

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA HUZURSUZ BACAK SENDROMU VE
ANEMİ PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. SALİH DEMİR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA HUZURSUZ BACAK SENDROMU VE
ANEMİ PARAMETRELERİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. SALİH DEMİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. ADEM KÜÇÜK

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, sabır ve özveriyle destekleyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Adem Küçük'e,

Tez hastalarımı toplamamda yardımcı olan Talat Aykut, Tuğba Karaçelik, Aslınur Avcı, Engin Kaya , Ebru Altın, Oğuzhan Yıldız, Mehmet Emin Gerek, Hatice Özge Serin, Agah Yalçın, Musa Sevgi olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesi altında birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni bu günlere hazırlayan, üzerimde emeği geçen, maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan annem Nuray Demir'e, babam Ali Demir'e ve kardeşlerim Abdullah, Ayşenur ve Rümeyşa Demir'e,

Tez sürecinde, asistanlık dönemim boyunca bana sevgi ve sabırla yaklaşan her türlü zorlukta yardımcı olan eşim Betül Demir'e ve hayatıma anlam katan canım kızım Eylül Sare Demir'e sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Huzursuz Bacak Sendromu ve Anemi Parametreleri ile İlişkisi

Dr. Salih DEMİR, Uzmanlık Tezi, Konya, 2020

Amaç: Bu çalışmada, romatoid artrit hastalarında huzursuz bacak sendromu sıklığını ve anemi parametreleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Romatoloji polikliniğimizde takipli olan RA tanılı, 18 yaş ve üzeri 72 hasta ve hasta popülasyonu ile benzer yaş ve cinsiyet aralığında 72 sağlıklı kontrolün çalışmaya alınması planlandı. Karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı, diyabetes mellitus, sistemik diğer bağ dokusu hastalığı, tümör, diğer kronik nörolojik hastalık, gebelik, alkol bağımlılığı bulunan hastalar çalışma dışı tutuldu. RA hastaları ve kontrol grubu HBS açısından değerlendirildi, HBS tanı kriterlerine (Tablo-3) göre tanı konulduktan sonra HBS Hastalık Şiddet Skalasına (Tablo-4) göre şiddeti saptandı. Hastalık ilişkili olarak hem HBS hem RA hastalarında uyku,duygu durum bozuklukları, yaşam kalitesinde bozulmalar olabilmektedir.Bu yüzden tüm katılımcılara yüz yüze görüşme metodu ile Epworth Uykululuk Ölçeği (Ek 1), Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği (PUKİ) (Ek 2), İnsomnia şiddet ölçeği (Ek 3), Kısa form-36 (SF-36) (Ek 4), Yorgunluk şiddet ölçeği (Ek 5), Beck Anksiyete Ölçeği (Ek 6), Beck Depresyon Ölçeği (Ek 7) anketleri ile değerlendirme yapıldı. RA hastalarının hastalık şiddetini hesaplamak için DAS-28 ölçeği kullanıldı. Çalışmada değerlendirilecek veriler hasta dosyalarından (Ek 8), otoantikör, anemi parametreleri ve diğer laboratuvar parametreleri dosya kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Çalışmamızda RA hastalarımızın yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri ile kontrol grubunun değerleri benzerdi. Hastaların hemoglobin düzeyi kontrol grubundan anlamlı düşüktü. DBK düzeyi kontrol grubuyla benzerdi. Demir düzeyi kontrol grubundan düşüktü. Ama ferritin değerleri istatistiki anlamlı olmamakla birlikte hafifçe yüksekti. Multivariate regresyon analizinde HBS varlığı ile yorgunluk şiddeti ölçeği (beta= 0.317, p=0,005) ve DBK (beta= 0.244, p=0,031) arasında bağımsız ilişki vardı. HBS şiddet skoru ile PUKİ (beta=0.264, p=0.025) ve sosyal işlevsellik (beta=0.302, p=0.009) arasında bağımsız ilişki vardı. Hastaların kontrol grubuna kıyasla iki katından fazlasında HBS pozitif (%29.1-%13.8, p=0.021). Her iki grubun IRLSSG HBS Şiddet Skalası benzerdi. Korelasyon analizi yapıldığında IRLSSG HBS Şiddet Skorunun PUKİ, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, ağrı ve DBK değerleri ile pozitif ilişkili olduğunu bulduk. IRLSSG HBS Şiddet Skoru ile enerji/canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik arasında negatif ilişki saptadık. Hastaların uyku kalitesi değerlendirildiğinde Epworth Uykululuk Ölçeği skorları RA grubunda hafif yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı değildi. RA grubunun PUKİ skoru kontrol grubundan belirgin yüksekti. Uykusuzluk Şiddet Ölçeği de hasta grubunda belirgin yüksekti. Beck anksiyete ölçeği ve Beck depresyon ölçeği RA hastalarında kontrol grubundan yüksekti. SF-36

(hayat kalite ölçeđi) incelendiđinde fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, enerji/canlılık, sosyal iřlev, ađrı, genel sađlık algısı skorları kontrol grubundan belirgin dūřüktü. Emosyonel rol, ruhsal sađlık, sađlık durumunda deđiřim deđerleri de kontrol grubundan dūřüktü. Ama istatistiksel olarak anlamlı deđildi. Hasta grubunun hekim VAS ve hasta VAS deđerleri kontrol grubundan anlamlı dūřüktü.

Sonuç: Çalışmamızda HBS sıklığı RA hastalarında belirgin yüksekti ve daha önce yapılan çalışmalarla benzer düzeydeydi. Diğer inflamatuvar hastalıklardaki oranlarla da benzerlik gösteriyordu. Hastaların uyku, duygudurum ve hayat kalitesinde ciddi bozulma vardı. Anemi parametrelerinden DBK düzeyiyle HBS şiddet skoru arasında bağımsız ilişki vardı. DBK, RA hastalarında HBS skoru için prediktif marker olabilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Huzursuz Bacak Sendromu, Anemi

ABSTRACT

Restless Leg Syndrome In Rheumatoid Arthritis Patients And Its Relation With Anemia Parameters

Dr. Salih Demir, Specialty Thesis, Konya, 2020

Objective: In this study we aimed to evaluate prevalence of restless leg syndrome in rheumatoid arthritis patients and its relation with anemia parameters.

Method: It was planned to include 72 patients over 18 years old with a diagnosis of RA who were followed at our rheumatology outpatient clinic and 72 healthy controls in the same age and gender range. Patients with liver, kidney, thyroid disease, diabetes mellitus, other systemic connective tissue disease, tumor, other chronic neurological disease, pregnancy, alcohol dependence were excluded from the study. RA patients and the control group were evaluated for RLS, after the diagnosis was made according to RLS diagnostic criteria (Table-3), the severity was determined according to RLS Disease Severity Scale (Table-4). As a result of the disease, both RLS and RA patients may experience sleep, mood disorders, and impaired quality of life. Therefore, all participants were evaluated via Epworth Sleepiness Scale (Annex 1), Pittsburgh Sleep Quality Index (Annex 2), Insomnia Severity Index (Annex 3), Short form-36 (SF-36) (Annex 4), Fatigue Severity Scale (Annex 5), Beck Anxiety Inventory (Annex 6), Beck Depression Inventory (Annex 7) questionnaires with face-to-face interview method. DAS-28 system was used to calculate the disease severity of RA patients. Data to be evaluated in the study were obtained from patient files, autoantibody, anemia parameters and other laboratory parameters from file records.

Results: In our study, age, gender and BMI of the RA patients and the control group were similar. Hemoglobin level of the patients was statistically significantly lower than the control group. The DBK level was similar to the control group. Iron level was lower than the control group. Ferritin values were slightly high, but not statistically significant. In the multivariate regression analysis, there was an independent relationship between the presence of RLS with the fatigue severity scale ($\beta=0.317$, $p=0,005$) and iron binding capacity ($\beta=0.244$, $p=0,031$). There was an independent relationship between the RLS severity score and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ($\beta=0.264$, $p=0.025$) and social functioning ($\beta=0.302$, $p=0.009$). RLS was positive more than twice in the patients compared to the control group (%29.1-%13.8, $p=0.021$). Both groups have a similar rating for IRLSSG Severity Scale. When correlation analysis was done, IRLSSG RLS Severity Score was positively correlated with PSQI, Fatigue Severity Scale, Insomnia Severity Index, Beck Anxiety and Depression Inventories, pain and iron binding capacity values. IRLSSG RLS Severity Score had a negative relationship with energy/fatigue, social functioning and emotional well-being. When the sleep quality of the patients was evaluated, Epworth Sleepiness Scale scores were slightly higher in the RA group. It was not statistically significant. The PSQI score of the RA group was significantly higher than the control group. The Insomnia Severity Index was also significantly higher in the patient group. Beck anxiety scale and Beck depression scale were higher in RA patients than the control group. When SF-36 Quality of Life Scale was evaluated, physical function, physical role, energy/fatigue, social functioning, pain and general health

scores in patients were significantly lower than the control group. Role limitations due to emotional problems, emotional well-being and health change scores in patients were also lower than the control group, but they are not statistically meaningful. VAS scores of the patients evaluated by physician and patients themselves were both statistically significantly lower than the control group.

Conclusions: In our study, the prevalence of RLS was significantly higher in RA patients and was similar to previous studies. It was also similar to the rates in other inflammatory diseases. There was a serious deterioration in sleep, mood, and quality of life. Among the anemia parameters, there was an independent relationship between the iron binding capacity and the RLS Severity Score. Iron binding capacity may be a predictive marker for the RLS score in RA patients

Key words: Rheumatoid Arthritis, Restless Leg Syndrome, Anemia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatoid Artrit	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Patofizyoloji.....	6
2.1.4. Klinik Değerlendirme	7
2.1.5. Eklem Tutulumu	10
2.1.6. Eklem dışı tutulumlar	11
2.1.7. Görüntüleme.....	15
2.1.8. Sınıflandırma Kriterleri	16
2.1.9. Hastalık Takip Ölçekleri	18
2.1.10. Tedavi.....	19
2.2. Huzursuz Bacak Sendromu	23
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	23
2.2.2. Epidemiyoloji.....	23
2.2.3. Patofizyoloji.....	24
2.2.4. Klinik Özellikler	26
2.2.5. HBS Tanı Kriterleri.....	27
2.2.6. HBS Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	28
2.2.7. Ayırıcı tanı	30
2.2.8. Tedavi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 İstatistiksel Analiz	35
3.2 Bulgular	35
4. TARTIŞMA	40
5. SONUÇ.....	43

6.	EKLER.....	44
6.1.	Ek 1: Epwort Uykululuk Ölçeği.....	44
6.2.	Ek 2: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ).....	45
6.3.	Ek 3: İnsomnia Şiddeti Envanteri.....	46
6.4.	Ek 4: SF-36 (Short Form-36).....	47
6.5.	Ek 5:Yorgunluk Şiddet Ölçeği	49
6.6.	Ek 6: Beck Anksiyete Ölçeği.....	50
6.7.	Ek 7: Beck Depresyon Ölçeği	51
6.8.	Ek 8: HBS Hasta grubu onam formu	52
6.9.	Ek 9: HBS Gönüllü grubu onam formu	54
7.	KAYNAKLAR.....	56

TABLÖLAR

Tablo 1. 1987 ACR RA Klasifikasyon Kriterleri.....	17
Tablo 2. 2010 ACR/EULAR RA Klasifikasyon Kriterleri.....	18
Tablo 3. IRLSSG HBS Temel tanı kriterleri.....	28
Tablo 4 .IRLSSG HBS Şiddet Skalası.....	29
Tablo 5. Sosyodemografik Veriler.....	36
Tablo 6. Laboratuvar Sonuçları.....	37
Tablo 7 .Ölçekler.....	38
Tablo 8.Korelasyon Analizi Sonuçları.....	39
Tablo 9.Multivariete regresyon analizi.....	39

KISALTMALAR

ACPA	: Anti-Sitr�llenmiŐ Peptid Antikoru
ACR	: American College Of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Cemiyeti)
ANA	: Antinükleer Antikor
CCP	: Cyclic Citrullinated Peptide
CRP	: C-Reaktif Protein
Das-28	: Disease Activity Score 28
DBK	: Demir Bağlama Kapasitesi
DİF	: Distal İnterfalangeal
DMARD	: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç)
EPO	: Eritropoetin
ESR	: Erythrocyte Sedimentation Rate (Eritrosit Sedimantasyon Hızı)
EULAR	: European League Against Rheumatism (Avrupa Romatizma Birliği)
HBS	: Huzursuz Bacak Sendromu
HLA	: Human Leukocyte Antigens
IRLSSG	: International Restless Leg Study Group (Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (UHBSÇG))
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MKF	: Metakarpofalangeal
MR	: Manyetik Rezonans
MTF	: Metatarsofalangeal
NE�	: Necmettin Erbakan Üniversitesi
PİF	: Proksimal İnterfalangeal
PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UPHB	: Uykunun Periyodik Hareket Bozukluğu
VAS	: Visuel Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı, etiyojisi tam olarak belli olmayan, simetrik olarak eklemlerde artrit yol açan sistemik, kronik otoimmün bir hastalıktır. RA; santral ve periferik sinir sistemini, pek çok organı etkileyebilmektedir.

RA'nın hastalar üzerindeki etkisi; aile hayatı, sosyal ilişkiler gibi yaşamın pek çok alanında görülebilir. RA, hastalarda fiziksel fonksiyon kaybı, ağrı, sosyal aktivite kaybı yaparak; tek tek ya da hep birlikte duygudurum bozukluklarına yol açabilir (Altan et al., 2004). Hastalardaki bu duygu durum bozuklukları, ağrı, hastalık aktivitesi, sitokin salınımı ve immün modulator yanıt, uyku bozukluklarına neden olabilmektedir. Uyku yapısı genellikle normaldir, ancak uyku sırasında artan uyarılmalar ve hareket ile birlikte uyku bölünür (Abad et al., 2008). Çalışmalarda %50-75 oranında değişen, sıklıkla uykuya başlama ve devam ettirmede zorlukları içeren uyku bozuklukları görülebilmektedir (Pehlivan et al., 2016).

Huzursuz bacak sendromu (HBS), kronik, sensorimotor hareket bozukluğu ile ilişkili, öncelikli olarak alt ekstremiteleri tutan yaygın bir hastalıktır (Salas et al., 2010). Bu sendromda özellikle akşam ve gece (hastanın inaktif olduğu dönemde) parestezi ve huzursuzluk hissi oluşur. Hareket ile kısmen veya tamamen hasta rahatlar. Patofizyolojisi tam bilinmemesine rağmen santral sinir sisteminde dopamin disfonksiyonu, serebral demir ve ferritin azalmasının kritik rol oynadığı bilinmektedir (Ekbom and Ulfberg, 2009).

HBS'nin RA hastalarındaki sıklığı % 30'u bulabilmektedir. Bu kadar sık olmasının nedeni RA hastalarındaki sitokin salınımı ve diğer immünomodulator yanıt olabilir. HBS olan hastaların çoğu, HBS semptomlarını artrit semptomlarından ayırt edebilir. HBS, RA ile birlikte görülen yaygın bir komorbiditedir. Hızlı tanı ve tedaviyle hastanın yaşam kalitesi iyileştirilebilir (Gjevre and Taylor Gjevre, 2013).

RA hastalarda anemi sıklıkla bulunur ve multifaktöriyel bir patogenezi vardır (Padjen et al., 2017). Anemi çeşitlerinin çoğu RA'lı hastalarda görülebilmekle birlikte daha çok kronik hastalık anemisi görülür. Yapılan çalışmalarda ayrıca vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin, RA hastalarında kontrollerden daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Vreugdenhil et al., 1990). Ancak RA hastaları içerisindeki sıklıkları kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisine göre azdır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız; RA hastalarındaki HBS sıklığını ve anemi parametreleriyle ilişkisini araştırmak, bunun hastalık aktivitesi, demografik özellikleri, almakta oldukları tedavi, serolojik markerları ve komorbiditeleri yönünden ilişkisini irdelemek olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Romatoid Artrit

2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji

RA, dünya genelinde popülasyonun yaklaşık % 0,5 ila % 1'ini etkileyen, simetrik olarak eklemlerde artrit yol açan, deformitelerle seyreden, sistemik, otoimmün ve kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık ilerleyici olup kıkırdak ve eklem yıkımına neden olur. Kemik erozyonlarına bağlı olarak hastalarda eklem deformiteleri, fonksiyon ve iş gücü kaybı gelişebilir (Sherrer et al., 1986). En sık sinovyum tutulumu yapmasına karşın sistemik tutulum da görülebilir.

RA, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hem toplum hem de hasta ve yakınları için muazzam bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Dünya genelinde popülasyonun yaklaşık %0,5-%1'ini etkilemekle birlikte bu oran coğrafi bölgelere, ırksal faktörler nedeniyle toplumdaki topluma farklılık gösterebilir. Ülkemizde RA prevalansı %0.36 olup diğer Akdeniz ülkeleriyle benzerdir(AKAR and AKKOÇ, 2006). Kafkas ırkında %1, Afrika'da %0,3 iken Amerikan yerlilerinde prevalansı %5 'e kadar çıkabilmektedir(Alamanos and Drosos, 2005). Kadınlarda erkeklerden üç-dört kat daha fazla görülür. Hatta bazı Latin Amerika ve Afrika ülkelerinde hastalığın kadınlarda predominansı (6-8:1) daha da fazladır. Hastalık en sık 25 ila 55 yaş arasında başlamakla birlikte RA'nın herhangi bir yaşta görülmesi mümkündür. 75 yaşına kadar plato çizer ve daha sonra sıklığı azalır. Yaş ilerledikçe cinsiyetler arasında fark da azalır.

2.1.2.Etiyoloji

RA'nın nedeni hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde enfeksiyöz ajanlar, oral kontraseptif kullanımı, hormonal faktörler, diyet, alkol tüketimi, sigara ve hava kirliliği gibi çevresel maruziyetlerin RA gelişmesine sebep olabileceği düşünülmektedir(Hoovestol and Mikuls, 2011).

Genetik: Romatizmal hastalıkların çoğu, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşim içinde olduğu karmaşık özellikler içerir. İkizler ve kardeşler üzerinde yapılan araştırmalarda RA oluşumunda genetik yatkınlığın önemi ortaya konmuştur. Monozigotik ikizlerin; ikiz olmayanlara benzer hastalık gelişme riskine sahip olan dizigotik ikizlere göre RA için konkordant olmaları en az 4 kat daha olasıdır. Bu oran farklı bir çalışmada monozigotik

ikizlerde % 12,3 iken, dizigotik ikizlerde % 3,5 olarak saptanmıştır (Aho et al., 1986). Buna rağmen monozigotik ikizlerin sadece %15-20'si RA için konkordanttır. Bu durum genetik dışı faktörlerin de etyopatogeneizde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Yani genetiğin RA'ya olan yatkınlığın yalnızca %60'ını açıkladığı düşünülmektedir. Bu oran öncelikle seropozitif olan RA'lı hastalar için geçerlidir, seronegatif hastalarda kalıtım derecesi daha düşüktür (Okada et al., 2019). Seropozitif hastaların birinci derece yakınlarında şiddetli hastalık görülme riski beklenenden ortalama dört kat daha fazladır. RA'luların birinci derece yakınlarının ~%10'u hastalıktan etkilenmiştir.

2007'den bu yana, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ve teknolojiye hızlı gelişmeler, birçok kompleks hastalık için yüzlerce genetik risk faktörünün tanımlanmasını kolaylaştırmıştır (Consortium, 2007). Bugüne kadar, 100'den fazla genetik lokus RA ile ilişkilendirilmiştir (Okada et al., 2014). Ancak bu lokusların hastalık ile ilişkisi net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

İnsan lökosit antijeni (HLA) allellerinin RA ile ilişkisi ilk olarak 1970'lerin sonunda saptanmıştır. HLA-Dw4 serotipi sıklığının, sağlıklı kontrollere kıyasla RA hastalarında arttığı rapor edilmiştir (McMichael et al., 1977). Bu özel serotip, HLA-DRB1 gen lokusunda bir dizi alleli temsil etmektedir ve HLA-DRB1 geni, RA patogenezi için önemli bir genetik lokustur. RA hastalarında sınıf II majör histokompatibilite kompleks (MHC) alleli, HLA-DR4 (HLA- β 1*0401) ve ilişkili alleller bilinen başlıca genetik risk faktörleridir. Çalışmalarda RA hastalarının %70'inin HLA-DR4 ekspresyonu ettikleri saptanmıştır. Bu oran kontrol grubunda %28 olarak bulunmuş. HLA-DR4'ün RA ile ilişkili olduğu farklı topluluklarda gösterilmiştir. Ancak bazı topluluklarda, hastalık gelişimiyle HLA-DR4 arasında ilişki saptanmamıştır. Bu toplumlarda HLA-DR1 (DR β 1*0101)'in RA ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. HLA-DR1 ve DR4 allellerinin varlığı ile RA prevalansı artar (Gonzalez-Gay et al., 2002).

