı bırakmayı düşünmeyen hastaların ise tamamına yakınının sigarayı bırakma konusunda tavsiye aldıkları görüldü. Sigarayı bırakmayı düşünen hastaların tamamına yakınının sigara bırakma konusunda yardım almak istedikleri belirlendi. Sigarayı bırakmayı düşünen hastaların tamamına yakını daha önce sigara bırakmayı denediği ancak yarıdan biraz fazla kısmının başarılı olduğu belirlendi. Sigarayı bırakmayı daha önce deneyip başaramamış hastaların diğer hastalara oranla sigara bırakmayı daha fazla istedikleri belirlendi. Naranjo ve ark.'ın (124) çalışmasında, hastaların düzenli olarak takibe gittiği doktor tarafından sigaranın o hastalığa özgü riskleri anlatılır ve bu hemşireler tarafından desteklenirse hastaların sigara bırakma oranlarının arttığı görülmüştür. Çalışmamızda bunun haklılığını ortaya çıkarmıştır. Çalışmamızda hastaların sigarayı bırakmadaki başarılarında farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler arasında fark yoktu, ancak NRT dışı farmakolojik

tedaviler biraz daha etkili gibi görünmekteydi. Literatür incelendiğinde; genel popülasyonda sigara bırakma tedavisinde davranış terapisi ve farmakoterapinin kombinasyonu bu iki yöntemden birini kullanmadan yapılan tedavilere oranla 3 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir (153). Çalışmamızın sonuçlarına göre farmakolojik tedaviler ile non-farmakolojik davranış tedavilerinin beraber uygulanması sigarayı bırakma konusunda daha başarılı sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki hasta sayısının fazla olması çalışmamızın güçlü bir tarafı iken, hastaların özellikle açık uçlu sorular olmak üzere bazı sorulara cevap vermemesi ve çalışmamızın gözlemsel bir çalışma olması kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, RA ve PsA tanılı hastalarımızda sigara içme oranlarının yüksek olduğunu tespit ettik. Bazı hastalık ilişkili faktörler RA ve PsA tanılı hastaların sigara bırakmasını engellemektedir. Sigarayı bırakma, RA ve PsA tanılı hastalarda değiştirilebilir en önemli yaşam tarzı faktörüdür ve sigarayı bırakmak RA ve PsA hastaların sağlıklarını geliştirebilir. Bu hastalık grubundaki hastaların eğitilmesi, ağrılarının etkili tedavisi, stresle başetme konusunda yardım edilmesi, sigarayı bırakma ve bıraktıktan sonra tekrar başlamamaları konusunda desteklenmeleri, pasif olarak sigara dumanına maruz kalmalarının da sigara içmek gibi zarar verebileceğinin anlatılması ve pasif olarak sigara dumanına maruz kalmalarının engellenmesi ve bu hastalık grubuna özel sigara bırakma yöntemlerinin geliştirilmesi hastaların sigara bırakmasını kolaylaştırabilir, tekrar sigaraya başlamalarını engelleyebilir ve sigaranın hastalıklarına ve genel sağlık durumlarına zararları önenebilir. Bu konuda en önemli faktörlerden biri de Romatoloji birimi çalışanlarının (hekim, hemşire vd.) sigara bırakma programları konusunda bilgilendirilmesi ve hastaların etkin takibinin sağlanmasıdır.



