

Romatoit Artrtitli Hastalara Ait Demografik Veriler, Klinik Özellikler ve Medikal Tedavi

Demographic and Clinical Properties and the Current Medical Treatments of Patients Followed as Rheumatoid Arthritis

Esra ÇETİN, Nil ÇAĞLAR, Gül Tuğba ÖRNEK, Levent ÖZGÖNENEL,
Özer BURNAZ, Şule TÜTÜN, Nilgün TOKER, Türkan AKIN, Ahmet BAL

ÖZET

Amaç: Romatoit artrit (RA) tanısı ile takip ettiğimiz hastalara ait demografik verileri, klinik özellikleri ve medikal tedavileri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2006-2008 tarihleri arasında RA tanısı ile takip edilen 153 hasta çalışmaya dahil edildi ve retrospektif olarak hasta dosyaları incelendi. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastalarda görsel analog skala üzerinden (VAS) ağrı, hasta ve doktorun global değerlendirilmesi, hassas ve şiş eklemlerin sayısı (28 eklem), Steinbrocker fonksiyonel evreleme, sağlık değerlendirme anketi (HAQ), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), romatoit faktör (RF) değerleri incelendi. Hastaların radyolojik incelemesi yapılarak radyolojik erozyon varlığı araştırıldı ve radyolojik evreleme yapıldı. Hastalık aktivitesi, hastalık aktivite skoru DAS28 kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 153 hasta alındı (126 kadın [%82,4], 27 erkek [%17,6]). Hastaların yaş ortalaması 51,02±11,6 (dağılım 19-81) yılı (kadın 49,9±11,57, erkek 56,25±10,5), ortalama hastalık süresi 6,47±6,29 (dağılım 0-30) yılı. Ekstrartriküler tutulum (subkutan nodül, vaskülit) varlığı %6,5 olarak saptandı. Hastaların %18,3'ünde ek hastalık (KVS hastalığı, diabetes mellitus) olduğu görüldü. Radyolojik değerlendirme sonucu %37,9 hastada radyolojik erozyon varlığı tespit edildi. DAS28 skorlarına bakıldığında hastaların %24,8'inde hafif, %51'inde orta ve %24,2'sinde ise şiddetli hastalık aktivitesine sahipti. Hastaların %56,8'i tekli hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) alıyordu. Monoterapide en sık kullanılan ilaç metotreksat (%30,7) idi. İki DMARD veya anti-TNF kombinasyonu kullanan hastaların oranı %34,9, Üçlü DMARD kullanan hastaların oranı ise %2,1 idi. Hastaların %1,4'ü ise sadece anti-TNF tedavi alıyordu. Yapılan istatistiksel incelemelerde DAS28 ile radyolojik evre, radyolojik erozyon varlığı ve HAQ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada kadın erkek oranı 4,6 oldu. HAQ skorları ile DAS28 arasında anlamlı ilişki bulundu. Ayrıca, radyolojik evre ile HAQ skorları arasında da ilişki olduğunu saptandı. Cinsiyet ile DAS28 skorları karşılaştırıldığında kadın ve erkek arasında hastalık aktivitesi açısından anlamlı fark saptanmadı. Yaş ile DAS28 skorları arasında da ilişki yoktu.

Anahtar sözcükler: Romatoit artrit.

SUMMARY

Objectives: We aimed to evaluate the demographic and clinical properties and the current medical treatments of the patients followed as rheumatoid arthritis (RA).

Methods: 153 patients diagnosed and followed up as RA in our outpatient clinics between 2006 and 2008 were enrolled in this study. We reviewed the patient files retrospectively. The demographic properties were assessed. Visual Analog Scale (VAS) for pain, Patient's and Doctor's Global Assessments, Steinbrocker Functional Staging, Health Assessment Questionnaire (HAQ), and erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and rheumatoid factor (RF) levels were analyzed. Radiologic evaluation was done to investigate joint erosion, and if positive, radiologic staging was done as well. Evaluation of the disease activity was performed by Disease Activity Score (DAS-28) instrument.

Results: 126 (82.4%) women and 27 (17.6%) men (totally 153 patients) were enrolled in the study. The mean age was 52.02±11.6 (11-86) years (49.9±11.57 years for women and 56.25±10.5 for men). The mean duration of disease was 6.47±6.29 (0-30) years. Extraarticular involvement like vasculitis and subcutaneous nodules was found in 6.5%. 18.3% of the patients had comorbid diseases (cardiovascular diseases, diabetes mellitus). The result of radiologic evaluation showed presence of radiologic erosion in 37.9%. 56.8% of the patients were receiving monotherapy (1 disease-modifying anti-rheumatic drug [DMARD]), and the most frequently used drug was methotrexate (30.7%). Two DMARDs or anti-tumor necrosis factor (TNF) combination therapy was used in 34.9% of the patients, while 2.1% of patients received three DMARDs and 1.4% received only anti-TNF therapy. According to the analysis results, there was a statistically significant relation between the DAS-28 and radiologic stage, erosion presence and HAQ scores ($p<0.05$).