HLA-DR'nin beta zincirinin üçüncü çok değişken bölgesindeki 70-74. aminoasitlerin diziliminin glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin şeklinde olmasına "Ortak Epitop" denir ve hastalık riskinde artışa neden olan HLA- β 1 allellerini belirtmek için kullanılır. Ortak Epitop allellerinin taşıyıcılığı; Anti-CCP (Anti- Cyclic Citrullinated Peptide) antikorlarının üretimi, kötü prognoz ve 2 kat daha fazla eroziv hastalıkla ilişkilidir. RA gelişme riski DR β 1*0401 veya yakın ilişkili DR β 1*0404 allellerini taşıyan kişilerde daha fazladır. Bununla birlikte her iki

allelin beraber bulunması riski daha da artırır (Turesson and Matteson, 2006, MacGregor et al., 1995).

RA riskine katkıda bulunan MHC dışı genlerden biri de PTPN22 (protein tirozin fosfataz non-reseptör 22) genidir. PTPN22, T ve B hücre fonksiyonlarını düzenleyen bir protein olan lenfoid tirozin fosfatazı kodlar. Bu proteinde Arg yerine Trp olursa fosfataz aktivitesinde artma olur. Sonuç olarak T hücre reseptör sinyaline bağlı IL-2 sentezinde azalma olur. T-reg hücre aktivasyonu azalır. Timusta bu olay gerçekleştiğinde otoreaktif T hücrelerin eliminasyonu azalır ve RA ya yatkınlık gelişir (Begovich et al., 2004). Ayrıca PADİ (4 peptidil arjinin deaminaz tip 4), STAT 4 (signal transducer and activator of transcription), TRAF (tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör-1), CTLA 4 gibi genlerin de RA ile ilişkisi saptanmıştır (Kasper et al., 2015).

Sigara: Tütün maruziyeti özellikle ortak epitopu olan kişilerde RA gelişimi ve hastalığın şiddeti için güçlü bir risk faktörüdür. Sigara kullanım süresi, günlük içilen sigara miktarından bağımsız olarak artmış risk ile ilişkilidir. Bu riskin seronegatif RA hastalarından daha çok anti-CCP ve/veya RF pozitif olan RA hastaları için geçerli olduğu gösterilmiştir (Klareskog et al., 2006).

Beslenme ve Diyet: RA ile beslenme ilişkisi hakkında çalışmalar yetersizdir. Balık tüketimi, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin alımı, antioksidanlar ve düzenli egzersizin azalmış riskle ilgili olabileceği raporlanmıştır (Di Giuseppe et al., 2015, Di Giuseppe et al., 2014). Kahvenin, kırmızı et tüketiminin RA riskini arttırdığı birkaç çalışmada gösterilmiştir (Costenbader et al., 2010, Pattison et al., 2004).

Obezite: 11 gözlemsel çalışmanın meta analizinde, normal vücut kitle indeksi (VKİ) olan kişilere göre VKİ 25-29,9 kg/m² olanlarda %15, >30 kg/m² üzerinde olanlarda yaklaşık olarak %30 artmış RA riski raporlandı (Qin et al., 2015).

Enfeksiyonlar: RA etiyojisinde özellikle genetik olarak yatkın kişilerde mukozal bölgelerin kronik enfeksiyonlarının mukozal immünite yoluyla otoimmüniteyi tetikleyebileceği yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu hipotez kanıtlanmadı. RA hastalarında mukozal bölgelerdeki floranın bozulmuş olduğu saptandı (Zhang et al., 2015). Mycoplasma, Parvovirus B19, Hepatit B-C, Sitomegalovirus, İnsan T-lenfotropik Virüsü (HTLV-1), Epstein-Barr virüs (EBV) ve Rubella gibi bazı enfeksiyöz ajanlar ve bunların ürünlerinin (ısı şok proteinleri gibi) RA'ya neden olabileceği ileri sürülmüştür (Bloemendal et al., 1997, Li et al., 2013, Iwakura et

al., 1991). Ancak bunların kronik inflamatuvar artrit yol açma mekanizması henüz aydınlatılamamıştır.

Cinsiyet ve Hormonlar: RA, kadın popülasyonda daha fazla görülmektedir. Hastaların gebelik döneminde remisyona girmesi, gebelik sonrası laktasyon dönemlerinde hastalığın tekrar alevlenmesi, postmenapozal dönemde kadın-erkek popülasyon arasındaki farkın azalması, hastalık ve hormonal düzen arasında ilişkili olduğunu göstermektedir. Östrojen ve prolaktinin proinflamatuvar, androjenlerin ise anti inflamatuvar etkileri vardır. Hormonlar ile inflamasyon arasındaki bu ilişkiyle premenopozal kadınlarda RA'nın erkeklere göre daha fazla olması açıklanabilir (Oliver and Silman, 2009).

Meslek: Silika da dahil olmak üzere inhalasyon yoluyla mesleki maruziyeti olanlarda, özellikle erkeklerde, artmış RA riski gözlemlendi. Dünya Ticaret Merkezi saldırısı sonrası o bölgede çalışan kişilerde otoimmün hastalık sıklığının arttığı saptanmış (Webber et al., 2015). Tarım ilaçları, kimyasal gübrelere ve solventlere maruz kalma da artmış RA riski ile ilişkilidir.

2.1.3. Patofizyoloji

Genler ve çevrenin kompleks etkileşim sonucu olarak immün toleransın bozulması ve karakteristik simetrik paternde sinovyumun inflamasyonu, RA'nın oluşmasına neden olur. Farklı mekanizmalar, inflamasyonu, kemik kırıkta hasarını ve matriks yıkımını regüle eder. RA'ya progresyon üç aşamada gerçekleşir. 1. Başlangıç fazı (non-spesifik inflamasyon), 2. Amplifikasyon fazı (T hücre aktivasyonu), 3. Kronik inflamasyonu fazı (sitokinler, IL-1, TNF-alfa, IL-6). Hastalığın gelişmesi ve kronikleşmesi aşamalarında monosit-makrofaj aktivasyonunun yanı sıra CD4 (+) T lenfositler ve B lenfositler de rol oynar.

RA'da, sinovyum etkilenir. Sinovyumun intima tabakası, makrofaj ve fibroblastları barındırır. RA'nın erken döneminde sinovyumda ödem, damar proliferasyonu ve anjiyogenez olur. Sinovyumda hiperplazi gelişmeye başlar. Normalde bir veya üç hücreden oluşan intima tabakasında hastalık kronikleştikçe sinovyal hücre sayısı artar. Artan hücreler hem a tipi (makrofaj benzeri), hem b tipi (fibroblast benzer) sinoviositlerdir. Makrofajlar, plazma hücreleri, CD4 + T lenfositler, B Lenfositler sinovyumunu infiltre etmeye başlar. Makrofajlarda MHC sınıf 2 ekspresyonu artar. Sinovyum hipertrofiye olmaya başlar. Kemik ve kırıkta dokuya doğru uzanım, sonuçta pannus ve kemik erozyonu gelişir.

B lenfositler, antijen sunumu ile ve otoantikor sentezleyerek RA patogenezinde katkıda bulunur. Sinoviyumu infiltre eden otoreaktif TH1 hücrelerinin aktivasyonu ile otoimmün yanıt başlar. Aktive T lenfositler, lenfokinler yoluyla lökosit ve makrofaj migrasyonunu ve inflamasyonu başlatır, hasara neden olur. T hücre bağımlı B lenfosit yanıtı olarak sentezlenen romatoid faktör (RF), IgG'nin Fc parçasına karşı gelişen IgM tipinde antikordur. Oluşan antijen-antikor kompleksi doku hasarına neden olur.

Proinflamatuvar sitokinler özellikle TNF- α ve IL-1 β , RA patogenezinde önemlidir. Sinovyal makrofajlardan salınarak hücre proliferasyonu, endotel hücrelerindeki adezyon kuvvet moleküllerinin ekspresyonu ve kollajen üretimini artırır. IL-1 aracılı proinflamatuvar sitokinler ise kemik ve kıkırdak hasarında rol oynar (Lorenzo et al., 2008, Feldmann et al., 2001).

2.1.4.Klinik Değerlendirme

İnflamatuvar poliartrit ile başvuran hastalarda RA'dan şüphelenilmelidir. Bu tür hastalarda tanıya giderken klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Erken tanı, hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (DMARD) ile erken tedavi; hastalık kontrolünün sağlanması, eklem hasarı ve sakatlıkların önlenmesinde önemlidir. Bununla birlikte, erken hastalık döneminde eklem bulguları diğer inflamatuvar poliartrit formlarından pek ayırt edilemez. Eklem erozyonları, romatoid nodüller ve diğer ekstraartiküler bulgular gibi daha spesifik RA bulguları, genel olarak erken dönemde pek görülmez. Hastalığa bağlı hasarlar daha çok uzun süreli hastalık, tedavi uyumsuzluğu durumlarında, hastalığı kontrol altında tutulamayan hastalarda görülür.

Tipik eklem tutulumunda eklemlerde şişlik, hassasiyet, hareket kısıtlılığı vardır. Birbiri ardına eklenen simetrik poliartiküler şekildedir. El ve ayak küçük eklemlerini tutar. Büyük eklemler daha geç tutulur. Atlantoaksiyal eklemi tutabilir. Sık olmamakla birlikte temporomandibuler, krikoaritenoid ve sternoklaviküler eklemleri tutabilir. Kızarıklık ve ısı artışı gibi inflamasyon belirtileri beklenen bir bulgu değildir. Ancak bu bulgular bazı hastalarda görülebilir. Sabah tutukluğunun 30 dakikadan uzun sürmesi ve periferik küçük eklemlerin tutulumu tipiktir. Şikayetler 6 haftadan uzun süredir vardır. Eğer artrit bulguları kısa süreli ise RA'dan çok akut viral poliartrit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hafif ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi eklem dışı bulgular da eşlik edebilir.

RA'dan şüphelenilen hastaları değerlendirirken, laboratuvar tetkiki olarak RF ve anti-CCP bakılır. RF, RA'lı hastaların % 70- 80'inde görülür. Ancak sağlıklı bireylerde % 5-10, SLE'li kişilerde % 20-30, miks kriyoglobulinemisi olan hastaların neredeyse hepsinde (Hepatit-C'ye ve diğer inflamatuvar durumlara bağlı olarak) pozitif olduğundan spesifitesi düşüktür. Yüksek RF titreleri (normalin en az üç katı) RA için biraz daha fazla spesifiteye sahiptir. Sağlıklı bireylerde RF pozitifliği yaşla birlikte artar. Anti-CCP sensitivitesi RF ile benzerdir, ancak spesifitesi daha yüksektir (%95- 98). Spesifitesi antikor titresi arttıkça artar.

Anti-CCP ve RF değerlerinden birinin pozitifliği RA için sensitiftir. İkisinin de pozitif olması RA açısından daha anlamlıdır, spesifitesi yüksektir. Buna rağmen, her iki test RA'lı hastalarda başvuru anında % 50'ye kadar negatiftir ve % 20'sinde takip sırasında negatif kalır.

Hem eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hem de serum C-reaktif protein (CRP) tipik olarak RA'da yükselir. Sedim, CRP'nin artmış olması vücutta inflamatuvar hadise olduğunu gösterir. Bu akut faz reaktanlarının yüksekliği hastalığın şiddetiyle ilişkilidir (Amos et al., 1977). Akut faz reaktanlarının artışı RA için spesifik olmasa da, kas iskelet sistemini tutan inflamatuvar olmayan hadiselerin ayırıcı tanısında faydalıdır.

Ayrıca hastalarda ayırıcı tanılarında yardımcı olabilecek, hastalık aktivitesi veya progresyonunu, ilaç yan etkilerini izlemek ve hastaların bazal değerlerini görmek için ilave testler yapılır. Tam kan (CBC), karaciğer fonksiyon testi (KCFT), böbrek fonksiyon testi (BFT), ürik asit ve tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Anti nükleer antikor (ANA) RA hastalarının $\frac{1}{3}$ ünde pozitif olabilir. ANA testinin negatif gelmesi, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve diğer sistemik romatolojik hastalıkların ekarte edilmesine yardımcı olur. ANA (+) gelen şüpheli RA hastalarında, SLE' nin dışlanması için SLE' ye spesifik olan Anti-ds DNA ve anti-Sm antikorları bakılabilir

Tanı anında çekilen el, bilek, ayak grafileri öncelikle hastalık progresyonunu takip etmede faydalıdır. Bazı hastalarda tanı anında karakteristik eklem lezyonları olabilir ve diğer karakteristik radyolojik bulguları olan hastalıklardan ayırt edilebilir.

Tipik Klasik RA: Genellikle sinsi ilerler. Baskın semptomları ağrı, özellikle sabahları olan eklem tutukluğu-katılığıdır. Pek çok eklemde şişlik ve hassasiyete neden olan bir hastalıktır. Tipik olarak elde metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemleri tutar. Bilekleri, metatarsofalangeal (MTF) eklemleri de tutabildiği gibi herhangi bir üst veya alt

ekstremit eklemini de etkileyebilir. Simetrik poliartrit, özellikle MKF, MTF, PİF eklemlerinin tutulması, RA'yı işaret eder. Distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu, daha çok osteoartrit veya psöriatik artriti destekler.

Aktif RA'sı olan hastaların ortak özelliklerinden biri de sabah tutukluğudur. Özellikle yataktan kalktıktan sonra veya dinlendikten, uzun süre aynı postürde durduktan sonra harekete başlarken eklemlerde meydana gelen hareket kısıtlılığı vardır. Simetrik ve hareket ettikçe rahatlarlar. Sabah tutukluğunun süresi, hastalık şiddetiyle ilişkilidir.

Palindromik Romatizma: RA'nın başlangıcı bazı hastalarda epizodik karakter gösterir. Birkaç saat ile birkaç gün sürüp, her atakta farklı eklemleri tutup kendiliğinden geçebilir. Günlerden aylara kadar sürebilen semptomsuz dönemleri olabilir. Bu şekilde epizodik karakter göstermesi "palindromik romatizma" olarak adlandırılır.

Palindromik RA ile başvuran, zamanla RA tanısı alan hastaların oranı çalışmalar arasında değişmektedir. Bir çalışmada 20 yılı aşkın süredir palindromik romatizma tanısı ile takipli olan hastaların yüzde 67'sinde RA gelişmiştir(Koskinen et al., 2009).

Monoartrit: Diz, omuz, kalça, el veya ayak bileği gibi büyük bir eklem inatçı tek eklem artriti (monoartrit), RA'nın tek belirtisi olabilir. Monoartrit, poliartiküler bir hastalığın erken habercisi olabilir. Hastaların monoartritten poliartrit olmasına kadar geçen süre günler-haftalar sürebilir. Poliartrit gelişinceye kadar bu hastalara monoartritli herhangi bir hasta gibi yaklaşılır.

Kriterleri karşılamayan hastalar

Seronegatif RA: RA'nın karakteristik bulgularını taşıyan ancak RF/anti-CCP negatif olan hastalar için kullanılır. Seronegatif hastalar, seropozitiflere göre genetik, çevresel risk faktörleri, hastalık şiddeti ve tedavi yanıtı noktasında farklılık gösterebilir.

Yeni başlangıçlı RA: Altı haftadan kısa süredir artriti olan hastalarda, viral ve diğer etyolojik nedenler dışlanmak şartıyla, RA'nın tipik bulguları varsa hastalara RA tanısı konulabilir

Aktif olmayan RA: Artriti, akut faz reaktanı yüksekliği olmayan hastalar, iyi dokümanite edilmiş geçmiş RA'ya ait karakteristik bulgular var ise, bunlara dayanılarak (seropozitiflik, görüntüleme RA'ya ait tipik kemik erozyonları) RA tanısı alabilir.

2.1.5.Eklem Tutulumu

RA, neredeyse tüm hastalarda sonunda periferik eklemleri tutar. Eklemlerin simetrik olarak tutulması karakteristiktir. Fakat bu hastalığın erken evrelerinde çok belirgin olmayabilir. Hastalığın şiddeti ve buna bağlı olarak eklem deformiteleri bazen asimetriktir. Metakarpofalangeal (MKF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde hassasiyet ve bu eklemlerde palpabl sinovyal kalınlaşma RA'da tipiktir.

El: RA'nın erken belirtileri sıklıkla ellerde görülür. Sıklıkla MKF ve PİF'lerde tutulum yapar. Hassasiyet, hareket kısıtlılığı yapar. Cisimleri kavramakta güçlük vardır. Palmar eritem olabilir. Tenosinovite bağlı olarak fleksör tendonlarda kalınlaşma olur. Bu kalınlaşma palpasyonla ele gelir. İnflamasyona bağlı olarak karpal tünel sendromu gelişebilir. MKF'de subluksasyon, ulnar deviasyon, PİF 'de hiperekstansiyon ve distal interfalangeal eklemlerde (DİF) fleksiyonla kendini belli eden kuğu boynu deformitesi, bunun tam tersi düğme iliği deformitesi ve Z deformitesi olarak tanımlanan şekil bozuklukları görülebilir. Ayrıca ekstansör tendonlarda, gevşeme/kopma sonucu düşük parmak görülebilir.

Dirsek: RA'da sıklıkla etkilenir, hem erken hem de geç hastalık döneminde ekstansiyon kaybı görülebilir. Fleksiyon kaybı gelişmediği sürece hasta günlük işlerini idame ettirebilir. Romatoid nodüllerin en sık görüldüğü bölge burasıdır. Romatoid nodüller sıklıkla travmaya açık olan ekstansör yüzlerde görülür.

Omuz: Eklem derin yerleşimli olması ve kapsülünün genişlemeye müsait olmayan yapısı nedeniyle artrit bulgularını saptamak güçtür. Omuz bölgesinin ağırlı sinovitinde eklem kapsülünün kontraktürüne bağlı olarak hareket kısıtlılığı-donuk omuz gelişebilir.

Ayak: Ağırlık taşınması nedeniyle diğer eklemlere göre daha fazla ağrı ve hareket kısıtlılığı yapmaktadır. Sıklıkla MTF, ardından subtalar ve tibiotalar eklemler tutulur. Tarsal tünelin sinoviti gelişirse, buradan geçen tibial sinire bası sonucunda ayak plantar yüzde parestezi olabilir. Bunun dışında halluks valgus, çekiç parmak gibi bozukluklar ileri dönemlerde görülebilir.

Diz: RA'ya bağlı sinovyal kalınlaşma kolayca tespit edilebilir. Efüzyon, diz tutulumunda ortak özelliktir. Sinovyal sıvının popliteal fossaya uzanması sonucu Baker kisti gelişebilir. Fleksiyonda hareket kısıtlılığı vardır. Baker kistine bağlı dizde basınç artışı olur.

Vertebra: En sık atlantoaksiyel vertebralarda tutulum olur. Bağ dokularda ve kemiklerde deformite oluşur. Deformiteye bağlı olarak sublüksasyonlar, odontoid çıkıntının servikal kordu sıkıştırması sonucu sinir basısı ve bazen de baziller basıya bağlı olarak ani ölümler meydana gelebilir. Bel ağrısı şikâyeti olan bir RA'lı hastada ön planda mekanik nedenler, osteoporozla bağlı çökme kırıkları, enfeksiyonlar veya malign hastalıklar düşünülmelidir.

Diğer eklemler: RA, çene eklemlerini tutarak çene ağrısı ve hareket kısıtlılığı yapabilir. Krikoaritenoid eklem tutulumu yaparak ses kısıklığı ve ses tonunda değişikliklere neden olur. İç kulakta tutulum yaparak işitme güçlüğüne neden olabilir.

2.1.6.Eklem dışı tutulumlar

RA; kardiyovasküler sistem, akciğer hastalıkları ve malignite gelişimine bağlı olarak artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda RA'nın eklem dışı tutulumlarının, hastalarda erken mortalitenin belirteci olabileceği vurgulanmıştır. Bu yüzden ekstra-artiküler (EA) tutulumu olan hastalar agresif bir şekilde tedavi edilmeli ve yakın takip edilmelidir (Young and Koduri, 2007). Hastaların yaklaşık %40'ında hastalığın başında veya hastalık sürecinde EA tutulumlar olabilir. EA tutulum erkeklerde de kadınlardaki kadar sıktır ve herhangi bir yaşta gelişebilir. RF yüksek titrede pozitif olan hastalarda EA tutulum daha fazladır.

Cilt Tutulumu: Romatoid nodüller, RA'da en sık görülen deri bulgusudur. Romatoid nodüller daha çok RF pozitif hastalarda görülür. Erken RA'da ciddi ekstraartiküler tutulum riski vardır. Küçük damar vaskülitine bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda metotreksat kullanımına bağlı olarak nodüllerin sayısında artış olabilir. Bunun dışında splinter hemoraji, periungal infarkt, bacak ülserleri, dijital gangren ve keskin sınırlı ağrılı ülserler yapabilir. Genellikle alt ekstremiteler veya basınca maruz kalan bölgelerde oluşurlar.

Göz Tutulumu: En sık göz tutulumu keratokonjunktivitis sikkadır. RA'lı hastaların %15-20'sinde Sjögren sendromu gelişebilir. Hastaların %1'inden azında episklerit görülür ve kendi kendini sınırlar. Skleranın şiddetli inflamasyonu ile karakterize daha agresif tablo olan sklerit de görülebilir. Ayrıca RA'nın göz tutulumunda korneal erime ve perforasyon görülebilir. RA tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak da göz ile ilgili bazı yan etkiler görülebilir. Steroidlere bağlı olarak glokom, katarakt; antimalaryal ilaçlara bağlı olarak da retinopati gelişebilir.