## KAYNAKLAR

1. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998;(suppl 1):18-24
2. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Michell RN. Rheumatoid Arthritis in *Robins and Cotran Patologic Basis of Disease* by Saunders, an imprint of Elsevier Inc 2010;3121-5
3. Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. *Crit Care Clin* 2002;18(4) :841-54
4. Emery P, Suarez-Almazor ME. Rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1821-3
5. Vogt T. Rheumatoid arthritis: clinical picture and important differential diagnoses. *Ther Umsch* 2005;62(5): 265-8
6. Derk CT. Rheumatoid arthritis: an update. *Del Med J* 2005;77(2): 59-63
7. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Text book of rheumatology. Fifth edition. United States of America, WB Saunders Company, 1997;851-951
8. Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. *Eur J Radiol* 1998;27 Suppl 1: S31-8
9. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):130-6
10. Bendixen M, Frisch M. Risk factors of rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger* 2003;165(10):1020-3
11. Minnock P, FitzGerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(8):995- 1000
12. Hamuryudan V: Romatoid Artrit in İliçin G. Biberöğlü K. Süleymanlar G. Ünal S. İç Hastalıkları 2012; 419-3:2497-505.
13. O'Dell J.R.: Romatoid Artrit in L. Goldman, D. Ausiello, S. Ünal Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; 2011;341-7:2003-201
14. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1968-1977.
15. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002 16(5) :707-22
16. Dilşen N. Romatoid Artrit in Büyüköztürk K. Atamer T. Dilmener M. Erzençin F. Kaysı A. Ökten A. İç hastalıkları 2007;581-7:2709-2724.
17. Akar S, Birlik M, Gurler O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4):416-20
18. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4(Suppl 3):265-72
19. Harney S, Wordsworth BP. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis.

- Tissue Antigens 2002;60(6):465-73
20. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27(2): 269- 81
  21. Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, et al. Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2002;1(5):284-9
  22. Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39(suppl 1):3-8.
  23. Firestein GS. G, Invasive fibroblast-like synovocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors. *Arthritis Rheum*. 1996; 39:1781-1790.
  24. Bresnihan B. Pathogenesis of joint disease in RA. *J Rheumatol*. 1999; 26(3):717-719.
  25. Burmester GR, Stuhlmüller B, Keyszer G, Kine RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid arthritis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum*. 1997;40:5-18.
  26. Atsu SS, Ayhan-Ardic F. Temporomandibular disorders seen in rheumatology practices: a review. *Rheumatol Int* 2006;26(9):781-787
  27. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):722-7
  28. Wu CC, Yu HC, Yen JH, Tsai WC et al. Rare extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis: scleromalacia perforans. *Kaohsiung J Med Sci*. 2005;21(5):233-5.
  29. Shaw C, Banik S, Islam MN, et al. Rheumatoid arthritis and ocular involvement. *J Indian Med Assoc* 2003;101(9):537-8
  30. Schneider M, Blumenroth M, Fischer-Betz R, The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol* 2011;9(2):56–61.
  31. Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(9):2616-24
  32. Curkovic B, Babic-Nagic D, Durrigl T, Ivanisevic G. The prognosis of rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 1996;43(1):10-5
  33. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD008331.
  34. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3(1):55-78.
  35. Bruce IN. Psoriatic Arthritis: Clinical Features. In: Hochberg MC, Silman AJ, JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008. 1165-76.
  36. Bourdillon C. Psoriasis et Arthropathies. University of Paris: 1888. MD Thesis.
  37. Erdem HR. Psöriatik artritinin klinik özellikleri. *Turkish J Rheum* 2000;15(1):31-8.
  38. Wright V. Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. *Am J Med* 1959;27:454-62.

39. Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. *Acta Rheumatol Scand* 1969;15(4):316-26.
40. Harrison BJ, Silman AJ, Barrett EM, Scott DG, Symmons DP. Presence of psoriasis does not influence the presentation or short term outcome of patients with early inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 1997;24(9):1744-9.
41. Kabasakal Y. Spondiloartritler. Gümüşdiş G. Doğanavşargil E. (Editörler). *Klinik Romatoloji'de*. İstanbul: Deniz Matbaası;1999. 441-67.
42. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*,2005;64 Suppl 2:ii14-7.
43. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA,1982-1991. *J Rheumatol* 2000;27(5):124750.
44. Mercieca C, Landewe R, Borg AA. Spondylarthropathies Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. 255-75.
45. Köseoğlu HK, Yücel EA. Psöriatik artrit. *T Klin İmmünol Romatol* 2004;4(1):44-53.
46. Kınıklı G. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kitabı, 2014:273-80.
47. Erdem HR. Psöriatik Artritin Klinik Özellikleri. *Romatizma* 2000;15(1):31-8.
48. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973;32(3):181-201.
49. Taurog JD. Spondiloartritler (çeviri: M. Çınar, A. Dinç). Soy M (Editör). *Harrison Romatoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007. 139-57.
50. Eastmond CJ. Psoriatic arthritis. Genetics and HLA antigens. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8(2):263-76.
51. Antoni CE. Psoriatic arthritis: etiology and pathogenesis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2008.:1177-82.
52. Thomssen H, Hoffmann B, Schank M, et al. There is no disease specific role for streptococci-responsive synovial T lymphocytes in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Med Microbiol Immunol* 2000;188(4):203-7.
53. Fitzgerald O, Veale D. Psoriatic arthritis. *Clin Rheum* 2002;16(4):523-35.
54. Njobvu P, McGill P. Psoriatic arthritis and human immunodeficiency virus infection in Zambia. *J Rheumatol* 2000;27(7):1699-702.
55. Bruce IN, Silman AJ. The etiology of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(4):363-6.
56. Sivamani RK, Correa G, Ono Y et al. Biological therapy of

- psoriasis. *Indian J Dermatol* 2010;55(2):161-70.
57. Espinoza LR, Vasey FB, Espinoza CG, Bocanegra TS, Germain BF. Vascular changes in psoriatic synovium. A light and electron microscopic study. *Arthritis Rheum* 1982;25(6):677-84.
  58. Creamer D, Jaggard R, Allen M, Bicknell R, Barker J. Overexpression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1997;137(6):851-5.
  59. Danning CL, Illei GG, Hitchon C, et al. Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(6):1244-56.
  60. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Harris E, Budd R, Freistein G (Eds.). *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders;2005:1156-64.
  61. Helliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(4):344-9.
  62. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987;62(238):127-41.
  63. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of alpha and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003;111(6):821-31.
  64. Torre JC, Rodriguez PA, Arribas JM, et al. Psoriatic arthritis (PA): a clinical, immunological and radiological study of 180 patients. *Br J Rheumatol* 1991;30(4):245-50.
  65. Jenkinson T, Armas J, Evison G, et al. The cervical spine in psoriaticarthritis: a clinical and radiological study. *Br J Rheumatol* 1994;33(3):255-9.
  66. Salvarani C, Macchioni P, Cremonesi T, et al. The cervical spine in patients with psoriatic arthritis: a clinical, radiological and immunogenetic study. *Ann Rheum Dis* 1992;51(1):73-7.
  67. Veale D, Rogers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33(2):133-8.
  68. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):188-90.
  69. Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 1996;39(9):1524-8.
  70. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998;352(9134):1137-40.
  71. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(3):291-6.
  72. Mulherin DM, Fitz GO, Bresnihan B. Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*

- 1993;22(5):350-6.
73. Helliwell P, Marchesoni A, Peters M, Barker M, Wright V. A re evaluation of the osteoarticular manifestations of psoriasis. *Br J Rheumatol* 1991;30(5):339-45.
  74. Goupille P, Laulan J, Védère V, Kaplan G, Valat JP. Psoriatic onycho periostitis. Report of three cases. *Scand J Rheumatol* 1995;24(1):53-4.
  75. Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol* 1985;12(2):315-20.
  76. Cohen MR, Reda DJ, Clegg DO. Baseline relationships between psoriasis and psoriatic arthritis: analysis of 221 patients with active psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999;26(8):1752-6.
  77. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1990;2(4):577-81.
  78. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for Psoriatic Arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
  79. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2005;44(8):1056-60.
  80. Helliwell PS, Hickling P, Wright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998;57(3):135-40.
  81. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995;22(4):675-9.
  82. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum* 1998;41(6):1103-10.
  83. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2931-4.
  84. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC, Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33(1):91-4.
  85. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(4):348-55.
  86. Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006; 58(4):473-92.
  87. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(6): 1939-50.
  88. Turkiewicz AM, Moreland LW. Psoriatic Arthritis Current concept on