Conclusion: Female to male ratio was 4.6 in this study. We found a statistically significant correlation between DAS-28 and HAQ scores and also between radiologic stage and HAQ score. We did not detect a statistically significant relation between DAS-28 scores and gender or age.

Key words: Rheumatoid arthritis.

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), eklem hasarı ve kemik destrüksiyonuna neden olan sistemik, kronik ve enflamatuvar bir hastalıktır. Prevalansı yaklaşık olarak %1'dir. Yapılan bir çalışmada Türkiye'de RA prevalansı %0,36 olarak bulunmuştur. Eklemleri etkileyen bir hastalık olmasının yanı sıra ekstraartriküler tutulumlara da neden olmaktadır. En sık el bileği, metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemler ile ayak bileği ve metatarsfalangeal eklemleri tutmaktadır. Tutulan eklemlerde ilerleyici ve destrüksiyona yol açan bir artrit tablosu görülmektedir.^[1,2]

RA ciddi disabiliteye yol açar ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Geçtiğimiz on yılda RA tedavisinde büyük değişiklikler gözlemlendi. Hastalara daha erken ve agresif tedavi uygulanması ile remisyon sağlandı ve özürüllükte azalma kaydedildi.^[3]

Bu çalışmada, RA tanısı ile takip edilen hastalara ait demografik veriler, klinik özellikler ile medikal tedaviler değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğinde 2006-2008 tarihleri arasında RA tanısı ile takip edilen 153 hasta çalışmaya dahil edildi ve retrospektif olarak hasta dosyaları incelendi. RA tanısı Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) kriterlerine göre konuldu.^[2] Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastalığın başlangıç şekli, hastalık süresi, eşlik eden diğer hastalıklar, ekstraartriküler tutulum, sigara ve alkol kullanımı gibi özellikler değerlendirildi. Tüm hastalarda görsel analog skala üzerinden (VAS) ağrı, hasta ve doktorun global değerlendirmesi, hassas ve şiş eklemlerin sayısı (28 eklem), Steinbrocker fonksiyonel evreleme, sağlık değerlendirme anketi (HAQ), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), romatoid faktör (RF) değerleri incelendi.^[4-6] Hastaların radyolojik incelemesi yapılarak radyolojik erozyon varlığı araştırıldı. Hastalık aktivitesi, hastalık aktivite skoru DAS28^[7] kullanılarak değerlendirildi ve skorlara göre hastalık aktivitesi hafif (<3,2), orta (3,2-5,1) ve şiddetli (>5,1) olarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 11.5 istatistik analiz programı

kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra karşılaştırmalarda ki-kare, independent T test ve varyans analizi testleri kullanıldı. Anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 126 (%82,4) kadın, 27 (%17,6) erkek olmak üzere toplam 153 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması $51,02 \pm 11,6$ (dağılım 19-81) yılı. Kadın hastaların yaş ortalaması $49,9 \pm 11,57$ yıl, erkek hastaların yaş ortalaması $56,25 \pm 10,5$ yılı. Ortalama hastalık süresi $6,47 \pm 6,29$ (dağılım 0-30) yılı. Hastaların %89,5'i evli, %7,2'si bekar ve %3,3'ü duldu. Mesleki yönden incelendiğinde hastaların %69,9'u ev hanımı, %15,7'si emekli, %7,8'i işçi, %4,6'sı serbest meslek sahibi ve %2'si ise işsizdi. Hastalık nedeniyle hastaların %2'si iş değişikliği yapmış, %1,3'ü ise emekli olmuştu. Hastalar alışkanlıkları yönünden değerlendirildiğinde %23,5'inin sigara içicisi olduğu görüldü. Ayrıca hastaların %2'si alkol kullanıyordu. Hastalarımızın %55,6'sında hastalık yavaş oligoartriküler başlangıçlı idi (Tablo 1). Ekstraartriküler tutulum (subkutan nodül, vaskülit) varlığı %6,5 olarak saptandı. Hastaların %18,3'ünde ek hastalık (KVS hastalığı, diabetes mellitus) olduğu görüldü. Radyolojik değerlendirme sonucu hastaların %37,9'unda radyolojik erozyon varlığı tespit edildi. Steinbrocker fonksiyonel sınıflamaya göre hastaların %50,3'ü evre 2, %32,7'si evre 1 idi (Tablo 2). Ortalama HAQ