Pulmoner Tutulum: En sık plörezi görülür ve çoğunlukla asemptomatiktir. İlk semptom olarak ortaya çıkabilir. Efüzyon sıvısından yapılan örneklemede, lenfosit hâkimiyeti vardır. Ayrıca glukoz düşük ve RF yüksektir. Eksudatif vasıftadır.

Pulmoner fibrozis ve buna bağlı olarak akciğerde difüzyon kapasitesinde azalma olabilir. Soliter ya da kümeler halinde pulmoner nodüller bulunabilir. Pnömokonyozu olan RA'lı hastalarda, Caplan sendromu ortaya çıkabilir. Nodüllere bağlı olarak komplikasyonlar gelişebilir. Nodüllerde kaviteleşme ve buna bağlı pnömotoraks ya da bronkoplevral fistüller gelişebilir. Nadiren RA'ya bağlı sekonder pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Ayrıca üst solunum yollarında nodüllere bağlı olarak darlık gelişebilir (Farquhar et al., 2019).

Kardiyak Tutulum: Başlarda RA'ya bağlı kardiyak tutulumun az olduğu düşünülmekteydi. Ancak post mortem çalışmalarda hastaların %50 sinde perikardit saptanmıştır. RA'nın en sık kardiyak tutulum şekli perikardittir (Cojocar et al., 2010). Genellikle asemptomatiktir, hastalık süresi ile ilişkili değildir. Perikardit seropozitif şiddetli hastalığı olanlarda daha fazla görülür. Perikardiyosentez yapıldığında genellikle hemorajiktir ve glukozu düşüktür, lökosit hâkimiyeti vardır. Vaskülitte bağlı olarak koronerler tutulabilir. Hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak RA'ya bağlı kalp yetmezliği ve kardiyak ölüm insidansında artış vardır (Løgstrup et al., 2018). Etkin tedavi ile kardiyovasküler komplikasyonlar azalır.

Nörolojik Tutulum: RA ile ilişkili santral veya periferik sinir sistemlerini tutabilen, lokal veya sistemik faktörlere bağlı bir dizi nörolojik problem gelişebilir. Özellikle hastalık aktivitesi yüksek, eroziv tutulumun olduğu hastalarda geç dönemde C1-C2 vertebra seviyesinde subluksasyon oluşur. Buna bağlı olarak zaman içinde progresyon gösteren el-ayaklarda motor güçte azalma ve parestezi görülür. Proliferatif tenosinovit veya eklem deformatelerine bağlı olarak periferik sinirlere bası olabilir. Bunun en bilinen örneği karpal tünel sendromudur. Diyabet hastalarındaki gibi simetrik polinöropati gelişebilir. RA'ya bağlı vaskülit ve buna bağlı olarak yaygın sensorimotor nöropati veya mononöritis multipleks ortaya çıkabilir (Cimmino et al., 2000, Nadkar et al., 2001).

Romatoid Vaskülit: Geç komplikasyon olup şiddetli hastalığı, yüksek titreli RF'si olan hastalarda daha sık görülür. Daha çok cilt tutulumu yapmakla birlikte herhangi bir organı etkileyebilir. Küçük damar vaskülitidir. Ancak daha nadiren farklı çaptaki damarları da tutabilir. Subungal mikro enfarktüslere, deri ülserasyonlarına, varis ülserlerine, dijital gangren,

polinöropati, mononöritis multipleks, iç organlarda infarktüse kadar pek çok farklı tabloya neden olabilir.

Renal Tutulum: RA'da nadirdir. En sık görülen histopatolojik bulgu mezengial glomerülonefrittir. Nefritik sendromlu hastalarda amiloidoz en sık saptanan ve böbrek hasarından sorumlu bulgudur. Vaskülit olmayan hastalarda glomerülonefrit ve interstisyel böbrek hastalığı nadirdir (Mielants and Van den Bosch, 2009). Tedavide kullanılan ajanlara bağlı olarak da iatrojenik renal hasar gelişebilir.

Hematolojik Tutulum: RA'lı hastalarda teşhis anında ya da takiplerde hematolojik patolojilere rastlanabilir. Bunlar anemi, nötropeni, trombositopeni, trombositoz, eozinofili ve hematolojik maligniteler olarak sınıflandırılabilir (Bowman, 2002).

Hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak trombositoz görülebilir. Akut faz yanıtı gibi değerlendirilebilir. Beyaz küre sayısı çoğunlukla normal olmakla birlikte lökositoz olabilir. Felty sendromu olmaksızın lökopeni gelişebilir. Eozinofili aktif sistemik hastalığı yansıtır.

Anemi, RA'nın en yaygın eklem dışı semptomlarından biridir. Aneminin nedeni multifaktöryeldir. RA'da görülen anemi çeşitleri:

1.Kronik Hastalık Anemisi (KHA): Aktif RA'lı hastalarda yaygındır. KHA'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Kemik iliğinde kırmızı kan hücresi (RBC) üretimindeki azalma ve RBC ömründe kısalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. RA'lı hastalarda hemoglobin düzeylerindeki değişiklikler, hastalık aktivitesiyle ilişkilidir (Padjen et al., 2017). RA'da demir metabolizmasındaki hepsidin kaynaklı değişiklikler oluşur. İnflamasyona bağlı olarak demir kullanımında bozulma ve emiliminde azalma olur. Anemiye yanıt olarak eritropoezi arttıramama, eritrosit ömründe kısalma, inefektif eritropoez ve eritropoetin (EPO) üretimi ve EPO'ya yanıtta azalmaya bağlı olarak anemi gelişebilir (Marx, 2002). Düşük EPO düzeyleri ve EPO'ya azalan yanıt RA'daki anemiye önemli ölçüde katkıda bulunur.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ve TNF-alfa gen polimorfizmi RA için önemlidir. TNF'nin, RA'daki kronik hastalık anemisinde rolü vardır (Davis et al., 1997). TNF inhibitörü olan infliximabın verildiği RA ya bağlı KHA'lı hastalarda, doz bağımlı olarak plaseboya göre hemoglobin düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır. Buna ek olarak EPO ve İL-6 düzeyinde azalma saptanmıştır(Papadaki et al., 2002).

KHA'sında ortalama korpüsküler hacim (MCV) ve ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) normal olma (normositik ve normokromik) eğilimindedir. Fakat demir eksikliği nedeniyle zamanla mikrositik hipokromik anemi gelişebilir. Serum ferritin düzeyi artmıştır, transferrin ve demir seviyesi düşüktür (Porter et al., 1994). Transferrin saturasyonu normaldir. Ancak hastaların %20'sinde demir eksikliği anemisindeki kadar düşük saptanabilir. Kemik iliği incelendiğinde; eritroid öncüllerde azalma veya yokluk saptanırken demir boyası ile makrofajlarda demir miktarı normal veya artmış olarak gözlenir.

2.Demir Eksikliği Anemisi (DEA): RA' da aneminin en sık iki nedeninden biridir. RA'lı hastalarda demir eksikliğine çoğunlukla gastrite bağlı gastrointestinal sistemden kronik kan kaybı (Nonsteroid Antienflamatuvar ilaç kullanımı sonucu), peptik ülser veya diyafragma hernisi nedeniyle gastroözofageal reflü neden olur. DEA'lı hastaların çoğu asemptomatiktir. Anemi derinleştikçe hastalarda efor dispnesi, yorgunluk, taşikardi ve çarpıntı oluşabilir. RA'lı hastalarda eş zamanlı olarak DEA ve KHA görülebilir. Hemoglobin seviyesi genellikle 9.5 g/dL'nin altına düşer ve MCV 80'den düşüktür (Masson, 2011, Bloxham et al., 2011). DEA olan RA'lılar yüksek demir depolarına (yüksek ferritin seviyeleri) sahiptir. Ancak düşük demir (transferrin saturasyonu düşüklüğü) ile karakterizedir. Ayrıca DEA olan RA hastaları, KHA olan RA'lı hastaların aksine hemoglobin konsantrasyonu düşükçe, EPO düzeylerinde artış gösterir (Takashina et al., 1990).

Hemoglobini 8 g/dL'den az olan RA'lı hastalarda, hemoliz veya kanama gibi diğer anemi nedenleri dışlanmalıdır. Gaitada gizli kan (GGK) pozitif olan hastalar RA'sı olmayan normal popülasyon hastalarında olduğu gibi gastrointestinal sistem patolojileri açısından araştırılmalıdır.

DEA veya KHA'dan şüphelenilen hastalarda, serum demir ve demir bağlama kapasitesinin yanı sıra serum ferritin değerine de bakılmalıdır. Serum ferritin değeri aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğundan, aktif inflamasyonu olan hastalarda demir eksikliği olsa bile seviyesi düşmeyebilir. KHA'sı olan hastalar, tipik olarak saf demir eksikliği anemisi olanlardan daha yüksek ferritin konsantrasyonuna sahiptir. RA'lı hastalarda DEA tanısı koymak bazen güç olabilir, hafif ile orta şiddette demir eksikliği olan hastalarda KHA ile overlap olabilir. Bu nedenle, demir eksikliğinden şüphelenilen hastalarda en güvenilir tanı yöntemi kemik iliği incelemesinde demir depolarının azlığının gösterilmesidir. Ancak, MCV

85'in, serum ferritin konsantrasyonunun 40 mcg/L'nin altında ve transferrin saturasyonunun $\leq 7\%$ olması gibi açık demir eksikliği belirtileri varsa, kemik iliği muayenesi genellikle gereksizdir (Doube et al., 1992, Mulherin et al., 1996).

3.Makrositer Anemi: Bazı RA'lı hastalarda folik asit eksikliği, B12 vitamini eksikliği, metotreksat veya azatiyoprin kullanımına bağlı olarak megaloblastik anemi gelişebilir. Ancak KHA veya DEA'ya göre daha az görülür (Vreugdenhil et al., 1990). Makrositik aneminin klinik belirtileri, anemiye sekonder kardiyopulmoner belirtiler, malabsorpsiyonlu veya malabsorpsiyonsuz gastrointestinal belirtiler, tipik nörolojik ve psikiyatrik bulguları içerebilir. RA'da folat eksikliği anemisi, genellikle ihtiyaçta artma ve alımda azalmaya bağlı olarak gelişir (Peeters et al., 1996). RA'da makrositik aneminin asıl sebebi olarak tedavide kullanılan ilaçların toksisitesi (metotreksat, sulfasalazin ve leflunomid) gösterilmiştir.

4.Hemolitik Anemi: Hemolitik anemi, RA'nın tipik bir özelliği değildir (HANSEN et al., 1984). Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak hemoliz görülebilir. Örneğin NSAID'lerin yanı sıra metotreksat kullanımına bağlı olarak otoimmün hemolitik anemi indüklenebilir. Nadir olarak gelişmesine rağmen anemi şiddetli olabilir fakat ilacın kesilmesiyle düzelme eğilimindedir. Ancak çoğu hasta glukokortikoid tedaviye ihtiyaç duyar. Retikülositoz olması, düşük haptoglobin seviyesi ve direkt-indirekt Coombs test pozitifliği tanı için ipuçlarıdır.

5.Kemik İliği Hipoplazisiyle Birlikte Anemi: RA'nın nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biridir. Esas olarak Felty sendromu, renal yetmezlik, azatiyoprin, siklofosfamid ve diğer immünsupresif ilaçların kullanımı, TNF-alfa antagonistleri ilişkilidir.

6.Felty Sendromu: Seropozitif RA'lı hastalarda nadir görülen splenomegali ve lökopeni ile karakterize bir sendromdur. Romatoid nodülü, eklem deformitesi ve kemik yıkımının fazla olduğu, yani şiddetli hastalığı olan kronik RA'lıların geç dönem komplikasyonudur. Lökopeni ve lökosit fonksiyonundaki yetersizlik nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır. Genel popülasyonla ve RA'lı hastalarla kıyaslandığında Felty sendromu olan bireylerde Non-Hodgkin lenfoma riski artmıştır (Gridley et al., 1994).

2.1.7.Görüntüleme

Konvansiyonel Radyografi: Hastalığın erken dönemlerinde konvansiyonel radyografinin yardımı kısıtlıdır. Hastalığın erken dönemlerinde sadece fizik muayene esnasında da saptanan efüzyon ve yumuşak doku şişliği görülebilir. Hastalık ilerledikçe radyografik bozukluklar

saptanmaya başlayabilir. Ancak hiçbiri RA için patognomonik değildir. Tanıyı destekler düzeydedir. Hastalığın oluşturduğu kemik erozyonu, kıkırdak hasarı, eklem çevresindeki osteopeniyi saptamaya yardımcı olur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Kemik erozyonlarını tanımlamak için düz radyografiden daha hassas bir tekniktir, erken tanı koymaya yardımcıdır (Cohen et al., 2011). Erken artritli hastalarda konvansiyonel radyografi ve MRG karşılaştırıldığında, MR'da yedi kat daha fazla erozyon saptanmıştır (Klarlund et al., 2000).

Ultrasonografi (USG): Ultrasonografi, dokudaki inflamasyonun derecesinin ve inflame doku miktarının saptanmasında kullanılan hassasiyeti yüksek alternatif görüntüleme tekniklerinden biridir. Doppler USG ile kontrastlı MR'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki görüntülemenin inflamasyonu saptamada %75 uyduğu saptanmıştır (Terslev et al., 2003). Her iki görüntüleme yönteminde de fizik muayenede artrit bulguları saptanamamıştı. USG de ayrıca tanı dışında tedavi amaçlı girişimsel işlemler de yapılabilmektedir. Erken dönem eroziv hastalığın saptanmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır.

2.1.8.Sınıflandırma Kriterleri

RA'nın tanı ve tedavisinde amaç hastalığın erken tanı alması, morbidite ve mortalitenin azaltılması, hayat kalitesinde bozulmanın önlenmesidir. Bu nedenle hastalığın erken dönemde tespit edilebilmesi için bazı tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlerle tanı konulamaz. Bunlardan ilki Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) nin hazırladığı 1987 ACR kriterleridir (Tablo 1). Burada toplam 7 kriter bulunmaktadır ve bu 7 kriterden en az 4'ünü karşılayan hastalar RA tanısı almaktaydı. Bu kriterlerden romatoid nodül, radyolojik karakteristik değişiklikler hastalığın geç dönemlerinde görülen kriterlerdir. Bu nedenle 1987 kriterleri erken dönemde hastalığı saptamada yetersizdir (Aletaha et al., 2010). 1987 ACR tanı kriterlerine göre tanı alan hastalar, tanı kriterlerini sağladıklarında ileri düzeyde hastalığa, eklem deformitelerine sahip oluyorlardı. 2010'da ACR/European League Against Rheumatism (EULAR)'ın yeni RA kriterlerini tanımladı (Tablo 2). Bu kriterlere göre RA tanısı koyabilmek için en az bir eklemde sinovit olması, sinoviti daha iyi açıklayabilecek başka bir tanının olmaması ve belirlenen dört başlıktan en az 6 puan alınması gerekmektedir.

2010 ve 1987 kriterleri kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalarda, 1987 tanı kriterlerine göre sınıflandırılmayan veya erken artrit tanısı alan hastaların 1/3'ünün 2010

kriterlerine göre RA tanısı aldığı saptanmıştır (Van der Linden et al., 2011). 2010 tanı kriterleri sayesinde RA'nın daha erken tanı alması sağlanmıştır. Duyarlılığı önceki kriterlere göre daha yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. 2010 ACR/EULAR RA Klasifikasyon Kriterlerinden <6 puan alan hastalar zamanla kliniğin oturmasıyla birlikte RA tanısı alabilir.

Tablo 1. 1987 ACR RA Klasifikasyon Kriterleri
Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu
En az üç eklemden artrit (pif, mkf, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, mtf)
En az bir el ekleminde artrit (el bileği, mkf, pif)
Simetrik artrit
Romatoid nodül
Romatoid faktör pozitifliği
Radyoloji olarak el/el bileğinde periartiküler lezyon erozyon veya osteopeni saptanması
*1987 ACR için ilk 4 koşul en az 6 haftadır mevcut olmalıdır. Tanı için en az dört koşulun bir arada bulunması gereklidir.

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR RA Klasifikasyon Kriterleri	
Tutulmuş eklem sayısı	Puan
1 orta -büyük eklem	1
2-10 orta-büyük eklem	2
1-3 küçük eklem (+/- büyük eklem)	3
4-10 küçük eklem (+/- büyük eklem)	4
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
Seroloji (en az bir test sonucu gerekli)	
RF (-), CCP (-)	0
Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) CCP	2
Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) CCP	3
Akut faz reaktanları (en az bir test sonucu gerekli)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP ve yüksek CRP	1
Semptomların süresi	
< 6 hafta	0
>6 hafta	1
*Hastaya RA tanısı koyabilmek için yukarıdaki kriterlerden toplam 6 ve üzeri puan alması gerekmektedir. <6 puan alan hastalar zamanla kriterleri karşılayabilir.	

2.1.9.Hastalık Takip Ölçekleri

RA, medikal tedavi ile güzel sonuçlar elde edilebilmesine rağmen kalıcı tedavisi olmayan progresif bir hastalıktır. Tedavi kararı ve tedavi başladıktan sonraki takiplerde hastalık aktivitesinin ölçülmesi önemlidir. Amaç hastalığı kontrol altında tutmak, kalıcı hasarın önüne geçebilmek, mümkünse hastalığı remisyona sokabilmektir. Bu nedenle takiplerde kullanılacak bazı ölçekler geliştirilmiştir.

Hastaların hastalık ve psikolojik durumları, yaşam kaliteleri Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), Beck Depresyon Ölçeği (BDI) ve Nottingham Sağlık Profili (NHP) ile değerlendirilebilir. Hastaların klinik durumları, laboratuvar değerleri ve radyolojik

değişikliklerini değerlendirirken Ritchie Artiküler İndeksi (RAİ), Modifiye Larsen Skoru (MLS), Görsel Analog Ölçeği (Visual analogue scale (VAS)) , ESH ve CRP faydalıdır.

Bu testlerin dışında hastalık aktivitesini değerlendirmede hastalık aktivite skoru (Disease Activity Score-28 (DAS-28)) kullanılmaktadır. DAS-28 skoru şiş ve hassas eklem sayısı, ESH ve VAS ın birlikte değerlendirilmesiyle hesaplanır. VAS hastaların ağrı ile ilgili yakınmalarında semptomlarının yoğunluğunu ve sıklığını değerlendirmede sıklıkla kullanılır (Miller and Ferris, 1993). Bazı klinik çalışmalarda ESR yerine CRP kullanılabilir.

2.1.10. Tedavi

Genel prensipler

RA tedavisinde amaç ağrı palyasyonunun sağlanması, inflamasyonun kontrol altında tutulması, eklemlerde erozyonun, deformitelerin önlenmesi, fonksiyon kaybının önüne geçilmesi ve sistemik tutulumun kontrolüdür. Bu nedenle hastalarda tanı konulur konulmaz erken dönemde agresif tedavi uygulanmalıdır. Yakın takip edilerek hastalığın seyrine göre gerekirse kombine tedavi verilmelidir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmadığı için küratif tedavisi yoktur. Daha çok ampirik olarak hastalığı kontrol altında tutan palyatif tedavi modaliteleri uygulanmaktadır. Tedavi hastanın durumuna göre bireyselleştirilmeli, kısa sürede remisyon amaçlanmalıdır.

Tedavi NSAİDs, glukokortikoidler, hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARDs), biyolojik ajanlar ve nonfarmakolojik tedavi modaliteleri olarak sınıflandırılabilir.

NSAİD: Aktif RA'sı olan hastalarda eğer gastrointestinal, renal ya da kardiyak kontrendike bir durum yok ise NSAİD'ler antienflamatuar dozda başlanmalıdır. NSAİD tolere edilebilen en uygun doza titre edilmelidir. Analjezik ve antienflamatuar etkiye 10-14 günde ulaşıldığı için en az 2 hafta tedaviye devam edilmelidir. Hastanın semptomlarında hızlı bir rahatlama sağlar ancak hastalığın progresyonunu kontrol altına almada, sedim, CRP gibi akut faz reaktanlarını baskılamada minimal etkilidir. Bu nedenle tek başına kullanımı uygun değildir.

Glukokortikoidler: RA'lı hastalarda inflamatuvar sinovite bağlı semptomları hızla azaltır. Oral glukokortikoidler, RA'da yaygın olarak kullanılır. Özellikle aktif eklem hastalığında kısa süreli (genellikle <1 ay) kullanıldığında, glukokortikoidler plasebo veya NSAİD'dan daha etkilidir.