- pathogenesis oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1051-66.
89. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(6):821-33.
  90. Sarkar S, Fox DA. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10(5):405-12.
  91. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, et al. ABT-874 Psoriasis Study Investigators Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008;144(2):200-7.
  92. Birbara C, Blanco FJ, Crowley JJ, Stevens R, Edward CJ. Efficacy of Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 Inhibitor, on physical function and pain in patients with psoriatic arthritis, Including current skin involvement: results of a phase 3, randomized, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):678.
  93. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371(9617):987-97.
  94. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1895-905.
  95. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(5):1299-309.
  96. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors *BMJ* 2004
  97. Mackay J, Eriksen M. The Tobacco Atlas. World Health Organisation. Part one 6. Cigarette consumption 2002
  98. WHO. Report on the Global Tobacco Epidemic 2008-MPOWER. [http://www.who.int/tobacco/mpower/gtcr\\_download/en/index.html](http://www.who.int/tobacco/mpower/gtcr_download/en/index.html)
  99. Freid VM, Prager K, Mackay AP, Xia H. Chartbook on Trends in the Health of Americans. Health, United States, 2003. Hyattsville Maryland:National Center for Health Statistics 2003
  100. Eurobarometer 385, Attitudes of Europeans Towards Tobacco, European Commission, May 2012 [http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobaro\\_attitudes\\_to\\_wards\\_tobacco\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobaro_attitudes_to_wards_tobacco_2012_en.pdf)
  101. Peto R, Lopez AD. Future worldwide health effects of current smoking patterns. In: Koop CE, Pearson CE, Schwarz MR, eds. Critical issues in global health. San Francisco, Wiley (Jossey-Bass), 2001:154–61

102. Curbing the Epidemic: Governments and The Economics of Tobacco Control  
[http://www.wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDSP/IB/2000/08/02/000094946\\_99092312090116/Rendered/PDF/multi\\_page.pdf](http://www.wds.worldbank.org/external/default/WDSContentServer/WDSP/IB/2000/08/02/000094946_99092312090116/Rendered/PDF/multi_page.pdf)
103. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Medicine* 2006; 3:442
104. Sigara Alışkanlıkları ve Sigara ile Mücadele Kampanyası Kamuoyu Araştırması: PIAR Araştırması Ltd Sti. Ocak 1988
105. Burden of Disease and Cost Effectiveness Project. National Household Survey. Interim Report. Refik Saydam Hygiene Center Presidency, School of Public Health and Başkent University. National Ankara, 2003
106. T.C. Başbakanlık Aile ve Sosyal Araştırmalar Genel Müdürlüğü ve T.C. TÜİK. Aile Yapısı Araştırması 2006. Ankara, 2006
107. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2012
108. Corr M, Firestein GS. Innate immunity as a hired gun: but is it rheumatoid arthritis *J Exp Med.* 2002;195(8):F33-5.
109. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*2002;16(5):707-22.
110. Masi AT, Feigenbaum SL, Chatterton RT. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;25(1):1-27.
111. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using metaanalysis. *J Clin Epidemiol.*1990;43(11):1221-30.
112. Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:782–7.
113. Vassalle C, Maffei S, Ndreu R, et al. Age-related oxidative stress modulation by smoking habit and obesity. *Clin Biochem* 2009;42:739–41.
114. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:J:258–65.
115. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:372–7.
116. Duffin KC, Freeny IC, Schrodi SJ, et al. Association between IL13 polymorphisms and psoriatic arthritis is modified by smoking. *J Invest Dermatol* 2009;129:2777–83.
117. Wenqing Li, Jiali Han, Abrar A Qureshi. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis* 2012;71:804–808.
118. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The