Tablo 1. Hastalık başlangıç şekli

	Sayı	Yüzde
Akut oligoartriküler	42	27,5
Akut monoartriküler	19	12,4
Yavaş oligoartriküler	85	55,6
Yavaş monoartriküler	7	4,6

Tablo 2. Steinbrocker fonksiyonel sınıflaması

	Sayı	Yüzde
Evre 1	50	32,7
Evre 2	77	50,3
Evre 3	24	15,7
Evre 4	2	1,3

Tablo 3. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	Min.	Maks.	Ort.	SS
Ağrı VAS	,00	10,00	5,05	2,61
Hasta global VAS	,00	10,00	4,86	2,50
Doktor global VAS	,00	9,00	4,52	2,33
Sedimantasyon	1,00	115,00	32,05	21,23
CRP	,10	15,40	1,49	2,36
HAQ skoru	,00	2,75	0,84	0,61
Hassas eklem	,00	28,00	6,53	7,40
Şiş eklem	,00	10,00	0,64	1,55

skoru değerleri 0,84 (\pm 0,61) idi (Tablo 3).

Hastaların %56,8'i tekli hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) alıyordu. Monoterapi-de en sık kullanılan ilaç metotreksat (%30,7) idi. İki DMARD veya anti-TNF kombinasyonu kullanan hastaların oranı %34,9, üçlü DMARD kullanan hastaların oranı ise %2,1 idi. Hastaların %1,4'ü ise sadece anti-TNF tedavi alıyordu. Hastaların daha önce kullandıkları ve şimdiki tedavileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Hastaların sadece %38'inde DAS28 <3,2 olarak saptandı. Yapılan istatistiksel incelemelerde DAS28 ile radyolojik evre, radyolojik erozyon varlığı ve HAQ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (Tablo 5).

TARTIŞMA

RA enflamatuvar, kronik multisistemik bir hastalıktır. Tipik olarak periferik eklemleri simetrik olarak tutan enflamatuvar sinovite yola açar.^[1,8]

RA kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha sık görülmektedir. Seks hormonları ile RA arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Otoimmünitinin genetik kontrol altında olduğu ile ilgili güçlü kanıtlar vardır ve seks kromozomlarına ait genlerin RA'da kadın cinsiyet dominansında rol oynadığı düşünülmektedir.^[9] Güncel bir çalışmada kadın hastalarda hastalık aktivite skorlarının erkeklerden anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır.^[10] Aynı zamanda kadınlarda erkeklere göre disabilite üç kat daha hızlı progresyon göstermektedir.^[11]

Ahlmén ve ark.'nın^[12] yapmış oldukları çalışmada benzer radyografik eklem destruksiyonuna sahip RA'lı kadın ve erkek hastalar karşılaştırılmasına rağmen kadınlarda DAS 28 ve HAQ skorları daha yüksek bulunmuş, Sokka ve ark.'nın^[10] çalışmalarında da yine kadın RA'lı hastalarda erkek hastalara oranla DAS28 skorları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Yapmış olduğumuz çalışmada cinsiyet ile

Tablo 4. Hastaların ilaç kullanımı

	Kullanılan ilaç		Önceki ilaç	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Metotreksat	94	61,7	92	60,3
Sulfasalazin	47	30,9	50	32,9
Leflunomid	46	30,2	25	16,4
Antimalaryaller	11	7,3	10	6,6
İnfliksimab	2	1,4	1	0,7
Etanersept	1	0,7	1	0,7
Adalimumab	2	1,4	-	-
Siklosporin	1	0,7	1	0,7
Altın tuzları	-	-	1	0,7
NSAİİ	6	3,9	4	2,6

Tablo 5. Hastaların DAS28 skorlarına dayalı verileri

	<3,2	3,2-5,1	>5,1	p
Hasta sayısı	38 (24,8)	78 (51,0)	37 (24,2)	
Yaş (yıl) [Ortalama (SD)]	51,15 (10,7)	50,25 (11,57)	52,51 (12,65)	
Kadın (n, %)	27 (71,1)	66 (84,6)	33 (89,2)	
Erkek (n, %)	11 (28,9)	12 (15,4)	4 (10,8)	
Hastalık süresi (yıl) [Ortalama (SD)]	5,86 (6,68)	6,71 (6,24)	6,56 (6,13)	
RF pozitifliği (%)	23 (60,5)	42 (53,8)	24 (64,9)	
Radyolojik erozyon varlığı (%)	8 (21,1)	27 (34,6)	23 (62,2)	<0,001
HAQ [Ortalama (SD)]	0,46 (0,4)	0,82 (0,64)	1,27 (0,46)	<0,001
Kortikosteroid kullanımı	23 (60,5)	44 (56,4)	23 (62,2)	

DAS28 skorları karşılaştırıldığında kadın ve erkekler arasında hastalık aktivitesi açısından anlamlı fark saptamadık. Yaş ile DAS28 skorları arasında da ilişki yoktu.