Ayrıca glukokortikoid kullanımının RA'lı hastalarda kemik erozyonu gelişim ve ilerlemesini de geciktirebileceği gösterilmiştir (Kirwan et al., 1995). Uzun süre tek ajan olarak kullanılmamalıdır (Hoes et al., 2009). Hastalarda DMARD başlanıncaya kadar ya da DMARD'ların etkileri ortaya çıkana kadar köprü tedavisi olarak kullanılabilir. Ardından tedricen doz azaltılarak kesilmelidirler. Organ tutulumu olan hastalarda tutulumun şiddetine göre yüksek dozlarda steroid kullanmak gerekebilir. Sistemik tedaviden fayda görmeyen hastalarda intraartiküler glukokortikoidler geçici olarak semptomlarda rahatlama sağlayabilirler.

DMARD: RA'nın eklemlerde yol açtığı hasarı yavaşlatmak için kullanılan immunsupresif ilaçlardır. Hastalığı remisyona sokabilmeyi, remisyonun sürdürülebilmesini, alevlenmelerin sıklığında azalma ve hastalık kontrolünü sağlarlar. Geleneksel DMARD'lar metotreksat, leflunomid, hidroklorokin ve sulfasalazindir. RA'lı hastalarda tanı konulduktan sonra zaman kaybetmeden başlanmalıdırlar. Kombine olarak kullanıldıklarında etkileri artar. İlk tercih edilen ilaç genellikle metotreksattır.

1.Metotreksat: RA tedavisi için kullanılan en popüler ilaçtır. Monoterapi veya diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilir. İyi tolere edilir. Gastrointestinal toksisite en yaygın yan etkisidir. Nadiren kemik iliği, akciğer veya karaciğer toksisitesi görülebilir. Metotreksatın keşfi RA tedavisinde önemli bir gelişmedir. Tedavinin temel taşıdır. Folat antagonistidir. Haftada bir gün ve tercihen tek doz olarak kullanılır. Etki göstermesi 3-6 hafta sürer. Beraberinde folat kullanılması ilaç yan etkilerinde azalma sağlar. Gebeler, gebelik planı olanlar, karaciğer hastalığı ya da aşırı alkol tüketimi olanlar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda (özellikle GFR 30 ml/dk altında olanlar) kontrendikedir.

2.Sulfasalazin: Sulfasalazin, kalın bağırsakta sulfapiridin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA)'ya parçalanır. Sülfapiridin, RA'da etkilidir. Ancak etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Metotreksata göre etkisi düşüktür. Kombine tedavilerde kullanılmaktadır. Kemik erozyonlarının gelişimini yavaşlatır.

3.Hidroksiklorokin: RA'daki radyolojik bulguların önlenmesinde etkili olduğu gösterilememiştir. Tek başına etkisi düşük olup daha çok kombine tedavilerde kullanılmaktadır. Toksik etkisi en az olan DMARD'dır. Gebelikte kullanılabilir. En korkulan yan etkisi retinopatidir. Retinopati gelişimi için başlıca risk faktörleri: 5 yıldan uzun süredir tedavi alıyor

olmak, günlük 6.5 mg/kg'dan fazla ilaç kullanıyor olmak, yüksek kümülatif doz (> 1.000 gr), eşzamanlı böbrek veya karaciğer hastalığı olması ve 60 yaş üstü olmaktır. 5 yıldan uzun süredir tedavi alan hastalar yılda bir kez oftalmolojik muayeneden geçmelidirler.

4.Leflunomid: Ön ilaçtır. Metaboliti pirimidin sentezinde görevli olan dihidroorotat dehidrogenaz'ı inhibe eder. T hücre çoğalması engellenir. Tek başına ya da kombine tedavide kullanılabilir. Düşük-orta dozda metotreksatla kıyaslandığında radyolojik progresyonu, hastalığı baskılamada benzer etkide olduğu gösterilmiştir. Teratojenik etkisi olduğu için gebelik çağındaki kadınlarda dikkat edilmelidir. Kullanıldıktan sonra 2 yıl teratojenik etkisi devam edebilmektedir.

Diğer DMARD'lar: RA'da kullanılan diğer DMARD'ların çoğunun yan etkileri nedeniyle klinikte kullanımı azalmıştır. Bunlar azatioprin, D-penisilamin, altın tuzları, siklosporin, klorambusil, siklofosfamid, takrolimus, mikofenolat mofetil, sirolimusdur.

Biyolojik Ajanlar

a.TNF İnhibitörleri

RA'da, inflamatuvar cevabın başlamasında ve bunun sürdürülmesinde TNF- α rol oynar. Bu nedenle TNF'yi nötralize eden ilaçlar geliştirilmiştir. RA semptomlarını azaltma, radyolojik olarak da hastalık progresyonunu engellemede etkilidirler. Etkileri hızlı başlar ve yanıt dramatiktir. İlaçlar kesildiğinde semptomlar tekrarlar.

Yan etkileri arasında enfeksiyonlar (özellikle latent enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır), alerjik reaksiyonlar, demiyelinizan hastalık gelişimi, vaskülit, otoimmün hastalıklar, lenfoma ve malignite bulunmaktadır.

1.Etanercept: Soluble TNF reseptör füzyon proteindir. Dolaşımdaki veya hücredeki bağlı haldeki TNF- α molekülüne bağlanıp bunların TNF reseptörlerine bağlanmasını engeller.

2.İnfliksımab: TNF'ye karşı geliştirilmiş kimerik fare-insan monoklonal antikorudur.

3.Adalimumab: TNF'ye karşı geliştirilmiş insan rekombinant monoklonal antikorudur.

4.Golimumab: İnsan kökenli hem transmembranöz hem de soluble TNF- α 'yı inhibe eden yeni bir anti-TNF- α antikorudur.

5.Sertolizumab: İnsan kaynaklı monoklonal anti-TNF- α antikorunun Fab parçasının polietilen glikol ile bağlanması ile elde edilen rekombinan anti-TNF- α antikorudur.

b.Anakinra

İL-1, sinovyumda kondrositleri ve fibroblastları aktive eder. Bunun sonucunda kırıkta, kemik ve periartiküler dokularda hasara yol açar. Anakinra, IL-1 reseptörüne bağlanan rekombinant IL-1'in yarışmalı antagonistidir ve IL-1'in etkisini antagonize eder.

c.Tosilizumab

IL-6, RA patogeneğinde rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir. Tosilizumab, IL-6 reseptörünün soluble ve membran formlarının fonksiyonlarını inhibe eden humanize anti-human IL-6 reseptör monoklonal antikorudur.

d. Rituksimab

Kimerik anti-CD20 monoklonal antikorudur. CD-20 çoğunlukla olgun B lenfositler tarafından eksprese edilen hücre yüzey reseptörüdür. Rituksimab B hücre depleksiyonu yapar. Bunun sonucu olarak bilinmeyen bir mekanizma ile inflamatuvar yanıtta azalma yapar.

e. Abatasept

İmmünglobulin G1'in Fc kısmı ile sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4'ün (CTLA-4) ekstraselüler kısmının birleştirilmesiyle oluşan füzyon proteindir. CD28 ve CD80/CD86 reseptörleri arasındaki ko-stimulatuar etkileşimi bozarak T hücre aktivasyonunu engeller.

Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar: Bazı hastaların yaklaşık %40'ı etkili tedavi seçeneklerine rağmen mevcut tedavilere yanıt vermemektedir. Bu nedenle tedavide yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda RA tedavisinde immün yanıtı düzenleyen intraselüler yollara odaklanılmıştır. Janus kinaz (JAK) inhibitörlerinin geliştirilmesi ile RA tedavisine yeni bir tedavi yaklaşımı oluşmuştur. JAK, hücre yüzey reseptörlerine sitokinlerin bağlanmasıyla aktive olan intraselüler enzimlerdir. Aktive olduklarında immün ve inflamatuvar yanıtlarda rol alırlar.

a.Tofasitinib: RA için onay alan ilk JAK inhibitörüdür. Primer olarak JAK1 ve JAK3'ü inhibe ederek JAK'ın aktivasyonunu ve otofosforilasyonunu inhibe eder. Nükleusa gen

transkripsiyonu için sinyal gitmez. T ve B lenfosit aktivasyonu ve inflamatuvar cevapta rol oynayan sitokin yanıtı oluşmaz.

b.Baricitinib: JAK1 ve JAK2 alt tiplerini bloke ederek JAK inhibitörü olarak görev yapar. JAK3'e minimal etki gösterir.

2.2.Huzursuz Bacak Sendromu

2.2.1.Tanım ve Tarihçe

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) bacaklarda ve/veya ayaklarda (daha az sıklıkla kollarda ve/veya ellerde) dinlenme veya gevşeme durumlarında; çekme, gerilme, karıncalanma, ağrı, sıcaklık hissi veya rahatsız edici paretezilerle karakterize sensorimotor bir bozukluktur. Bu semptomlar nedeniyle hastalar karşı konulmaz bir dürtü ile hareket etme ihtiyacı duyarlar. Semptomlar gündüzlere göre akşam veya gece daha kötüleşir. Hareket etmekle semptomlarda rahatlama karakteristiktir. Şiddetli hastalığı olanlarda hareket etme ihtiyacı vücudun diğer kısımlarına da yayılabilir.

HBS ilk olarak 1685'te İngiliz bir doktor olan Sör Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır. Kollarında ve bacaklarındaki sıçrama ve kasılmalar nedeniyle uykuya dalmayan hastalarını net olarak tasvir etmiştir (Willis, 1977). HBS daha sonra 19. yüzyılda Wittmaack tarafından Almanya'da *anxietas tibiaram* olarak adlandırıldı (Wittmaack, 1861). 1945 yılına gelindiğinde, İsveçli nörolog Karl-Axel Ekbom sekiz hastadan oluşan bir grup üzerinde çalışırken, Willis'in daha önceki tanımından habersiz olarak huzursuz bacak sendromu terimini ortaya atmıştır. Daha sonra Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (UHBSÇG) tarafından 1995 yılında HBS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler 2003'de revize edilmiştir. 2014 yılında HBS kriterleri son halini almıştır. Genel popülasyonun önemli bir bölümünü etkileyen bir uyku bozukluğudur.

2.2.2.Epidemiyoloji

Kafkas ırklarını içeren çalışmalarda HBS'nin yetişkinlerde görülme sıklığı yüzde 5 ile 15'dir (Ohayon et al., 2012). Klinik olarak anlamlı HBS daha düşük orandadır (%2-3). Prevalansı etnik kökene, bölgeye ve cinsiyete göre değişmektedir (Picchietti et al., 2017).

Kuzey Avrupa ülkelerinde prevalansı daha yüksek olma eğilimindedir. Kuzey Avrupa ülkelerini Germenler-Anglosaksonlar ve ardından Akdeniz ülkeleri izlemektedir. Güney ve doğu bölgelerinde yaygınlık azalmaktadır. Hindistan'da yapılan çalışmalarda, HBS'nin prevalansı %2-3 civarında bulunmuştur. Asya'nın doğusuna gittikçe prevalansı daha da azalır. Afrika'da da nadir görülmektedir (<% 0,1) (Burtscher et al., 2014). 2003 yılında Türkiye Mersin'de 3,234 katılımcının olduğu bir çalışmada 103(3.19%) HBS'li hasta saptanmıştır (Sevim et al., 2003). HBS'si olanların yaklaşık % 80'inin semptomları tedavi gerektirmeyecek kadar hafiftir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre tedaviye ihtiyaç duyan HBS'li hasta oranının % 2,7 olduğu tahmin edilmektedir (Allen et al., 2005). Genellikle kadınlarda erkeklere göre daha fazla sıklıkta HBS görülür (Berger et al., 2004); bununla birlikte sadece nullipar kadınlarla erkekler kıyaslandığında bu fark kaybolur (Pantaleo et al., 2010). Her yaşta HBS görülebilir. Ailesel yatkınlığı ikiz çalışmalarında doğrulanmıştır, ancak genetiğin ne derece etkili olduğu belirsizliğini korumaktadır. HBS'den etkilenen insan sayısı yaşla birlikte 60-70 yaşlarında bir platoya ulaşana kadar giderek artar. Bazı çalışmalarda da 60 yaşına kadar arttığı daha sonra prevalansta sürekli bir azalma olduğu ortaya konmuştur (Allen et al., 2005).

2.2.3. Patofizyoloji

Son çalışmalarda HBS'nin patofizyolojisi hakkında yeni fikirler sunulmuş, hastalarda çeşitli merkezi ve periferik sinir sistemi anormallikleri tanımlanmıştır.

HBS ve Santral Sinir Sistemi (SSS) İlişkisi

HBS'li hastalarda en tutarlı şekilde ortaya konulan patoloji SSS'de demir depolarının azalmış olmasıdır. Bunun dışında dopaminerjik sistem, sirkadyen fizyoloji, talamik fonksiyonlar ve glutamat, gama-aminobütirik asit (GABA) gibi nörotransmitterler de hastalıkla ilişkilidir.

Demir: SSS'deki demir depolarının azalmış olması HBS ile ilişkilidir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) ferritin düzeyleri HBS'li olgularda kontrollere göre daha düşüktür (Earley et al., 2000). MR ile yapılan çalışmalar striatum, talamus ve kırmızı çekirdekte demir depolarının azaldığını göstermiştir (Allen et al., 2001). HBS hastalarında yapılan SSS ultrasonografisinde, substantia nigra da demir ekojenitesinin azalmış olduğu gösterilmiş (Schmidauer et al., 2005, Godau et al., 2008). Otopsi örnekleri SSS'de demir ve ferritin boyanmasının azaldığını, transferrinin boyanmasının artmış olduğunu göstermiştir. Ayrıca transferrin reseptörlerinde azalma vardı

(Connor et al., 2004). Normalde demir depolarındaki azalmaya cevap olarak transferrin reseptör sayısını artırması beklenirken aksine azalma olması, HBS'deki olayın basit demir mevcudiyetinden daha karmaşık bir süreç olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Dopaminerjik Sistem: HBS ile SSS'deki dopaminerjik sistem arasındaki ilişki karmaşıktır. Dopaminerjik tedavi alan hastalarda HBS semptomlarının azalması patogeneizde dopaminin yeri olabileceğini düşündürmektedir. Ancak HBS'li hastaların striatum ve substantia nigrasında dopaminin eksikliğini gösteren patolojik kanıt sayısı çok azdır (Walters et al., 2009, Connor et al., 2003, Earley et al., 2009). Substantia nigradaki dopaminerjik yollar ve demir metabolizması arasında belirgin ilişki vardır. Demir seviyelerindeki düşüklüğün hücre dışı dopamini artırıp, beyindeki D2 dopaminerjik reseptörleri azaltabildiği gösterilmiştir (Earley et al., 2011). Aynı şekilde HBS'de dopaminin döngüsünün artmış olabileceğine dair çalışmalar vardır (Earley et al., 2013). Bu çalışmalara ait veriler, HBS'nin bir hiperdopaminerjik fonksiyon hastalığı olduğu fikrini akla getirmektedir. Ancak bu model, HBS'de dopaminerjik tedaviye olan hızlı ve dramatik yanıtı tam olarak açıklayamamaktadır. Hiperdopaminerjik durumun dopaminerjik reseptörlerde down regülasyona yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca dopaminin sirkadyen ritmi nedeniyle akşam ve gece boyunca rölatif olarak fonksiyonu azalmaktadır. Bu rölatif azalma ve dopamin reseptörlerindeki down regülasyon nedeniyle HBS hastalarının dopaminomimetik ilaçlardan fayda gördüğü ileri sürülmüştür (Khan et al., 2017).

Diğer Nörotransmitterler: HBS etyopatogenezinde glutamat, glutamin, endojen opioidler, GABA gibi çeşitli nörotransmitterler rol oynar.

Talamik Bozukluklar: HBS nin talamik bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. HBS hastalarında yapılan küçük bir postmortem çalışmada talamustaki beta-endorfin ve metenkefalin pozitif hücre sayısının kontrollere göre azalmış olduğu gösterilmiştir (Walters et al., 2009).

Periferik Patofizyoloji

HBS patogenezinde periferik afferent sinir sistemi rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda HBS'li hastalarda pinprick ağrı ölçümleri bacaklarda belirgin olarak yüksek saptanırken, hafif dokunuşa yanıt olarak gelişen ağrı düzeyleri normal saptanmıştır (Stiasny-Kolster et al., 2004, Stiasny-Kolster et al., 2013). Bu tip hiperaljezinin muhtemelen yüksek

eşikli mekanik nosiseptör A-delta myelinli liflerinin santral sensitizasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ayrıca HBS'li hastalarda bacaklarda kanın sirkülasyonunda bozulma, endotelial fonksiyonlarda değişiklikler ve periferik hipoksi gösterilmiştir (Koh et al., 2015, Oskarsson et al., 2014).

2.2.4.Klinik Özellikler

HBS tanısı esas olarak hasta anamnezine dayanmaktadır. Özellikle dinlenirken, otururken veya uyurken başlayan rahatsız edici hisleri hafifletmek için karşı konulmaz bir şekilde vücudu hareket ettirme isteği ile kendisini gösterir. Bu rahatsız edici hisler hastalar tarafından sıklıkla ekstremitelerin derinlerinden gelen karıncalanma, huzursuzluk hissi, yanma, iğnelenme, batma, kramp, çekme, elektriklenme, gerilme, kaşıntı, acı ve rahatsızlık olarak tanımlanır. Huzursuzluk hissi istirahatle başlar. İlk önce belirgin değilken, dinlenme süresi uzadıkça belirginleşmeye başlar. Şikâyetlerin başlaması veya azalması için özel bir postür yoktur. Sadece fiziksel olarak değil aynı zamanda SSS inaktivitesi de şikâyetlerin başlamasına neden olabilir. Diz, ayak bilekleri ve hatta tüm alt ekstremitelerde tek veya çift taraflı olarak ortaya çıkar. Hatta bazen fantom ekstremiteleri bile HBS etkileyebilir. Hastalık süresi uzadıkça, semptomlar, bacakların yanı sıra kollar veya vücudun diğer kısımlarını da etkileyebilir. Progresif hastalığı olanlarda kolların tutulması nadir görülen bir durum değildir. Hareket etmekle hastaların semptomları geçici ve kısmi olarak rahatlar.

HBS, hastanın uykusunu genellikle etkiler. HBS'nin neden olduğu en yaygın problem, uykuya başlamakta güçluktur. Akşamları semptomların kötüleştiği ve sabahları uyandıktan sonra kısa bir remisyon döneminin olduğu belirgin bir sirkadiyen paterni vardır. Hastaların % 90'ından fazlasında, uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede güçlüğü yol açar. Uyku bozukluklarından kaynaklanan uyku yoksunluğu, HBS hastalarında ciddi derecede fazla olabilir. Sonuç olarak, kronik gündüz yorgunluğu, artmış gündüz uykusu, yaşam kalitesinde azalma, huzursuzluk, tükenmişlik, konsantrasyon güçlüğü, unutkanlık, depresyon ve sirkadiyen ritimde değişiklik meydana gelir (Montplaisir et al., 1997).

Ağustos 2019'da yapılan bir veri tabanı çalışmasında, yaşları 20 ila 65 olan yaklaşık 170.000 kişinin altı yıllık takibinde, HBS tanısı olan kişilerin iki ila üç kat daha yüksek intihar ve kendine zarar verme riski olduğu gösterilmiştir. Bu birlikteliğin mekanizması tam olarak

bilinmemekle birlikte, HBS'li hastalardaki yüksek depresyon prevalansı ile tam olarak açıklanamamıştır. HBS tedavisinin intihar riskini azaltıp azaltmayacağıın görmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Zhuang et al., 2019).

Hafif ve orta derecede HBS zamanla gerileme eğilimindedir. Ancak daha şiddetli formlarda HBS semptomları kalıcıdır. Yapılan kohort çalışmalarında, spontan remisyon %30 ila 60 civarındadır. Semptomların şiddeti yanı sıra, kronikleşme riskini arttıran diğer faktörler arasında pozitif aile öyküsü ve ileri yaş sayılabilir (Lee et al., 2016a).

Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu (UPHB): Hastaların uyku esnasında farkında olmadan bacaklarında, ayaklarında, bazen kollarında periyodik olarak stereotipik hareket atakları olmasıdır. Uyanırken nadir görülür. Uyku bozukluğuna sebep olur. Her iki bacakta aynı anda ortaya çıkabilir, tutulum bacaklar arasında değişebilir veya tek taraflı olarak ortaya çıkabilir. Bu hareket bozukluğundan dolayı gece boyu uyku defalarca bölünür ve uyku kalitesi düşer. Yaş ilerledikçe UPHB şiddetlenir. Polisomnografi yapılan HBS hastalarının %80'inden fazlasında görülür. HBS'li hastalarda UPHB sıklığı artmıştır. Ancak UPHB'li hastalarda HBS sıklığı azdır. Yani HBS'ye özgü değildir ve temel tanı kriterleri arasında yer almaz (Hornyak et al., 2006).

2.2.5. HBS Tanı Kriterleri

UHBSÇG tarafından ilk olarak 1995 yılında HBS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler, 2003'de revize edilmiştir. 2014 yılında HBS kriterleri son halini almıştır. Son revizyonda, HBS'yi taklit eden durumları dışlayabilmek için beşinci bir kriter eklenmiştir (Walters et al., 1995). Bu konsensüs grubu ayrıca HBS'nin klinik seyri ve klinik önemi için belirteçler getirmiştir (Tablo 3)(Allen et al., 2014). Temel tanı kriterlerinin tamamının sağlanması ile HBS tanısı konulur. Kriterleri tam olarak karşılamayan hastalarda destek kriterlerinden yararlanır.