- Fagerstrom Test For Nicotine Dependence: A Revision Of Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British J Of Addic.* 1991;86:1119-27.
119. T.C Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tütün Bağımlılığı İle Mücadele El Kitabı 2010:59.
  120. Aimer P, Stamp L, Stebbings S. et al. Identifying Barriers to Smoking Cessation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(5):607-15
  121. Gritz ER, Vidrine DJ, Cororve Fingeret M. Smoking Cessation:A Critical Component of Medical Management in Chronic Disease Populations. *Am J Prev Med.* 2007;33(6,Supplement):414-22.
  122. Patel K, Schlundt D, Larson C. et al. Chronic illness and smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* 2009;11(8):933-9.
  123. Öztürk O. Sigara Bağımlılığının Romatoid Artrit Ve Ankilozan Spondilit Hastalarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi (Uzmanlık Tezi). Samsun: Ondokuzmayıs Üniversitesi; 2014.
  124. Naranjo A, Bilbao A, Erausquin C et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic. *Rheumatol Int.* 2014 Jan;34(1):93-9.
  125. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV. et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Nov-Dec;23(6):861-6.
  126. Söderlin MK, Petersson IF, Geborek P. The effect of smoking on response and drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with their first anti-TNF drug. *Scand J Rheumatol.* 2012 Feb;41(1):1-9.
  127. Bremander A, Jacobsson LT, Bergman S. et al. Smoking is associated with a worse self-reported health status in patients with psoriatic arthritis: data from a Swedish population-based cohort. *Clin Rheumatol.* 2015 Mar;34(3):579-83.
  128. Højgaard P, Grintborg B, Hetland ML. et al. Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul 25. pii: annrheumdis-2014-205389.
  129. WHO. Report on the Global Tobacco Epidemic 2015 [http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2015/en/](http://www.who.int/tobacco/global_report/2015/en/)
  130. Eryonucu B, Sayarlıoğlu M, Bilge M ve ark. Esansiyel Hipertansiyonlu Hastaların Klinik Özellikleriyle İlgili Bir Ön Çalışma İç Hastalıkları Dergisi. Cilt: 7 Sayı: 1 Yıl: 2000. 32-34.
  131. Güven T. Diabetes Mellitus'lu Hastalarda Yaşam Kalitesi Ve Depresyon Etkisinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi: 2007.
  132. Wysokiński A, Kowman M, Kłoszewska I. The Prevalence Of Metabolic Syndrome And Framingham Cardiovascular Risk Scores In Adult Inpatients Taking Antipsychotics A Retrospective Medical Records Review. *Psychiatria Danubina,* 2012;24(3):314-22.
  133. John H, Hale ED, Treharne GJ, Kitas GD, Carroll D. A randomized