CRP ve ESR ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada CRP'nin RA'da hastalık aktivitesini değerlendirmede ESR'ye göre daha iyi olduğu bildirilmiştir.^[13] Castrejon ve ark.^[14] çalışmalarında DAS28 skorlarını ESR yerine CRP kullanarak hesaplamışlar ve sonuç olarak ESR ile yapılan hesaplamalarda DAS28 skorlarını daha yüksek bulmuşlardır. Bu sonuçların kadınlarda ESR düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek değerlerde olmasından dolayı kadın cinsiyeti ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, hastalık süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yıldırım ve ark.'nın^[15] hastalık aktivitesi skorları (DAS28) ile ESR ve CRP arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında RA'lı hastalarda ESR ve CRP değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bununla birlikte RA'lı hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmede CRP'nin daha kullanışlı biyokimyasal marker olduğunu belirtmişlerdir. Wells ve ark.^[16] yaptıkları çalışmalarında hem CRP hem de ESR değerine dayalı olarak DAS28 skorlarını karşılaştırmışlar ve geçerliliğini test etmişlerdir. Sonuç olarak ise DAS28'nin (CRP) European League Against Rheumatism (EULAR) cevap kriterlerini DAS28'ye (ESR) göre daha iyi yansıttığını belirtmişlerdir. Biz çalışmamızda DAS28 hastalık aktivite skorlarını ESR kullanarak hesapladık.

Yapılan çalışmalarda DAS 28 ile HAQ arasında

ilişki olduğunu ve yaş ile radyolojik evrenin RA'da yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir.^[17] Çalışmamızda HAQ skorları ile DAS28 arasında anlamlı ilişki vardı. Ayrıca radyolojik evre ile HAQ skorları arasında da ilişki olduğunu saptadık.

RA'da güncel tedavi yaklaşımı, eklem hasarı meydana gelmeden önce erken dönemde DMARD tedavisine başlamaktır. Metotreksat, sulfosalazin ve hidroksiklorokin sık kullanılan DMARD'lardandır. Leflunomid ve siklosporin ise yeni DMARD'lar arasında yer almaktadır.^[8] Bizim çalışmamızda monoterapide ve kombine tedavide en sık kullanılan ajan metotreksat idi.

Yapılan güncel çalışmalar tedavide RA patogenezinde anahtar rol oynayan çeşitli moleküler yapıları bloke eden biyolojik ajanların kullanılmasını önermektedir. Tedavide kullanılan biyolojik ajanlar arasında TNF- α 'yı bloke eden infliksimab, etanersept ve adalimumab; rituksimab (anti-CD-20) ve abatasept (CTLA-4 Ig) yer alır. Venkateshan ve ark.^[8] tarafından yapılan çalışmada biyolojik ajanların romatoid artrit tedavisinde çok etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda biyolojik ajan kullanım oranı %1,4 idi.

RA'lı hastalarda demografik veriler, klinik ve laboratuvar özelliklerin dikkatlice incelenmesi hastalığın aktivitesi ve tedavi protokolünün belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akkoc N, Akar S. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey. Clin Rheumatol 2006;25:560-1.
2. Vogt T. Rheumatoid arthritis-clinical picture and

- important differential diagnoses. *Ther Umsch* 2005;62:265-8. [Abstract]
3. Grazio S. Monitoring disease activity, adjustment of conventional treatment and prognosis in rheumatoid arthritis. *Reumatizam* 2008;55:45-52. [Abstract]
 4. Gülfe A, Geborek P, Saxne T. Response criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: how useful are they? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1186-9.
 5. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, et al. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004;51:14-9.
 6. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:498-502.
 7. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
 8. Venkateshan SP, Sidhu S, Malhotra S, et al. Efficacy of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. a meta-analysis. *Pharmacology* 2009;83:1-9.
 9. Gerosa M, De Angelis V, Riboldi P, et al. Rheumatoid arthritis: a female challenge. *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4:195-201.
 10. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R7.
 11. Iikuni N, Sato E, Hoshi M, et al. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol* 2009;36:508-11.
 12. Ahlmén M, Svensson B, et al. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan 21
 13. Simón-Campos JA, Padilla-Hernández RO. Correlation between C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate with rheumatoid arthritis disease activity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008;46:591-6. [Abstract]
 14. Castrejón I, Ortiz AM, García-Vicuña R, et al. Are the C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rate equivalent when estimating the 28-joint disease activity score in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:769-75.
 15. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, et al. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34:423-6.
 16. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68:954-60.
 17. Prajs K, Fliciński J, Brzosko I, et al. Quality of life and activity of disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Stetin* 2006;52 Suppl 2:39-43. [Abstract]