Tablo 3. IRLSSG HBS Temel tanı kriterleri
<ol style="list-style-type: none"> 1. Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan hisler sebebiyle veya bu hislerle birlikte bacakları hareket ettirme ihtiyacı 2. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler istirahatte başlar veya kötüleşir 3. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler yürüme veya germe gibi hareketlerle parsiyel veya total olarak rahatlar 4. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici hisler gündüze göre, akşam veya gece kötüleşir veya sadece akşam veya gece ortaya çıkar 5. Yukarıda sayılan özellikler sadece primer semptomlarla veya diğer medikal veya davranışsal durumlarla (örneğin; myalji, venöz staz, bacak ödemi, bacak krampları, habitual ayak sallama) ilişkili olarak değerlendirilemezler
Destekleyici klinik özellikler
<ol style="list-style-type: none"> 1. Aile öyküsü 2. Dopaminerjik tedaviye yanıt 3. Periyodik ekstremitte hareketleri (uyanık veya uyku sırasında) 4. Beklenen gündüz uyku halinin olmaması
Klinik seyir ile ilişkili belirteçler
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kronik/persistan HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması 2. Aralıklı HBS: Tedavi verilmediği takdirde yılda semptomların ortalama en az haftada 2 kez ortaya çıkması ve yaşam boyu en az beş epizodu olması
Klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler
HBS semptomları uyku, enerji/zindelik, günlük aktiviteler, davranış, bilişsel durum ve duygu durum üzerine etkileri ile sosyal, eğitim, iş ve diğer önemli fonksiyonel alanlarda ciddi sıkıntı ve yetersizliğe sebep olur.
*Bilgilişoy Filiz, M. & Çakır, T. (2015). Güncel tanı kriterleri ile huzursuz bacak sendromu

2.2.6. HBS Şiddetinin Değerlendirilmesi

HBS tanısı alan hastalarda hastalık şiddetini belirlemek tedavi ve hastalık seyrinin takibi açısından gereklidir. Bunun için UHBSÇG tarafından geliştirilen ve hastalığın tipik belirtilerine göre hazırlanan sorulardan oluşmaktadır. Her bir soru 0-4 puanla derecelendirilmiştir. Toplam puana göre; hafif(0-10), orta(11-20), şiddetli(21-30), çok şiddetli(31-40) olarak raporlanır.(Tablo 4)

Tablo 4 .IRLSSG HBS Şiddet Skalası

1. Bacak veya kollarımızdaki HBS şikayetleri hangi oranda oluyor?		6.Genel olarak HBS şikayetleriniz hangi şiddette oluyor?	
4	Çok şiddetli	4	Çok şiddetli
3	Şiddetli	3	Şiddetli
2	Orta derecede	2	Orta derecede
1	Hafif	1	Hafif
0	Hiç olmuyor	0	Hiç olmuyor
2. HBS nedeni ile hangi oranda hareket etme ihtiyacı duyuyorsunuz?		7. HBS şikayetleriniz hangi sıklıkta oluyor?	
4	Çok şiddetli	4	Çok şiddetli
3	Şiddetli	3	Şiddetli
2	Orta derecede	2	Orta derecede
1	Hafif	1	Hafif
0	Hiç olmuyor	0	Hiç olmuyor
3. Hareket ettirmek HBS şikayetlerinizi ne oranda azaltıyor?		8. HBS şikayetlerinizin günlük ortalama ne şiddette oluyor?	
4	Çok şiddetli	4	Çok şiddetli
3	Şiddetli	3	Şiddetli
2	Orta derecede	2	Orta derecede
1	Hafif	1	Hafif
0	Hiç olmuyor	0	Hiç olmuyor
4. HBS nedeni ile hangi şiddette uyku bozukluğu oluyor?		9.HBS günlük aktivitelerinizi hangi şiddette etkiliyor?	
4	Çok şiddetli	4	Çok şiddetli
3	Şiddetli	3	Şiddetli
2	Orta derecede	2	Orta derecede
1	Hafif	1	Hafif
0	Hiç olmuyor	0	Hiç olmuyor
5. HBS nedeniyle gün içinde hangi şiddette yorgunluk veya uyku hali oluyor?		10. HBS semptomları ruhsal durumunuzu hangi şiddette etkiliyor?	
4	Çok şiddetli	4	Çok şiddetli
3	Şiddetli	3	Şiddetli
2	Orta derecede	2	Orta derecede
1	Hafif	1	Hafif
0	Hiç olmuyor	0	Hiç olmuyor
1-10 arası hafif, 11-20 arası orta, 21-30 arası şiddetli, 31-40 arası çok şiddetli			

Klinik Formlar

HBS, primer (idiopatik) ve sekonder HBS olarak ikiye ayrılır:

Primer HBS: Etiyolojisi belli değildir, tüm olguların %70-80'ini oluşturmaktadır. %40-60 'ında aile hikayesi vardır (Ondo and Jankovic, 1996). Bu oran primer HBS gelişmesinde genetik

faktörlerin önemli rolünü göstermektedir. Çoğu pedigrinde otozomal dominant patern gösterir. Ancak şu ana kadar saptanabilmiş sorumlu bir gen bölgesi yoktur (Zimprich, 2012).Altta yatan bir neden saptanamadığı durumlarda, hastanın aile öyküsü olmadan da primer HBS tanısı alabilir.

Sekonder HBS: Altta yatan klinik olarak teşhis edilebilir bir neden vardır. Gebelik, demir eksikliği anemisi, folat, B12 vitamini eksikliği, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, hipertiroidizm, Parkinson, periferik nöropati, multipl skleroz, Guillain–Barre sendromu, migren, Sjögren sendromu, RA, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, dopamin antagonistleri ve antidepresanlar sayılabilir.

2.2.7.Ayırıcı tanı

İstemli Hareketler: Ayak vurma, bacak sallama ve bacağın izole stereotipik hareketleri gibi çeşitli yarı istemli hareketler HBS ile karıştırılabilir. Sirkadiyen özellik göstermezler. Kişiyi rahatsız etmez, herhangi bir "dürtü" ile ilişkili değildir ve kolayca bastırılabilir. Genellikle patolojik kabul edilmezler.

Akatizi: Öznel bir huzursuzluk hissi ve baskılanamayan yoğun bir hareket isteği ile karakterizedir. Huzursuzluk hissi genellikle generalizedir. Ancak bazen bacaklarda baskın olabilir. Bu nedenle bazen HBS ile karıştırılabilir. Bununla birlikte, HBS'den farklı olarak, akatizili hastalarda pareteziler veya diğer hoş olmayan duyuşal olaylar yoktur. Hareketle rahatlama ve sirkadiyen ritmi pek görülmez. Genellikle nöroleptik ilaç kullanımına bağılı olarak gelişir.

Pozisyonel Rahatsızlık: Genellikle uzun süre aynı pozisyonda oturma veya uzanma ile ortaya çıkar. Pozisyonadaki basit bir değışiklikle rahatlama sağılanabilir. HBS'nin diğer karakteristik özellikleri yoktur.

Noktürnal Kramplar: Genellikle ani başlayan, kısa süreli, ayak veya gastrokinemius-soleus gibi baldır kaslarını tutan, germekle rahatlayan düzensiz gece kramplarıdır.

Bacak Ağrısı: Vasküler kladikasyon, radikülopati ve periferik nöropatiye sekonder gelişen ağrı veya huzursuzluk hissi HBS ile karıştırılabilir. Hareketle rahatlama ve hareket etme dürtüsü yoktur. HBS nadiren ağrılıdır.

Ağrılı Bacak ve Hareketli Parmak Sendromu: Sinir kök lezyonları, Wilson hastalığı, travma, nöropati, tarsal tünel sendromu, herpes zoster myeliti, nöroleptik ve kemoterapötik ajanlara bağlı olarak ortaya çıkabilen, istemli olarak kolayca tekrar edilemeyen ve kısmen bastırılabilen kalıcı, yarı ritmik ayak hareketleriyle ilişkili nöropatik bacak ağrısı ile başvururlar (Dressler et al., 1994).

2.2.8.Tedavi

HBS tedavisinde öncelikli olarak sekonder nedenlerin araştırılıp altta yatan nedenin düzeltilmesi amaçlanmalıdır. Genellikle farmakolojik tedaviye yanıt iyidir. Tedavi edilebilir bir durumdur. Tedavi seçiminde, hasta yaşı, hastalığın şiddeti, komorbiditeler, ilaç yan etkileri ve hasta tercihleri gibi bir dizi faktöre dikkat edilmelidir. Tedavide amaç, hastalık semptomlarını azaltmak veya ortadan kaldırmaktır. Ayrıca hastanın uyku ve yaşam kalitesini artırmak da bir hedeftir.

Non-farmakolojik tedavi

Semptomları şiddetli olmayan hastalarda ilaç dışı tedavi yöntemleri denenebilir. Hastanın şikayetleri artıran faktörlerin ortadan kaldırılması, kullandığı ilaçların değerlendirilip muhtemel sorumlu olan ilaçlardan (antidepressanlar, nöroleptik ajanlar, metoklopramid gibi selektif dopamin bloke edici antiemetikler, sedatif antihistaminikler) kesilebilenlerin kesilmesi, düzenli egzersiz, kafein alımının azaltılması, yürüyüş, bisiklet binme, pnömatik kompresyon cihazı da dahil olmak üzere bacaklara masaj yapılması, uzun süren yolculuklarda ya da dinlenirken zihni meşgul edici aktivitelerde bulunulması, uyku hijyeni açısından kişinin uyku düzeninin gözden geçirilmesi önerilir (Aukerman et al., 2006, Lettieri and Eliasson, 2009, Silva et al., 2017, Hoque and Chesson Jr, 2010).

Farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik tedaviyle ve demir eksikliği düzeltildiği halde şikayetleri gerilemeyen hastalarda, birinci basamak tedavi olarak dopamin agonisti veya alfa-2-delta kalsiyum kanal ligantları önerilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda bu ajanların plaseboya kıyasla daha etkili oldukları gösterilmiştir (Scholz et al., 2011a, Aurora et al., 2012, Wilt et al., 2013). İlaç seçiminde hastanın semptomlarının şiddeti, yaşı ve komorbid hastalıkları, ilaçların yan etki profilleri ve hastanın tercihleri de göz önüne alınarak karar verilmelidir (Silber et al., 2013). Dopaminerjik ajanların uzun süreli kullanımıyla hastaların semptomlarının

şiddetinin arttığını (ogmentasyon) gösteren yayınlar bulunmaktadır. Bu etki tedavinin herhangi bir döneminde görülebilir. Ancak ilk 6 ayda sıktır. Sadece dopaminerjik ilaçlarla gözlenmiş olup diğer HBS tedavisinde kullanılan ajanlarda rastlanmamıştır. Ogmentasyon riskinden dolayı dopaminerjik ajanlar seçilirken mümkün olan efektif en düşük dozlarda tedavi verilmesi, tedavinin akşam saatlerine alınması önerilir (Garcia-Borreguero et al., 2016).

Demir Replasmanı: Serum ferritin konsantrasyonunun 45 ila 50 mcg/L'den (ng/ml) daha düşük olması HBS şiddetinde artışla ilişkilendirilmiştir. Ferritin seviyesi ≤ 75 mcg/L ise oral demir replasmanı önerilmektedir (Allen et al., 2018).

Demir replasmanı hastanın durumuna göre oral ya da intravenöz olarak yapılabilir. İntravenöz uygulamada uygulama tekrarının az olması ve demir depolarının hızlı dolması avantajdır. Ancak bazı formlarında anafilaksi riski vardır. HBS'li hastalarda intravenöz ve oral demir tedavisinde birinin diğerine göre belirgin üstünlüğünü gösteren doğrudan bir çalışma yoktur. Demir replasman tedavisine yanıt vermeyen hastalar kronik HBS hastaları gibi tedavi edilmelidir.

1-Dirençli HBS

a. Dopamin Agonistleri: Direkt olarak dopamin reseptörlerini uyarırlar ve levodopaya göre hem etki süresi hem de yan etkilerinin az olması nedeniyle üstündürler. Ergot olmayan dopamin agonistleri pramipeksol ve ropinirol, HBS tedavisinde diğer dopamin agonistleri ve levodopaya göre daha etkilidirler. HBS tedavisinde rotigotin ile birlikte onay almışlardır.

Pramipeksol ve ropinirolun yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir. Bulantı, baş dönmesi ve yorgunluk yapabilir. Genellikle 10-14 gün içerisinde geriler. Nadiren uykusuzluk, burun tıkanıklığı, kabızlık ve bacaklarda ödem yapabilir. İlacın kesilmesiyle yan etkiler kaybolur. Yüksek dozlarda gün içi uykululuk hali ve uyku atakları yapabilir.

Rotigotin transdermal uygulanır ve en sık yan etkileri uygulama bölgesindeki cilt reaksiyonlarıdır. Diğer yan etkileri oral dopamin agonistleriyle benzerdir.

b. Alfa-2-Delta Kalsiyum Kanal Ligantları: Tedaviye dirençli HBS'li hastalarda gabapentin enacarbil, pregabalın ve gabapentin dopaminerjik ajanlara alternatif olarak kullanılabilirler (Kushida et al., 2009, Silber et al., 2013).

Alfa-2-delta kalsiyum kanalı ligantları, diğer HBS semptomlarıyla uyumsuz ciddi uyku bozukluğu, insomnia, ağrı, dürtü kontrol bozukluğu öyküsü ya da komorbid generalize anksiyete bozukluğu olan hastalarda, eğer semptomlar diğer sınıf ilaçlarla düşük dozda kontrol altına alınamıyorsa başlanmalıdır.

c.Gabapentin Enacarbil: Yapılan Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda, gabapentin enakarbin HBS semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Aurora et al., 2012, Lee et al., 2016b). Başka bir çalışmada, hastalarda polisomnografik parametrelerde düzelme ve periyodik ekstremite hareketlerinin sayısını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. En yaygın yan etkileri uyku hali ve baş dönmesidir.

d.Pregabalin: HBS semptomlarını düzeltmede plaseboya göre daha etkili bulunmuştur (Garcia-Borreguero et al., 2010). Gabapentin enacarbille benzer şekilde, HBS ve insomnia hastalarında uykuyu sürdürme ve toplam uyku süresinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (Garcia-Borreguero et al., 2014). En yaygın yan etkileri arasında halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, uykululuk hali, baş ağrısı, periferik ödem ve kilo artışı yer alır (Garcia-Borreguero et al., 2010).

e.Gabapentin: HBS'de etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak buna dair veriler yoktur. Tedaviye başlandığında ilacın akşamları düşük dozda başlanması ve özellikle yaşlı hastalarda uyku hali ve yürüyüş bozukluğuna neden olabileceğinden yavaş titre edilmesi önerilmektedir (Silber et al., 2013).

2-Aralıklı HBS

Hafif veya aralıklı semptomları olan hastalarda, semptomların giderilmesi için ilaç dışı tedaviler yeterli olabilir. Diğer hastalarda, HBS semptomları günlük tedavi gerektirecek kadar sık değildir ancak semptomlar başladığında tedaviye ihtiyaç duyarlar. Bu tarz hastalarda levodopa, dopamin agonistleri, benzodiazepinler veya düşük potensli opioidler kullanılabilir.

a.Levodopa: HBS'de resmi olarak incelenen ilk ilaçtır. Kullanımına bağlı olarak gelişen pigmentasyondan dolayı diğer dopaminerjik ajanlara göre kullanımı azalmıştır. Günlük olarak tedaviye ihtiyaç duymayan aralıklı HBS hastalarında tedavide kullanılabilir (Aurora et al., 2012, Garcia-Borreguero et al., 2016). Plasebo ile kıyaslandığında HBS şiddeti, uykuda periyodik hareket bozukluğu (UPHB), uyku kalitesi ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (Scholz et al., 2011b).

Kısa süreli levodopa tedavisi genellikle iyi tolere edilir. Mide bulantısı, baş dönmesi ve uyku hali gibi yaygın yan etkiler yapabilir. Genellikle hafif seyrederek ve zamanla düzelir. Diğer bir yan etki ise sabahın erken saatleri ya da gecenin ikinci yarısında semptomlarda rebound gelişebilir.

b.Benzodiazepinler: Özellikle genç, hafif HBS vakalarında tercih edilebilir (Schenck and Mahowald, 1996). Benzodiazepinler içerisinde HBS tedavisi üzerine en iyi çalışılan klonazepamdır. Klonazepam uzun etki süresi nedeniyle fazla yan etkiye neden olabilir. Tolerans gelişmesi nedeniyle de uzun süre tedavide kullanılamazlar. Bu yüzden potansiyel yan etki ve tolerans gelişimi nedeniyle aralıklı tedavide kullanılmaktadır.

3-Refrakter HBS

Tolere edilebilir dozlarda dopamin agonisti ya da alfa-2-delta ligantları ile monoterapiye yanıt vermeyen ya da ilaç yan etkisi nedeniyle tedaviye devam edilemeyen HBS'dir. Bu hastalarda kombine tedaviler ya da düşük doz opioidler kullanılabilir.

a.Opioid: Özellikle dirençli ve refrakter HBS'lilerde etkili olabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak spinal opioid ve dopamin reseptörleri arasında bir etkileşim olabileceği düşünülmektedir (Trenkwalder et al., 2017). Tramadol ve kodein gibi düşük potensli opioidler denenebilir. Refrakter semptomları olan hastalarda ise oksikodon veya metadon gibi yüksek potensli ajanlar gerekebilir (Silber et al., 2018).

Kabızlık, bulantı, kaşıntı, yorgunluk, terleme, depresyon ve uyku apnesinde alevlenme yapabilir. İlaç etkisine tolerans gelişmesi, bağımlılık gibi etkilerinden dolayı uzun süre tedavilerde kullanılamaz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniğinde takip edilen 18 yaş üzeri RA tanılı 72 hasta alındı. Kontrol grubu olarak hasta grubuyla benzer sosyodemografik özelliklerde, bilinen sistemik inflamatuvar hastalığı olmayan 72 kişi alındı.

Hasta ve kontrol grubu, HBS tanı kriterlerine (Tablo 3) göre değerlendirildi. HBS tanısı alan hastalarda IRLSSG HBS Şiddet Skalasına (Tablo 4) göre değerlendirilerek hastalık şiddetleri saptandı. Ayrıca hem HBS hem RA hastalarında hastalık ilişkili olarak uyku

kalitesinde, duyu durumunda ve yaşam kalitesinde bozulma olabilmektedir. Bu yüzden tüm katılımcılara yüz yüze görüşme metodu ile Epworth Uykululuk Ölçeği (Ek 1), PUKİ (Ek 2), İnsomnia şiddet ölçeği (Ek 3), Kısa Form-36 (SF-36), (Ek 4)Yorgunluk şiddet ölçeği (Ek 5), Beck Anksiyete Ölçeği (Ek 6), Beck Depresyon Ölçeği (Ek 7) ile değerlendirme yapıldı. Hastaların demografik verileri, boy-kilo, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar-kullanım süreleri, hekim-hasta vizüel analog skala (VAS) değerleri kayıt edildi. Hastaların otoantikör, anemi parametreleri, diğer laboratuvar parametreleri, DAS-28 skorları ve diğer veriler hasta dosyalarından elde edildi.

Hasta ve kontrol grubundan gönüllü hasta onam formu (Ek 9-10) alındı. Bilinen karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı, diabetes mellitus, sistemik diğer bağ dokusu hastalığı, tümör, diğer kronik nörolojik hastalık, gebelik, alkol bağımlılığı bulunan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Çalışma öncesi NEÜ, Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 5 Nisan 2019 tarih ve 2019/1823 karar numaralı onay alınmıştır.

3.1 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistikler SPSS 20 programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve n (yüzde) olarak verildi. Grupların homojen olup olmadığı Kolmogorov Smirnov Testi ile değerlendirildi. Homojen dağılım gösteren veriler Student T Test ile homojen olmayan veriler Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ise Ki-kare testi ile incelendi. Korelasyon analizi için Pearson Korelasyon Testi ve Spearman Rank testi kullanıldı. Lineer regresyon analizi ile HBS şiddet skorunu etkileyen bağımsız değişkenler incelendi. P değeri 0.05 altı anlamlı olarak kabul edildi.

3.2 Bulgular

Bizim çalışmamızda RA hastalarımızın yaş (51.9±11.4yıl), cinsiyet (K: E, 59/13) ve VKİ (29.0±5.5kg/m²) kontrol grubunun yaş (49.5±11.2yıl, p=0.215), cinsiyet (K: E, 57/15, p=0.417) ve VKİ (29.0±4.9 kg/m², p=0.941) değerleri ile benzerdi. Hastaların %55.6'sında anti-CCP ve %51.4'ünde RF pozitif. Hastaların 15 tanesi biyolojik ajan kullanırken geri kalan hastalar DMARD tedavisi alıyordu. Hastaların tanı yaşı 47.6±12.1 yıl idi. Hastalık süreleri ortalama 3 (1-18) yıldır. Hastaların 8 tanesi sigara kullanıyordu. Buna karşılık kontrol grubunda 16 kişi sigara kullanıyordu. Hasta grubunda alkol kullanan kişi yoktu. Kontrol grubunda ise 2 kişi kullanıyordu. Hastaların tüm sosyodemografik özellikleri Tablo-5'de verildi.