- controlled trial of a cognitive behavioural patient education intervention vs a traditional information leaflet to address the cardiovascular aspects of rheumatoid disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):81-90.
134. Andersson MLE, Svensson B, Bergman S. Chronic Widespread Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis and the Relation Between Pain and Disease Activity Measures over the First 5 Years. *J Rheumatol*. 2013;40(12):1977-85.
  135. Hahn EJ, Rayens MK, Kirsh KL, Passik SD. Brief report: pain and readiness to quit smoking cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2006;8(3):473-80.
  136. Shi Y, Hooten WM, Warner DO. Effects of smoking cessation on pain in older adults. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(10):919-25.
  137. Patterson AL, Gritzner S, Resnick MP, Dobscha SK, Turk DC, Morasco BJ. Smoking Cigarettes as a Coping Strategy for Chronic Pain Is Associated With Greater Pain Intensity and Poorer Pain-Related Function. *J Pain*. 2012;13(3):285-92.
  138. Haasova M, Warren FC, Ussher M, Janse Van Rensburg K, Faulkner G, Cropley M, et al. The acute effects of physical activity on cigarette cravings: Systematic review and meta-analysis with individual participant data (IPD). *Addiction*. 2012;108(1):26-37.
  139. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, et al. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *J Aging Res*. 2011;2011:1-14.
  140. Englbrecht M, Gossec L, DeLongis A, al. The impact of coping strategies on mental and physical well-being in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):545-55.
  141. Treharne GJ, Lyons AC, Booth DA, Kitas GD. Psychological well-being across 1 year with rheumatoid arthritis: coping resources as buffers of perceived stress. *Br J Health Psychol*. 2007;12(Pt 3):323-45.
  142. Treharne GJ, Kitas GD, Lyons AC, Booth DA. Well-being in rheumatoid arthritis: the effects of disease duration and psychosocial factors. *J Health Psychol*. 2005;10(3):45774.
  143. Watson NL, Vanderveen JW, Cohen LM, Demarree KG, Morrell HE. Examining the interrelationships between social anxiety, smoking to cope, and cigarette craving. *Addict Behav*. 2012;37(8):986-9.
  144. Pay S. Romatizmal hastalıklarda anti-TNF ilaç kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2006;26:430-40.
  145. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.
  146. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
  147. Doğan C, Kral N, Şener S, ve ark. Anti TNF-Alfa Kullanan Hastalarda Tüberküloz Sıklığı. *Türk Toraks Derg* 2012; 13: 93-8
  148. David Male, Jonathan Brostoff, David B Roth, Ivan Roitt. *Immunology (7th Edition) Çeviri: Turgut İmir, Ankara, Palme yayıncılık, 2008, 129-130,485-7.*

149. Keser G, Direskeneli H, Akkoç M ve ark. II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.
150. Talay F, Kurt B, Tuğ T. Eğitim fakültesi sınıf öğretmenliği öğrencilerinde sigara içme alışkanlıkları ve ilişkili faktörler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56(2): 171-8
151. Hassoy H, Ergin I, Davas A, Durusoy R, Karababa AO. Sağlık Meslek Yüksek Okulu Öğrencilerinde Sigara, Nargile, Sarma Tütün Kullanımını Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi ve Öğrencilerin Sigara, Nargile, Sarma Tütüne Başlama ve Sürdürme Konusundaki Görüşleri. *Solunum Dergisi Solunum* 2011; 13(2): 91–9.
152. Naranjo A, Khan NA, Cutolo M, et al. Smoking cessation advice by rheumatologists: results of an international survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10):1825-9.
153. Hartmann-Boyce J, Stead LF, Cahill K, Lancaster T. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. *Addiction*. 2014 Sep;109(9):1414-25.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaŐan, yetiŐmemde bŸyŸk emeği gečeŸ baŐta İe Hastalıkları AD BaŐkanı Prof. Dr. Rıdvan ALİ olmak Ÿzere tŸm İe Hastalıkları AD Ÿđretim Ÿyelerine, ayrıca Kardiyoloji AD, GŸđŸs Hastalıkları ve TŸberkŸloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Radyoloji AD, Acil Tıp AD Ÿđretim Ÿyelerine, Uzmanlık eğitimim sŸresince her zaman bilgilerini bizimle paylaŐan, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve uzmanlık tezi danıŐmanım Doe. Dr. Yavuz PEHLİVAN'a teŐekkŸr ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Sivas'ta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Sivas'ta tamamladım. 2003 yılında başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2010 yılında mezun oldum. 2010 yılında mecburi hizmet yükümlüsü olarak Sivas İbn-i Sina Toplum Sağlığı merkezinde 6 ay görev yaptım. Sonrasında 2010 yılı Aralık ayında tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve 25 Nisan 2011'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.