Tablo 5. Sosyodemografik Veriler

<i>Parametreler</i>	<i>Kontrol (n=72)</i>	<i>RA (n=72)</i>	<i>P value</i>
<i>Yaş (mean±SD)</i>	49.5±11.2	51.9±11.4	0.215
<i>Cinsiyet (K/E) (n)</i>	57/15	59/13	0.417
<i>VKİ</i>	29.0±4.9	29.0±5.5	0.941
<i>DAS-28</i>		2.8±1.0	
<i>Anti CCP + (n,%)</i>	0	40 (55.6)	
<i>RF + (n,%)</i>	0	37 (51.4)	
<i>Tanı yaşı</i>		47.6±12.1	
<i>Semptom yaşı</i>		46.6±12.1	
<i>Hastalık süresi (yıl)</i>		3 (1-18)	
<i>Sigara (n)</i>	16	8	0.016
<i>Alkol</i>	2	0	0.248
<i>HT</i>	16	23	0.130
<i>Osteoporoz</i>	1	2	0.500
<i>Hidroksiklorokin (n)</i>		39	
<i>Steroid</i>		31	
<i>Metotreksat</i>		37	
<i>NSAİD</i>	3	12	0.012
<i>Leflunomid</i>		25	
<i>Sulfasalazin</i>		27	
<i>İnfliximab</i>		1	
<i>Etanercept</i>		0	
<i>Golimumab</i>		4	
<i>Sertolizumab</i>		2	
<i>Tosilizumab</i>		7	
<i>Ritüksimab</i>		1	

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi, Das-28: Disease Activity Score 28, Anti-CCP: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide, RF: Romatoid Faktör, HT: Hipertansiyon, NSAİD: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar

Hastaların hemoglobin düzeyi (12.7±1.7 g/dl) kontrol grubundan (13.5±1.7 g/dl, p=0.011) anlamlı düşüktü. Hastaların lenfosit düzeyi (2.1±0.8) kontrol grubundan (2.3±0.7, p=0.042) düşüktü. Hastaların ferritin (53.3 [4.0-655.0]) ve DBK (266.4±73.5) değerleri kontrol grubunun ferritin (45.7 [2.0-432.0]) ve DBK (261.2±71.3) değerleri ile benzerdi. Hasta grubunun demir düzeyi (68.9±36.1) kontrol grubundan (78.6±34.3) düşüktü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak fark vardı (p=0.099). RA grubunun eritrosit dağılım genişliği (Rdw) düzeyi (14.6±2.1) kontrol grubundan (13.6±1.6) anlamlı yüksekti. RA grubunun Vit-d düzeyi (18.0±8.8), kontrol grubunun (14.3±8.2, p=0.009) değerinden yüksekti. RA hastalarının ESR'si 16.5 (2.0-72.0) kontrol grubunun ESR değerinden 11.0 (2.0-48.0) yüksekti. Aynı şekilde RA hastalarının CRP düzeyi (4.1 (0.5-96.0)) kontrol grubunun CRP düzeyinden (3.1 (0.5-37.0)) yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.021). Ra hastalarının

albümin değeri (42.6±3.5) ise kontrol grubundan (44.5±3.2) düşüktü. RA grubunun NLR (Nötrofil Lenfosit Oranı) (2.5±2.0), PLR (Platelet Lenfosit Oranı) (155.5±73.1), CRP/alb değerleri (0.95 (0.3-25.4)) kontrol grubunun NLR (2.1±1.2), PLR (128.6±57.1), CRP/alb değerlerine (0.6 (0.3-10.4)) göre yüksekti. Hastaların tüm laboratuvar sonuçları Tablo-6'da görülmektedir.

Tablo 6. Laboratuvar Sonuçları

Parametreler	Kontrol (n=72)	RA (n=72)	P value
<i>Wbc</i>	7.8±2.1	7.7±3.6	0.852
<i>Nötrofil</i>	4.6±1.7	4.8±3.0	0.757
<i>Lenfosit</i>	2.3±0.7	2.1±0.8	0.042
<i>Hemoglobin</i>	13.5±1.7	12.7±1.7	0.011
<i>Rdw</i>	13.6±1.6	14.6±2.1	0.001
<i>Platelet</i>	280.9±75.5	294.1±78.9	0.272
<i>Glukoz</i>	99.6±16.6	97.4±13.9	0.380
<i>Kreatinin</i>	0.74±0.1	0.70±0.1	0.152
<i>Na</i>	140.0±1.7	140.4±2.3	0.318
<i>K</i>	4.4±0.4	4.4±0.5	0.709
<i>Ca</i>	9.4±0.4	9.3±0.4	0.135
<i>Total kolesterol</i>	185.6±41.0	183.4±40.2	0.742
<i>Trigliserit</i>	144.6±72.0	144.6±84.9	0.999
<i>HDL</i>	48.4±12.3	52.1±16.1	0.122
<i>LDL</i>	106.2±36.4	101.5±32.2	0.413
<i>LDH</i>	177.2±36.0	210.3±48.0	<0.001
<i>Total Protein</i>	72.6±4.4	70.8±5.4	0.027
<i>Albumin</i>	44.5±3.2	42.6±3.5	0.001
<i>ALP</i>	78.3±28.8	80.0±25.1	0.719
<i>AST</i>	16.4±6.1	17.3±7.6	0.447
<i>ALT</i>	18.7±8.8	18.8±9.4	0.934
<i>Demir</i>	78.6±34.3	68.9±36.1	0.099
<i>Demir Bağlama Kapasitesi</i>	261.2±71.3	266.4±73.5	0.663
<i>Ferritin</i>	45.7 (2.0-432.0)	53.3 (4.0-655.0)	0.876
<i>Transferrin Saturasyonu</i>	34.0±20.3	29.8±22.4	0.249
<i>Vitamin B12</i>	341.3±169.5	378.4±207.5	0.242
<i>Folat</i>	8.4±3.6	9.0±4.3	0.395
<i>25-OH Vit-D3</i>	14.3±8.2	18.0±8.8	0.009
<i>TSH</i>	2.0±1.2	1.9±1.0	0.538
<i>Sedim</i>	11.0 (2.0-48.0)	16.5 (2.0-72.0)	0.007
<i>CRP</i>	3.1 (0.5-37.0)	4.1 (0.5-96.0)	0.021
<i>NLR</i>	2.1±1.2	2.5±2.0	0.174
<i>PLR</i>	128.6±57.1	155.5±73.1	0.017
<i>CRP/albumin</i>	0.6 (0.3-10.4)	0.95 (0.3-25.4)	0.011

* *Rdw*: Eritrosit Dağılım Genişliği, *HDL*: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, *LDL*: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, *LDH*: Laktat Dehidrogenaz, *ALP*: Alkalen Fosfataz, *AST*: Aspartat Aminotransferaz, *ALT*: Alanin Aminotransferaz, *CRP*: C Reaktif Protein, *NLR*: Nötrofil Lenfosit Oranı, *PLR*: Platelet Lenfosit Oranı, *TSH*: Tiroid Uyarıcı Hormon

Hastalarda kontrol grubuna kıyasla iki kat fazla HBS pozitifliği (%29.1-%13.8, p=0.021). Her iki grubun IRLSSG HBS şiddet skalası benzerdi. Hastaların uyku kalitesi değerlendirildiğinde Epworth Uykululuk Ölçeği skorları RA grubunun hafif yüksekti. İstatistiksel olarak anlamlı değildi. RA grubunun PUKİ skoru kontrol grubundan belirgin yüksekti. Uykusuzluk Şiddet Ölçeği de hasta grubunda belirgin yüksekti. Beck anksiyete ölçeği ve Beck depresyon ölçeği RA hastalarında kontrol grubundan yüksekti. Hasta grubunun hekim VAS ve hasta VAS değerleri kontrol grubundan anlamlı düşüktü. SF-36(hayat kalite ölçeği) incelendiğinde fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, enerji-canlılık-vitalite, sosyal işlev, ağrı, genel sağlık algısı skorları kontrol grubundan belirgin düşüktü. Emosyonel rol, ruhsal sağlık, sağlık durumunda değişim değerleri de kontrol grubundan düşüktü. Ama istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm sonuçlar ve p değerleri Tablo-7’de görülmektedir.

Tablo 7. Ölçekler

Parametreler	Kontrol (n=72)	RA (n=72)	P value
HBS (n,%)	10 (13.8)	21 (29.1)	0.021
HBS (K/E)	8/0	17/4	0.188
IRLSSG HBS Şiddet Skoru	13.1±6.4	12.5±5.2	0.830
Epworth Uykululuk Ölçeği	4.4±3.4	5.3±3.2	0.141
PUKİ	4.3±3.0	6.5±3.5	<0.001
Pittsburgh göre uyku bozukluğu n(%)	23 (31.9)	43 (59.7)	0.001
İnsomnia Şiddeti Envanteri	2.0 (0.0-16.0)	9.0 (2.0-20.0)	0.001
Yorgunluk Şiddet Ölçeği	2.8±1.6	3.3±1.5	0.094
Beck Anksiyete	6.1±4.8	8.5±5.7	0.008
Beck Depresyon	7.0±5.6	9.7±6.0	0.007
Hekim VAS	1.2±0.9	2.3±1.4	<0.001
Hasta VAS	1.8±1.2	3.1±1.5	<0.001
SF-36			
Fiziksel Fonksiyon	75.9±22.8	61.6±21.2	<0.001
Fiziksel Rol Güçlüğü	63.1±44.7	43.4±41.5	0.007
Emosyonel Rol Güçlüğü	83.4±32.2	74.7±32.1	0.108
Enerji-canlılık-vitalite	50.2±14.3	45.6±13.7	0.049
Ruhsal sağlık	61.7±9.9	58.8±10.0	0.086
Sosyal işlevsellik	89.5±15.4	80.6±19.7	0.003
Ağrı	78.8±24.2	68.8±21.5	0.010
Genel Sağlık Algısı	47.1±18.6	39.2±16.1	0.007
Sağlık Durumunda değişim	48.0±25.1	45.2±19.3	0.458
<small>*HBS: Huzursuz Bacak Sendromu, IRLSSG: Uluslararası Huzursuz Bacaklar Sendromu Çalışma Grubu, PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, VAS: Vizüel Analog Skala</small>			

Hasta grubunda korelasyon analizi yapıldığında IRLSSG HBS Şiddet Skorunun PUKİ, Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, Yorgunluk Şiddet Ölçeği, Beck Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, ağrı ve DBK değerleri ile pozitif ilişkili olduğunu bulduk. IRLSSG HBS Şiddet Skorunu enerji/canlılık, ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik ile negatif ilişkili bulduk. Korelasyon analizi sonuçları Tablo-8’de görülmektedir.

Tablo 8. Korelasyon Analizi Sonuçları

Parametreler	IRLSSG HBS Şiddet Skoru	
	r value	p value
Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	0.456	0.001
Uykusuzluk Şiddeti İndeksi	0.367	0.003
Yorgunluk Şiddet Ölçeği	0.431	0.001
Beck Anksiyete Ölçeği	0.430	<0.001
Beck Depresyon Ölçeği	0.339	0.006
Enerji/canlılık/vitalite	-0.389	0.001
Ruhsal sağlık	-0.266	0.033
Sosyal işlevsellik	-0.412	0.001
Ağrı	0.291	0.018
DBK	0.268	0.031

**DBK: Demir Bağlama Kapasitesi*

Multivariate regresyon analizinde HBS varlığı ile yorgunluk şiddeti ölçeği (beta= 0.317, p=0,005) ve DBK (beta= 0.244, p=0,031) arasında bağımsız ilişki vardı. HBS şiddet skoru ile PUKİ (beta=0.264, p=0.025) ve sosyal işlevsellik (beta=0.302, p=0.009) arasında bağımsız ilişki vardı (Tablo-9) .

Tablo 9. Multivariate regresyon analizi

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişkenler	Beta regression coefficient	P value
HBS varlığı	Yorgunluk Şiddeti Ölçeği	0.317	0.005
	DBK	0.244	0.031
HBS Şiddet Skoru	Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi	0.264	0.025
	Sosyal İşlevsellik	0.302	0.009

4. TARTIŞMA

RA, kronik inflamasyonla giden etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış otoimmün bir hastalıktır. RA, kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülür. Simetrik ve küçük eklemler tutulumu ile seyreder. Prevalansı %0.8'dir. Literatür taramamıza göre RA hastalarında HBS sıklığı ilk kez 1986 yılında Reynolds et al. (1986) tarafından araştırılmış ve yaş ortalaması 59 civarı olan 70 RA hastasında %30 oranında HBS prevalansı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada HBS etiyolojisiyle ilgili bir veri olmamakla birlikte demir eksikliği, gebelik ve böbrek yetmezliğinin RA hastalarında HBS gelişimiyle ilgili olduğu görüşünü paylaştılar. Çalışmaya aldıkları kontrol grubunda ise %6 oranında HBS vardı. Lavie et al. (1991), 13 RA hastasının 4'ünde (%30) HBS tespit etti. Salih et al. (1994), RA hastalarının %25'inde HBS tespit etti. Çalışmalarında HBS'li RA hastalarında nörofizyolojik anomalileri taradılar. Ancak kontrol grubuyla benzer sonuç buldular. Bu durumu az sayıda hasta değerlendirmeleri ile ilişkilendirdiler. Yunus and Aldag (1996), 54 kadın RA hastasında %20 oranında HBS bulurken, kontrol grubunda HBS sıklığı yalnızca %2 idi. Ondo et al. (2000), RA'da %25 oranında HBS vakası olduğunu raporladı. RA'lı hastalarda HBS ile demir eksikliği ve nöropati ilişkisini ilk kez ortaya koydular. Taylor-Gjevre et al. (2009), 148 RA hastasında %27.7 oranında HBS tespit etti. Bu hastaların %4.7 sinde DEA, %3.1 inde diğer anemiler ve %1 inde böbrek yetmezliği vardı. Ishaq et al. (2013), RA hastalarında %20, kontrol grubunda ise %10 HBS raporladılar. Araştırmacılar RA hastalarında HBS'nin artan yaş, VKİ ve sigara içmeyle ilişkili olduğunu raporladı. İlginç olarak literatürdeki bu konuyla alakalı en son çalışmada Mustafa et al. (2019), RA hastalarında diğer yayınlardan farklı olarak daha fazla oranda HBS sıklığı (%63) tespit etti. Aynı çalışmada hastalık aktivite skoru DAS-28 ile HBS sıklığı arasında ilişki olmadığını da bildirdi. Araştırmacılar RA hastalarında böylesine yüksek HBS sıklığını hastaların sık kullandığı NSAID'lere bağlı gelişen demir eksikliği ile ilişkilendirdi. HBS bilindiği gibi kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. RA da kadınlarda erkeklerden sık görülür. Literatürdeki RA'da HBS sıklığını araştıran makaleler ve bizim çalışmamız HBS'nin kadınlarda daha sık olduğunu ortaya koymaktadır. Her iki hastalıkta kadınlarda sık görüldüğünden HBS'nin RA hastalarında yüksek oranda görülmesi beklenen bir durumdur. Mustafa et al. (2019) çalışması hariç tutulursa literatürdeki RA'da HBS prevalansı araştırmalarına paralel olarak bizim çalışmamızda prevalansı %29,1 düzeyindeydi.

HBS, diğer romatolojik hastalıklarla da ilişkilidir. HBS sıklığı, SLE de %30.6, Behçet'te % 29.4, ankilozan spondilitte %30.8, sistemik sklerozda %40.7, psöriatik artritte %64 olarak

bildirilmiştir. RA'da HBS sıklığı, SLE ve Behçet hastalarındaki HBS sıklığı ile benzer görünmektedir. SLE de, RA gibi kadın cinsiyet ağırlıklı bir hastalıktır. RA, immünolojik kökenli bir hastalıktır. Crohn, multipl skleroz, psoriasis gibi immün kökenli hastalıklarla sıklıkla birlikte görülür. Parkinson ve SLE gibi dopaminerjik sistemde hasar yapan otoimmün hastalıklarda, HBS sıklığının arttığı bildirilmiştir (Kunas et al., 1995, Ballok et al., 2004). HBS hastalarında dopamin reseptör agonistlerinin HBS kliniğini ciddi oranda rahatlatması, HBS hastalarında dopaminerjik yolakta hasar sonucu semptomların ortaya çıktığı fikrini destekler. Daha iyi bilinen bir mekanizma ise demir eksikliğidir. Serumda düşük demir seviyesinin ekstraselüler dopamin seviyesinde artmaya yol açarak beyin dokusunda D2 dopaminerjik reseptörlerde azalmaya yol açtığı raporlanmıştır (Earley et al., 2011). Tirozinden levodopanın oluşumu, tirozin hidroksilaz enzimi tarafından katalize edilir ve bu basamak dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Demir eksikliğinde, dopamin sentezi azalır.

RA, kronik inflamasyonla giden bir hastalıktır. Kronik inflamasyon, makrofajlarda demirin hapsolmesine ve kemik iliğine demir verilmesinin azalmasına yol açar. Bizim hastalarımızın DBK düzeyi kontrol grubuyla benzerdi. Demir düzeyi kontrol grubundan düşüktü. Ama ferritin değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hafifçe yüksekti. Ferritin akut faz reaktanıdır. RA'lı hastaların Ferritin değerleri kronik inflamasyona bağlı kronik hastalık anemisi başladığı halde yüksek olabilir. Multivariate lineer regresyon analizinde DBK ile HBS skoru arasında bağımsız bir ilişki bulduk. Demir eksikliğinde, DBK artar. Demir eksikliği anemisi tanısı koymada DBK tek başına güçlü bir markerdir (Hawkins, 2007). RA hastalarında DBK, HBS skoru için güçlü bir marker olabilir.

RDW düzeylerinin inflamasyon özellikle CRP ve ESR ile pozitif ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir (Lippi et al., 2009). NLR ve PLR da sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösteren ucuz ve kolay hesaplanabilir bir indekstir (Kılıç et al., 2016). Ayrıca son zamanlarda CRP/alb oranı inflamatuvar hastalığın derecesini ve aktivitesini belirlemek için kullanılan, tek başına CRP veya albümininden daha yararlı bir göstergedir (Yang et al., 2018). Bizim çalışmamızda RA grubunun Rdw, NLR, PLR ve CRP/alb değerleri kontrol grubunun değerlerine göre yüksekti. Ancak HBS ile ilişki saptanamadı.

Vitamin D immün modülatuar bir vitamindir. RA da otoimmün bir hastalıktır. Vitamin D eksikliğinin, RA ile ilişkisi önceki yayınlarda raporlanmıştır (Kostoglou-Athanassiou et al., 2012). Vitamin D' nin dopaminerjik nöronları toksik etkilere karşı koruduğu bilinmektedir. Bu nedenle vitaminin D eksikliği, HBS ile ilişkilendirilmiştir (Wali et al., 2018). Bizim

çalışmamızda ise RA hastalarının vitamin D düzeyi kontrol grubundan yüksek çıkmıştır. RA ile vitamin D eksikliği ilişkisi bilinmektedir. Bu nedenle RA hastalarının çoğu vitamin D tedavisi alıyor olabilir. Ayrıca RA hastalarında steroid sıklıkla kullanılmaktadır. Osteoporoz riski nedeniyle hastalara D vitamini başlanmaktadır. Hasta sorgulamamızda aktif vitamin D kullanımı bildirilmedi. Ancak aralıklarla vitamin D kullanımını da bu vitamin seviyesinin sağlıklı kontrollerden yüksek olmasını açıklayabilir. Biz bu çalışmada hastaların sadece aktif kullandığı ilaçları sorguladık. Daha önce vitamin D kullanıp kullanmadıklarını sorgulamadık.

RA inflamasyonla seyreden bir hastalık olduğundan RA hastalarında IL-1, IL-6 ve TNF-alfa başta olmak üzere pek çok proinflamatuvar sitokin seviyesi yükselir. IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF-beta gibi bazı sitokinlerin Non-REM uyku fazını olumsuz etkilediği ve uyku bozukluğuna yol açtıkları bildirilmiştir (Kapsimalis et al., 2005). TNF-alfa gibi bazı sitokinler, diüurnal ritim göstermektedir. Taylor-Gjevre et al. (2011), anti-TNF-alfa bloker tedavisinin RA hastalarında uyku kalite bozukluğunu düzelttiğini raporladılar. RA hastalarında, TNF-alfa blokajı ile uyku kalitesinin düzelmesi uyku bozukluğundan TNF-alfa ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Taylor-Gjevre et al. (2011), 145 RA hastasının % 62 sinde PUKİ skorunun 5'in üzerinde olduğunu buldu. Mustafa et al. (2019) da benzer şekilde RA hastalarında %63 oranında uyku bozukluğu olduğunu raporladılar. Bizim hastalarımızda da % 59,7 oranında uyku kalite bozukluğu tespit ettik. HBS skoru ile korelasyon analizinde PUKİ, uykusuzluk şiddeti indeksi, yorgunluk şiddet ölçeği, enerji/canlılık/vitalite arasında güçlü ilişki vardı.

RA hastalarında anksiyete ve depresyon varlığı da literatürde bildirilmiştir. RA ağrı, fiziksel engeller ve kişinin iş, aile ve sosyal hayatını birçok yönden kısıtlaması nedeniyle psikolojik bozukluklarla ilişkilidir. Bu durum anksiyete, depresyon ve çaresizlik hissi ile sonuçlanır. RA vakalarında bildirilen psikiyatrik bozuklukların başında depresyon ve anksiyete gelmektedir(Isik et al., 2007). HBS hastalarında da önemli ölçüde anksiyete ve depresyonun yaygın olduğu gözlenmiştir(Sevim et al., 2004). Bizim çalışmamızda da korelasyon analizinde HBS skoru ile Beck anksiyete ve depresyon testleri arasında güçlü ilişki vardı. Ayrıca HBS Şiddet Skoru ile ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, ağrı arasında negatif ilişki saptadık. Bu durum RA hastalarında, HBS varlığının hastaları psikolojik ve sosyal yönden ciddi oranda etkilediğini göstermektedir.

5. SONUÇ

RA hastalarında HBS sıklığı, sağlıklı kontrollere göre belirgin yüksektir. Biz bu çalışmada RA hastalarında HBS sıklığını, aynı konuyu inceleyen önceki çalışmalarla benzer bulduk. RA'da, SLE ve AS'ye benzer oranda HBS sıklığı vardır. Hastaların uyku, duygudurum ve hayat kalitesinde ciddi bozulmalar eşlik etmektedir. RA hastalarında HBS skoru ile DBK seviyesi arasında bağımsız ilişki vardır. DBK, RA hastalarında HBS skoru için prediktif marker olabilir.



6. EKLER

6.1. Ek 1: Epworth Uykululuk Ölçeği

EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

HASTA NO:

TARİH:

	Hiçbir zaman uyuklamam	Nadiren uyuklarım	Sıklıkla uyuklarım	Her zaman uyuklarım
1. Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
2. Televizyon seyrederken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
3. Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada ya da tiyatrodada uyuklar mısınız?	0	1	2	3
4. Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklar mısınız?	0	1	2	3
5. Öğleden sonra uzanınca uyuklar mısınız?	0	1	2	3
6. Birisi ile oturup konuşurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
7. Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
8. Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıktaki arabada beklerken uyuklar mısınız?	0	1	2	3

Normal	Normal Ama Artmış Gün İçi Uykululuk	Artmış Ama İlmli Gün İçi Uykululuk	Artmış Ama Orta Gün İçi Uykululuk	Artmış Şiddetli Gün İçi Uykululuk
0-5	6-10	11-12	13-15	16-24

TOPLAM:.....

6.2. Ek 2: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği

Hasta No:

Tarih:

Aşağıdaki sorulara, yalnızca geçen ayki uyku alışkanlıklarınızı göz önünde bulundurarak cevaplayınız.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?.....
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
4. Geçen ay, geceleri kaç saat gerçekten uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir).....
5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

Haftada	Hiç	1'den Az	1-2 Kez	3'den Çok
a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız				
b. Gece yarısı veya sabah erkenden uyanınız				
c. Tuvalete gittiniz				
d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz				
e. Aşırı derecede üşüdünüz				
f. Kötü rüyalar gördünüz				
g. Ağrı duydunuz				
h. Diğer nedenler				
i. Oksürdünüz veya bir şekilde horladınız				

6. Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz?
0) Çok iyi 1) Oldukça İyi 2) Oldukça Kötü 3) Çok Kötü
7. Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı aldınız?
0) Hiç 1) 1'den Az 2) 1-2 Kez 3) 3'den Çok
8. Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
0) Hiç 1) 1'den Az 2) 1-2 Kez 3) 3'den Çok
9. Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derece problem oluşturdu?
0) Hiç problem oluşturmadı 2) Bir dereceye kadar problem oluşturdu
1) Çok az problem oluşturdu 3) Çok büyük problem oluşturdu
10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?
0) Yok 2) Aynı odada var ancak aynı yatakta değil
1) Başka odada var 3) Partner aynı yatakta
11. Eğer bir oda arkadaşı veya partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.

Haftada	Hiç	1'den Az	1-2 Kez	3'den Çok
a. Gürültülü horlama				
b. Uykuya nefes alıp verme arasında uzun aralıklar				
c. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama				
d. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık				
e. Diğer huzursuzluklar				

6.3. Ek 3: İnomnia Şiddeti Envanteri

Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI)

HASTA NO: _____ Tarih: _____

1. Lütfen şu andaki (örn., son 2 hafta içinde) uykusuzluk probleminizin/problemlerinizin **ŞİDDETİNİ** değerlendiriniz.

	Hiç	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli
a) Uykuya dalmakta güçlük:	0	1	2	3	4
b) Uykuyu sürdürmekte güçlük:	0	1	2	3	4
c) Çok erken uyanma problemi:	0	1	2	3	4

2. Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar memnunsunuz/memnuniyetsizsiniz?

Çok Memnun	Memnun	Nötr	Memnun Değil	Hiç Memnun Değil
0	1	2	3	4

3. Uyku probleminizin gün içindeki işlevselliğinizi (örn., gün içinde tükenmişlik, işte/günlük uğraşlarda çalışma potansiyeli, konsantrasyon, hafıza, duygu durum, vb.) ne ölçüde engellediğini düşünüyorsunuz?

Kesinlikle Engelleyici Değil	Biraz Engelleyici	Oldukça Engelleyici	Çok Engelleyici	Çok Fazla Engelleyici
0	1	2	3	4

4. Yaşam kalitenizin bozulması anlamında uyku probleminizin başkaları tarafından ne kadar fark edilebildiğini düşünüyorsunuz?

Kesinlikle Fark Edilemez	Biraz Fark Edilebilir	Oldukça Fark Edilebilir	Çok Fark Edilebilir	Çok Fazla Fark Edilebilir
0	1	2	3	4

5. Son zamanlardaki uyku probleminiz sizi ne kadar endişelendiriyor/strese sokuyor?

Kesinlikle Endişelendirmiyor	Biraz Endişelendiriyor	Oldukça Endişelendiriyor	Çok Endişelendiriyor	Çok Fazla Endişelendiriyor
0	1	2	3	4

Puanlama/Yorumlama Yönergesi:

Yedi maddenin puanlarını toplayınız (1a+1b+1c+ 2+3+4+5) = _____

Toplam puan 0-28 arasında değişmektedir.

0-7 = Klinik olarak önemsiz düzeyde uykusuzluk

8-14 = Uykusuzluk (insomnia) alt eşiği

15-21 = Klinik uykusuzluk (insomnia) (Orta düzeyde şiddetli)

22-28 = Klinik uykusuzluk (insomnia) (Şiddetli)

Boysan M, Güleç M, Beşiroğlu L, Kalafat T. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi'nin Türk örneklemindeki psikometrik özellikleri. Anadolu Psikiyatri Derg 2010; 11(3):248-252.

Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med 2001; 2(4):297-307.

6.4. Ek 4: SF-36 (Short Form-36)

SF-36 (Short Form 36)

Hasta No:

Tarih:

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin.

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

1)Mükemmel 2)Çok iyi 3)İyi 4)Orta (fena değil) 5)Kötü

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

1) Çok daha iyi 2) Biraz iyi 3)Hemen hemen aynı 4) Biraz daha kötü 5) Çok daha kötü

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eger kısıtlıyorsa ne kadar?

1- Çok Kısıtlı 2- Biraz Kısıtlı 3-Hiç kısıtlı Değil

	1- Çok Kısıtlı	2- Biraz Kısıtlı	3-Hiç kısıtlı Değil
3. koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi faaliyetler			
4. Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
5. Market poşetlerini taşımak veya kaldırmak			
6. Bir kaç kat merdiven çıkmak			
7. Bir kat merdiven çıkmak			
8. Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek			
9. Bir kilometreden fazla yürümek			
10. Bir kaç yüz metre yürümek			
11. Yüz metre yürümek			
12. Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek			

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

1-Evet 2-Hayır

	1-Evet	2-Hayır
13. Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamani kısalttınız mı?		
14. Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?		
15. Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?		
16. Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde yapma güçlüğü çektiniz mi?		

Son 4 hafta boyunca duygusal sorunlarınız nedeniyle işiniz veya diğer günlük aktiviteleriniz ile ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

1-Evet 2-Hayır

	1-Evet	2-Hayır
17. Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamani kısalttınız mı?		
18. Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?		
19. İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?		

20. Son 4 hafta içerisinde bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komsularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- 1)Hiç etkilemedi 2)Çok az 3)Orta derecede 4)Epeyce 5)Çok fazla

21.Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

- 1)Hiç olmadı 2)Çok az 3)Hafif 4)Orta 5)Çok 6)Pek çok

23. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işinizi hem ev dışı işinizi) ne kadar etkiledi?

- 1)Hiç etkilemedi 2)Biraz etkiledi 3)Orta derecede 4)Epeyce 5)Çok etkiledi

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

	Sürekli	Çoğu Zaman	Epey Zaman	Bazen	Ara Sıra	Hiçbir Zaman
23. Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?						
24. Çok sinirli biri oldunuz mu?						
25. Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?						
26.Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?						
27. Çok enerjik oldunuz mu?						
28. Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?						
29. Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?						
30. Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?						
31. Yorgun hissettiniz mi?						

32. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akraba ziyareti gibi) ne sıklıkla etkiledi?

- 1)Sürekli 2)Çoğu zaman 3)Bazen 4)Ara sıra 5)Hiçbir zaman

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

	Kesinlikle Doğru	Çoğunlukla Doğru	Emniyetli Değilim	Çoğunlukla Yanlış	Kesinlikle Yanlış
33. Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.					
34. Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.					
35. Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.					
36. Sağlığım mükemmeldir.					

6.5. Ek 5:Yorgunluk Şiddet Ölçeği

YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ ANKETİ

HASTA NO:

TARİH:

Geçtiğimiz Hafta Boyunca	Değerlendirme Skoru						
1. Yorgun Olduğum Zaman Motivasyonum Azalır	1	2	3	4	5	6	7
2. Egzersiz Yapmak Beni Yorar	1	2	3	4	5	6	7
3. Kolay Yorulurum	1	2	3	4	5	6	7
4. Yorgunluk Fiziksel Fonksiyonumu Etkiler	1	2	3	4	5	6	7
5. Yorgunluk Benim İçin Sıklıkla Problemlere Neden Olur	1	2	3	4	5	6	7
6. Yorgunluk Fiziksel Fonksiyonumu Sürdürememe Engel Olur	1	2	3	4	5	6	7
7. Yorgunluk Belirli Görev Ve Sorumlulukları Yerine Getirmemi Etkiler	1	2	3	4	5	6	7
8. Yorgunluk Beni Yetersiz Bırakan En Önemli 3 Şikayetten Biridir	1	2	3	4	5	6	7
9. Yorgunluk İşimi, Aile Veya Sosyal Yaşamımı Etkiler	1	2	3	4	5	6	7

Skor (Toplam Puan/9):..... (<2.8 Yorgunluk Yok, >6.1 Kronik Yorgunluk Sendromu)



6.6. Ek 6: Beck Anksiyete Ölçeği

Beck Anksiyete Ölçeği

Hasta No:.....

Tarih:.....

Son bir hafta içinde	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

(<21: Hafif, 22-35: Orta, >36: Şiddetli)

6.7. Ek 7: Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hasta No :

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarıyım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıkları dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirti değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirti hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birleriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafam başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilğim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilirim diye düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

6.8. Ek 8: HBS Hasta grubu onam formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(HASTA GRUBU İÇİN)

(Hekimin Açıklaması)

Romatooid Artrit hastalığı tanısıyla takipli hastalarda bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Romatooid Artrit hastalarında huzursuz bacak sendromu ve anemi parametreleri ile ilişkisi”dir.

Romatooid Artrit(RA), daha ziyade kadınları etkileyen ilerleyici bir hastalık olup en sık görüldüğü yaş aralığı 40-60 yaş aralığıdır. Pek çok eklemi etkilemektedir. Ayrıca RA, sinir sistemi dahil pek çok organı etkileyebilmektedir. Hastalığın etkisi, aile hayatı, sosyal ilişkiler gibi yaşamın pek çok alanında görülebilir. Hareket kısıtlılığı, ağrı, sosyal aktivitelerin kaybı tek tek ya da hep birlikte duygudurum bozukluklarına yol açarak hastalarda değişen sıklıkta uykuya başlama, devam ettirmede zorlukları içeren uyku bozukluklarına sebep olabilmektedir.

Huzursuz Bacak Sendromu ise öncelikli olarak alt ekstremitayı tutan hareket bozukluğu ile ilişkili yaygın bir hastalıktır. Bu sendromda özellikle akşam ve gece hastanın hareketsiz olduğu dönemde uyuşma-karıncalanma ve huzursuzluk hissi oluşur. Hareket ile kısmen veya tamamen hasta rahatlar.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, Romatooid Artrit hastalarındaki Huzursuz Bacak Sendromu sıklığını, kansızlık ve iltihap değerleriyle ilişkisini araştırmak olacaktır.Bu amaçla hastalığın tanısını kesinleştirmek, şiddetini belirlemek ve diğer durumlarla ilişkisini tespit etmek için belirlenmiş olan anketler doldurulacaktır. Normalde alınan kana ilave kan alınmadan laboratuvar tetkikinizle ile ilişkisi değerlendirilecektir. Bu çalışmaya RA tanısıyla romatoloji polikliniğinde takip edilen 60 civarındaki hastanın dahil edilmesi planlandı

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Altaş ve Doç.Dr.Adem Küçük tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve Noroloji bölümlerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Görüşme tanığı

**Katılımcı ile görüşen
hekim**

Adı, soyadı:

Adı, soyadı:

Adı soyadı, unvanı:

Tel.

Tel.

Tel:

İmza

İmza:

İmza

6.9. Ek 9: HBS Gönüllü grubu onam formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(GÖNÜLLÜLER İÇİN)

(Hekimin Açıklaması)

Romatoid Artrit hastalığı tanısıyla takipli hastalarda bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Romatoid Artrit hastalarında huzursuz bacak sendromu ve anemi parametreleri ile ilişkisi" dir.

Romatoid Artrit(RA), daha ziyade kadınları etkileyen ilerleyici bir hastalık olup en sık görüldüğü yaş aralığı 40-60 yaş aralığıdır. Pek çok eklemi etkilemektedir. Ayrıca RA, sinir sistemi dahil pek çok organı etkileyebilmektedir. Hastalığın etkisi, aile hayatı, sosyal ilişkiler gibi yaşamın pek çok alanında görülebilir. Hareket kısıtlılığı, ağrı, sosyal aktivitelerin kaybı tek tek ya da hep birlikte duygudurum bozukluklarına yol açarak hastalarda değişen sıklıkta uykuya başlama, devam ettirmede zorlukları içeren uyku bozukluklarına sebep olabilmektedir.

Huzursuz Bacak Sendromu ise öncelikli olarak alt ekstremiteyi tutan hareket bozukluğu ile ilişkili yaygın bir hastalıktır. Bu sendromda özellikle akşam ve gece hastanın hareketsiz olduğu dönemde uyuşma-karınca ve huzursuzluk hissi oluşur. Hareket ile kısmen veya tamamen hasta rahatlar.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, Romatoid Artrit hastalarındaki Huzursuz Bacak Sendromu sıklığını, kansızlık ve iltihap değerleriyle ilişkisini araştırmak olacaktır. Bu amaçla hastalığın tanısını kesinleştirmek, şiddetini belirlemek ve diğer durumlarla ilişkisini tespit etmek için belirlenmiş olan anketler doldurulacaktır. Normalde alınan kana ilave kan alınmadan laboratuvar tetkikinizle ile ilişkisi değerlendirilecektir. Bu çalışmaya RA tanısıyla romatoloji polikliniğinde takip edilen 60 civarındaki hastanın dahil edilmesi planlandı

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Öğretim Üyesi Mustafa Altaş ve Doç.Dr. Adem Küçük tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve Noroloji bölümlerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "gönüllü katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen
hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Tel:

İmza

7. KAYNAKLAR

- ABAD, V. C., SARINAS, P. S. & GUILLEMINAULT, C. 2008. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep medicine reviews*, 12, 211-228.
- AHO, K., KOSKENVUO, M., TUOMINEN, J. & KAPRIO, J. 1986. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *The Journal of rheumatology*, 13, 899-902.
- AKAR, S. & AKKOÇ, N. 2006. Romatoid artrit epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2, 1-6.
- ALAMANOS, Y. & DROSOS, A. A. 2005. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, 4, 130-136.
- ALETAHA, D., NEOGI, T., SILMAN, A. J., FUNOVITS, J., FELSON, D. T., BINGHAM III, C. O., BIRNBAUM, N. S., BURMESTER, G. R., BYKERK, V. P. & COHEN, M. D. 2010. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62, 2569-2581.
- ALLEN, R., BARKER, P. B., WEHRL, F., SONG, H. & EARLEY, C. J. 2001. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*, 56, 263-265.
- ALLEN, R. P., PICCHIETTI, D. L., AUERBACH, M., CHO, Y. W., CONNOR, J. R., EARLEY, C. J., GARCIA-BORREGUERO, D., KOTAGAL, S., MANCONI, M. & ONDO, W. 2018. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep medicine*, 41, 27-44.
- ALLEN, R. P., PICCHIETTI, D. L., GARCIA-BORREGUERO, D., ONDO, W. G., WALTERS, A. S., WINKELMAN, J. W., ZUCCONI, M., FERRI, R., TRENKWALDER, C. & LEE, H. B. 2014. Restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria—history, rationale, description, and significance. *Sleep medicine*, 15, 860-873.
- ALLEN, R. P., WALTERS, A. S., MONTPLAISIR, J., HENING, W., MYERS, A., BELL, T. J. & FERINI-STRAMBI, L. 2005. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Archives of internal medicine*, 165, 1286-1292.
- ALTAN, L., BINGÖL, Ü., SAĞIRKAYA, Z., SARANDÖL, A. & YURTKURAN, M. 2004. Romatoid artritli hastalarda anksiyete ve depresyon. *Romatizma*, 19, 7-13.
- AMOS, R., CONSTABLE, T., CROCKSON, R., CROCKSON, A. & MCCONKEY, B. 1977. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *Br med J*, 1, 195-197.
- AUKERMAN, M. M., AUKERMAN, D., BAYARD, M., TUDIVER, F., THORP, L. & BAILEY, B. 2006. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 19, 487-493.
- AURORA, R. N., KRISTO, D. A., BISTA, S. R., ROWLEY, J. A., ZAK, R. S., CASEY, K. R., LAMM, C. I., TRACY, S. L. & ROSENBERG, R. S. 2012. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep*, 35, 1039-1062.

- BALLOK, D. A., EARLS, A. M., KRASNIK, C., HOFFMAN, S. A. & SAKIC, B. 2004. Autoimmune-induced damage of the midbrain dopaminergic system in lupus-prone mice. *Journal of neuroimmunology*, 152, 83-97.
- BEGOVICH, A. B., CARLTON, V. E., HONIGBERG, L. A., SCHRODI, S. J., CHOKKALINGAM, A. P., ALEXANDER, H. C., ARDLIE, K. G., HUANG, Q., SMITH, A. M. & SPOERKE, J. M. 2004. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *The American Journal of Human Genetics*, 75, 330-337.
- BERGER, K., LUEDEMANN, J., TRENKWALDER, C., JOHN, U. & KESSLER, C. 2004. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Archives of internal medicine*, 164, 196-202.
- BLOEMENDAL, A., VAN DER ZEE, R., RUTTEN, V., VAN KOOTEN, P., FARINE, J. & VAN EDEN, W. 1997. Experimental immunization with anti-rheumatic bacterial extract OM-89 induces T cell responses to heat shock protein (hsp) 60 and hsp70; modulation of peripheral immunological tolerance as its possible mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Clinical & Experimental Immunology*, 110, 72-78.
- BLOXHAM, E., VAGADIA, V., SCOTT, K., FRANCIS, G., SARAVANAN, V., HEYCOCK, C., RYNNE, M., HAMILTON, J. & KELLY, C. 2011. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgraduate medical journal*, 87, 596-600.
- BOWMAN, S. 2002. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 31, 251-259.
- BURTSCHER, C., BAXMANN, A., KASSUBEK, J., HORNYAK, M., MATUJA, W., SCHMUTZHARD, E. & WINKLER, A. S. 2014. Prevalence of restless legs syndrome in an urban population of eastern Africa (Tanzania). *Journal of the neurological sciences*, 346, 121-127.
- CIMMINO, M., SALVARANI, C., MACCHIONI, P., MONTECUCCO, C., FOSSALUZZA, V., MASCIA, M. T., PUNZI, L., DAVOLI, C., FILIPPINI, D. & NUMO, R. 2000. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 19, 213-217.
- COHEN, S. B., POTTER, H., DEODHAR, A., EMERY, P., CONAGHAN, P. & OSTERGAARD, M. 2011. Extremity magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: Updated literature review. *Arthritis care & research*, 63, 660-665.
- COJOCARU, M., COJOCARU, I. M., SILOSI, I., VRABIE, C. D. & TANASESCU, R. 2010. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica*, 5, 286.
- CONNOR, J. R., BOYER, P., MENZIES, S., DELLINGER, B., ALLEN, R., ONDO, W. & EARLEY, C. J. 2003. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*, 61, 304-309.
- CONNOR, J. R., WANG, X., PATTON, S., MENZIES, S., TRONCOSO, J. C., EARLEY, C. J. & ALLEN, R. 2004. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology*, 62, 1563-1567.
- CONSORTIUM, W. T. C. C. 2007. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*, 447, 661.
- COSTENBADER, K. H., KANG, J. H. & KARLSON, E. W. 2010. Antioxidant intake and risks of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in women. *American journal of epidemiology*, 172, 205-216.

- DAVIS, D., CHARLES, P., POTTER, A., FELDMANN, M., MAINI, R. & ELLIOTT, M. 1997. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: in vivo effects of tumour necrosis factor alpha blockade. *British journal of rheumatology*, 36, 950-956.
- DI GIUSEPPE, D., BOTTAI, M., ASKLING, J. & WOLK, A. 2015. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. *Arthritis research & therapy*, 17, 40.
- DI GIUSEPPE, D., CRIPPA, A., ORSINI, N. & WOLK, A. 2014. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis research & therapy*, 16, 446.
- DOUBE, A., DAVIS, M., SMITH, J., MADDISON, P. & COLLINS, A. 1992. Structured approach to the investigation of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 51, 469-472.
- DRESSLER, D., THOMPSON, P., GLEDHILL, R. & MARSDEN, C. 1994. The syndrome of painful legs and moving toes. *Movement disorders*, 9, 13-21.
- EARLEY, C. J., ALLEN, R. P., CONNOR, J. R., FERRUCCI, L. & TRONCOSO, J. 2009. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep medicine*, 10, 1155-1157.
- EARLEY, C. J., CONNOR, J., BEARD, J., MALECKI, E., EPSTEIN, D. & ALLEN, R. 2000. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, 54, 1698-1700.
- EARLEY, C. J., KUWABARA, H., WONG, D. F., GAMALDO, C., SALAS, R., BRASIC, J., RAVERT, H. T., DANNALS, R. F. & ALLEN, R. P. 2011. The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep*, 34, 341-347.
- EARLEY, C. J., KUWABARA, H., WONG, D. F., GAMALDO, C., SALAS, R. E., BRAŠIĆ, J. R., RAVERT, H. T., DANNALS, R. F. & ALLEN, R. P. 2013. Increased synaptic dopamine in the putamen in restless legs syndrome. *Sleep*, 36, 51-57.
- EKBOM, K. & ULFBERG, J. 2009. Restless legs syndrome. *Journal of internal medicine*, 266, 419-431.
- FARQUHAR, H., VASSALLO, R., EDWARDS, A. L. & MATTESON, E. L. Pulmonary Complications of Rheumatoid Arthritis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2019. Thieme Medical Publishers, 194-207.
- FELDMANN, M., BRENNAN, F., FOXWELL, B. & MAINI, R. 2001. The role of TNF- α and IL-1 in rheumatoid arthritis. *Curr Dir Autoimmun*, 3, 188-99.
- GARCIA-BORREGUERO, D., LARROSA, O., WILLIAMS, A.-M., ALBARES, J., PASCUAL, M., PALACIOS, J. & FERNANDEZ, C. 2010. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 74, 1897-1904.
- GARCIA-BORREGUERO, D., PATRICK, J., DUBRAVA, S., BECKER, P. M., LANKFORD, A., CHEN, C., MICELI, J., KNAPP, L. & ALLEN, R. P. 2014. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep*, 37, 635-643.
- GARCIA-BORREGUERO, D., SILBER, M. H., WINKELMAN, J. W., HÖGL, B., BAINBRIDGE, J., BUCHFUHRER, M., HADJIGEORGIOU, G., INOUE, Y., MANCONI, M. & OERTEL, W. 2016. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep medicine*, 21, 1-11.

- GJEVRE, J. A. & TAYLOR GJEVRE, R. M. 2013. Restless legs syndrome as a comorbidity in rheumatoid arthritis. *Autoimmune diseases*, 2013.
- GODAU, J., KLOSE, U., DI SANTO, A., SCHWEITZER, K. & BERG, D. 2008. Multiregional brain iron deficiency in restless legs syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23, 1184-1187.
- GONZALEZ-GAY, M. A., GARCIA-PORRUA, C. & HAJEER, A. H. Influence of human leukocyte antigen-DRB1 on the susceptibility and severity of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2002. Elsevier, 355-360.
- GRIDLEY, G., KLIPPEL, J. H., HOOVER, R. N. & FRAUMENI, J. F. 1994. Incidence of cancer among men with the Felty syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 120, 35-39.
- HANSEN, O. P., HANSEN, T. M., JANS, H. & HIPPE, E. 1984. Red blood cell membrane-bound IgG: demonstration of antibodies in patients with autoimmune haemolytic anaemia and immune complexes in patients with rheumatic diseases. *Clinical & Laboratory Haematology*, 6, 341-349.
- HAWKINS, R. C. 2007. Total iron binding capacity or transferrin concentration alone outperforms iron and saturation indices in predicting iron deficiency. *Clinica Chimica Acta*, 380, 203-207.
- HOES, J., JACOBS, J., VERSTAPPEN, S., BIJLSMA, J. & VAN DER HEIJDEN, G. 2009. Adverse events of low-to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1833-1838.
- HOOVESTOL, R. A. & MIKULS, T. R. 2011. Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. *Current rheumatology reports*, 13, 431.
- HOQUE, R. & CHESSON JR, A. L. 2010. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6, 79-83.
- HORNYAK, M., FEIGE, B., RIEMANN, D. & VODERHOLZER, U. 2006. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep medicine reviews*, 10, 169-177.
- ISHAQ, M., MUHAMMAD, J. S. & HAMEED, K. 2013. Risk of restless legs syndrome in low socioeconomic rheumatoid arthritis patients. *Modern rheumatology*, 23, 705-708.
- ISIK, A., KOCA, S. S., OZTURK, A. & MERMI, O. 2007. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 26, 872-878.
- IWAKURA, Y., TOSU, M., YOSHIDA, E., TAKIGUCHI, M., SATO, K., KITAJIMA, I., NISHIOKA, K., YAMAMOTO, K., TAKEDA, T. & HATANAKA, M. 1991. Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. *Science*, 253, 1026-1028.
- KAPSIMALIS, F., RICHARDSON, G., OPP, M. R. & KRYGER, M. 2005. Cytokines and normal sleep. *Current opinion in pulmonary medicine*, 11, 481-484.
- KASPER, D., FAUCI, A., HAUSER, S., LONGO, D., JAMESON, J. & LOSCALZO, J. 2015. *Harrison's principles of internal medicine*, 19e.
- KHAN, F. H., AHLBERG, C. D., CHOW, C. A., SHAH, D. R. & KOO, B. B. 2017. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *Journal of neurology*, 264, 1634-1641.

- KILİÇ, E., REZVANI, A., TOPRAK, A. E., ERMAN, H., AYHAN, S. K., POYRAZ, E. & ÖZARAS, N. 2016. Romatoid Artrit Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 43, 241-247.
- KIRWAN, J. R., ARTHRITIS & GROUP, R. C. L.-D. G. S. 1995. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 333, 142-147.
- KLARESKOG, L., STOLT, P., LUNDBERG, K., KÄLLBERG, H., BENGTSSON, C., GRUNEWALD, J., RÖNNELID, J., ERLANDSSON HARRIS, H., ULFGREN, A. K. & RANTAPÄÄ-DAHLQVIST, S. 2006. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 54, 38-46.
- KLARLUND, M., ØSTERGAARD, M., JENSEN, K., MADSEN, J. L., SKJØDT, H. & LORENZEN, I. 2000. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 59, 521-528.
- KOH, S. Y., KIM, M. S., LEE, S. M., HONG, J. M. & YOON, J. H. 2015. Impaired vascular endothelial function in patients with restless legs syndrome: a new aspect of the vascular pathophysiology. *Journal of the neurological sciences*, 359, 207-210.
- KOSKINEN, E., HANNONEN, P. & SOKKA, T. 2009. Palindromic rheumatism: longterm outcomes of 60 patients diagnosed in 1967-84. *The Journal of rheumatology*, 36, 1873-1875.
- KOSTOGLU-ATHANASSIOU, I., ATHANASSIOU, P., LYRAKI, A., RAFTAKIS, I. & ANTONIADIS, C. 2012. Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 3, 181-187.
- KUNAS, R. C., MCRAE, A., KESSELRING, J. & VILLIGER, P. M. 1995. Antidopaminergic antibodies in a patient with a complex autoimmune disorder and rapidly progressing Parkinson's disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 96, 688-690.
- KUSHIDA, C. A., WALTERS, A. S., BECKER, P., THEIN, S. G., PERKINS, A. T., ROTH, T., CANAFAX, D., BARRETT, R. W. & GROUP, X. S. 2009. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of XP13512/GSK1838262 in the treatment of patients with primary restless legs syndrome. *Sleep*, 32, 159-168.
- LAVIE, P., NAHIR, M., LORBER, M. & SCHARF, Y. 1991. Nonsteroidal antiinflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis patients. Lack of association between clinical improvement and effects on sleep. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 34, 655-659.
- LEE, C. S., KIM, T., LEE, S., JEON, H. J., BANG, Y. R. & YOON, I.-Y. 2016a. Symptom severity of restless legs syndrome predicts its clinical course. *The American journal of medicine*, 129, 438-445.
- LEE, D. O., BUCHFUHRER, M. J., GARCIA-BORREGUERO, D., AVIDAN, A. Y., AHMED, M., HAYS, R., ONDO, W. G., JAROS, M. J., KIM, R. & SHANG, G. 2016b. Efficacy of gabapentin enacarbil in adult patients with severe primary restless legs syndrome. *Sleep medicine*, 19, 50-56.
- LETTIERI, C. J. & ELIASSON, A. H. 2009. Pneumatic compression devices are an effective therapy for restless legs syndrome: a prospective, randomized, double-blinded, sham-controlled trial. *Chest*, 135, 74-80.

- LI, S., YU, Y., YUE, Y., ZHANG, Z. & SU, K. 2013. Microbial infection and rheumatoid arthritis. *Journal of clinical & cellular immunology*, 4.
- LIPPI, G., TARGHER, G., MONTAGNANA, M., SALVAGNO, G. L., ZOPPINI, G. & GUIDI, G. C. 2009. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 133, 628-632.
- LØGSTRUP, B. B., ELLINGSEN, T., PEDERSEN, A. B., KJÆRSGAARD, A., BØTKER, H. E. & MAENG, M. 2018. Development of heart failure in patients with rheumatoid arthritis: A Danish population-based study. *European journal of clinical investigation*, 48, e12915.
- LORENZO, J., HOROWITZ, M. & CHOI, Y. 2008. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocrine reviews*, 29, 403-440.
- MACGREGOR, A., OLLIER, W., THOMSON, W., JAWAHEER, D. & SILMAN, A. 1995. HLA-DRB1* 0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *The Journal of Rheumatology*, 22, 1032-1036.
- MARX, J. 2002. Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best practice & research Clinical haematology*, 15, 411-426.
- MASSON, C. 2011. Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine*, 78, 131-137.
- MCMICHAEL, A. J., SASAZUKI, T., MCDEVITT, H. O. & PAYNE, R. O. 1977. Increased frequency of HLA-Cw3 and HLA-Dw4 in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 20, 1037-1042.
- MIELANTS, H. & VAN DEN BOSCH, F. 2009. Extra-articular manifestations. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 27, S56.
- MILLER, M. D. & FERRIS, D. G. 1993. Measurement of subjective phenomena in primary care research: the Visual Analogue Scale. *Family Practice Research Journal*.
- MONTPLAISIR, J., BOUCHER, S., POIRIER, G., LAVIGNE, G., LAPIERRE, O. & LESPÉRANCE, P. 1997. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 12, 61-65.
- MULHERIN, D., SKELLY, M., SAUNDERS, A., MCCARTHY, D., O'DONOGHUE, D., FITZGERALD, O., BRESNIHAN, B. & MULCAHY, H. 1996. The diagnosis of iron deficiency in patients with rheumatoid arthritis and anemia: an algorithm using simple laboratory measures. *The Journal of rheumatology*, 23, 237-240.
- MUSTAFA, M., BAWAZIR, Y., MERDAD, L., WALI, S., ATTAR, S., FATHALDIN, O., BAHLAS, S., ALHEJAILI, F., ALJOHANEY, A. & JAN, A. 2019. Frequency of sleep disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Open access rheumatology: research and reviews*, 11, 163.
- NADKAR, M., AGARWAL, R., SAMANT, R., CHHUGANI, S., IDGUNJI, S., IYER, S. & BORGES, N. 2001. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 49, 217-220.
- OHAYON, M. M., O'HARA, R. & VITIELLO, M. V. 2012. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep medicine reviews*, 16, 283-295.
- OKADA, Y., EYRE, S., SUZUKI, A., KOCHI, Y. & YAMAMOTO, K. 2019. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78, 446-453.

- OKADA, Y., WU, D., TRYNKA, G., RAJ, T., TERAOKA, C., IKARI, K., KOCHI, Y., OHMURA, K., SUZUKI, A. & YOSHIDA, S. 2014. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*, 506, 376.
- OLIVER, J. E. & SILMAN, A. J. 2009. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis research & therapy*, 11, 252.
- ONDO, W. & JANKOVIC, J. 1996. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*, 47, 1435-1441.
- ONDO, W., TAN, E. K. & MANSOOR, J. 2000. Rheumatologic serologies in secondary restless legs syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 15, 321-323.
- OSKARSSON, E., WÅHLIN-LARSSON, B. & ULFBERG, J. 2014. Reduced daytime intramuscular blood flow in patients with restless legs syndrome/Wilks-Ekbom disease. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68, 640-643.
- PADJEN, I., ÖHLER, L., STUDENIC, P., WOODWORTH, T., SMOLEN, J. & ALETAHA, D. Clinical meaning and implications of serum hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2017. Elsevier, 193-198.
- PANTALEO, N. P., HENING, W. A., ALLEN, R. P. & EARLEY, C. J. 2010. Pregnancy accounts for most of the gender difference in prevalence of familial RLS. *Sleep medicine*, 11, 310-313.
- PAPADAKI, H. A., KRITIKOS, H. D., VALATAS, V., BOUMPAS, D. T. & ELIOPOULOS, G. D. 2002. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 100, 474-482.
- PATTISON, D. J., SYMMONS, D. P., LUNT, M., WELCH, A., LUBEN, R., BINGHAM, S. A., KHAW, K. T., DAY, N. E. & SILMAN, A. J. 2004. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis & Rheumatism*, 50, 3804-3812.
- PEETERS, H., JONGEN-LAVRENCIC, M., RAJA, A., RAMDIN, H., VREUGDENHIL, G., BREEDVELD, F. & SWAAK, A. 1996. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Annals of the rheumatic diseases*, 55, 162-168.
- PEHLIVAN, S., KARADAKOVAN, A., PEHLIVAN, Y. & ONAT, A. M. 2016. Sleep quality and factors affecting sleep in elderly patients with rheumatoid arthritis in Turkey. *Turkish journal of medical sciences*, 46, 1114-1121.
- PICCHIETTI, D. L., VAN DEN EEDEN, S. K., INOUE, Y. & BERGER, K. 2017. Achievements, challenges, and future perspectives of epidemiologic research in restless legs syndrome (RLS). *Sleep medicine*, 31, 3-9.
- PORTER, D., STURROCK, R. & CAPELL, H. 1994. The use of serum ferritin estimation in the investigation of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 12, 179-182.
- QIN, B., YANG, M., FU, H., MA, N., WEI, T., TANG, Q., HU, Z., LIANG, Y., YANG, Z. & ZHONG, R. 2015. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Arthritis research & therapy*, 17, 86.
- REYNOLDS, G., BLAKE, D., PALL, H. & WILLIAMS, A. 1986. Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 292, 659.

- SALAS, R. E., GAMALDO, C. E. & ALLEN, R. P. 2010. Update in restless legs syndrome. *Current opinion in neurology*, 23, 401.
- SALIH, A., GRAY, R., MILLS, K. & WEBLEY, M. 1994. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 33, 60-63.
- SCHENCK, C. H. & MAHOWALD, M. W. 1996. Long-term, nightly benzodiazepine treatment of injurious parasomnias and other disorders of disrupted nocturnal sleep in 170 adults. *The American journal of medicine*, 100, 333-337.
- SCHMIDAUER, C., SOJER, M., STOCKNER, H., HÖGEL, B., WENNING, G. & POEWE, W. 2005. Brain parenchyma sonography differentiates RLS patients from normal controls and patients with Parkinson's disease: P145. *Movement Disorders*, 20.
- SCHOLZ, H., TRENKWALDER, C., KOHNEN, R., KRISTON, L., RIEMANN, D. & HORNYAK, M. 2011a. Dopamine agonists for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- SCHOLZ, H., TRENKWALDER, C., KOHNEN, R., KRISTON, L., RIEMANN, D. & HORNYAK, M. 2011b. Levodopa for the treatment of restless legs syndrome. *Cochrane database of systematic reviews*.
- SEVIM, S., DOGU, O., CAMDEVIREN, H., BUGDAYCI, R., SASMAZ, T., KALEGASI, H., ARAL, M. & HELVACI, I. 2003. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*, 61, 1562-1569.
- SEVIM, S., DOGU, O., KALEGASI, H., ARAL, M., METIN, O. & CAMDEVIREN, H. 2004. Correlation of anxiety and depression symptoms in patients with restless legs syndrome: a population based survey. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 226-230.
- SHERRER, Y. S., BLOCH, D. A., MITCHELL, D. M., YOUNG, D. Y. & FRIES, J. F. 1986. The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 29, 494-500.
- SILBER, M. H., BECKER, P. M., BUCHFUHRER, M. J., EARLEY, C. J., ONDO, W. G., WALTERS, A. S. & WINKELMAN, J. W. The appropriate use of opioids in the treatment of refractory restless legs syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, 2018. Elsevier, 59-67.
- SILBER, M. H., BECKER, P. M., EARLEY, C., GARCIA-BORREGUERO, D., ONDO, W. G., OF THE WILLIS, M. A. B. & FOUNDATION, E. D. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, 2013. Elsevier, 977-986.
- SILVA, C., PERALTA, A. R. & BENTES, C. 2017. The urge to move and breathe—the impact of obstructive sleep apnea syndrome treatment in patients with previously diagnosed, clinically significant restless legs syndrome. *Sleep medicine*, 38, 17-20.
- STIASNY-KOLSTER, K., PFAU, D. B., OERTEL, W. H., TREEDE, R.-D. & MAGERL, W. 2013. Hyperalgesia and functional sensory loss in restless legs syndrome. *PAIN®*, 154, 1457-1463.
- STIASNY-KOLSTER, K., MAGERL, W., OERTEL, W., MÖLLER, J. & TREEDE, R. D. 2004. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain*, 127, 773-782.
- TAKASHINA, N., KONDO, H. & KASHIWAZAKI, S. 1990. Suppressed serum erythropoietin response to anemia and the efficacy of recombinant erythropoietin in the anemia of rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 17, 885-887.

- TAYLOR-GJEVRE, R. M., GJEVRE, J. A., SKOMRO, R. & NAIR, B. 2009. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 15, 12-15.
- TAYLOR-GJEVRE, R. M., GJEVRE, J. A., SKOMRO, R. P., NAIR, B. V. & LIM, H. J. 2011. Improved sleep efficiency after anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis patients. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, 3, 227-233.
- TAYLOR-GJEVRE, R., GJEVRE, J., NAIR, B., SKOMRO, R. & LIM, H. 2011. Components of sleep quality and sleep fragmentation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Musculoskeletal care*, 9, 152-159.
- TERSLEV, L., TORP-PEDERSEN, S., SAVNIK, A., VON DER RECKE, P., QVISTGAARD, E., DANNESKIOLD-SAMSØE, B. & BLIDDAL, H. 2003. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 48, 2434-2441.
- TRENKWALDER, C., ZIEGLGÄNSBERGER, W., AHMEDZAI, S. H. & HÖGL, B. 2017. Pain, opioids, and sleep: implications for restless legs syndrome treatment. *Sleep medicine*, 31, 78-85.
- TURESSON, C. & MATTESON, E. L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Mayo Clinic Proceedings*, 2006. Elsevier, 94-101.
- VAN DER LINDEN, M., KNEVEL, R., HUIZINGA, T. & VAN DER HELM-VAN MIL, A. M. 2011. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis & Rheumatism*, 63, 37-42.
- VREUGDENHIL, G., WOGNUM, A., VAN EIJK, H. & SWAAK, A. 1990. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Annals of the rheumatic diseases*, 49, 93-98.
- WALI, S., ALSAFADI, S., ABAALKHAIL, B., RAMADAN, I., ABULHAMAIL, B., KOUSA, M., ALSHAMRANI, R., FARUQUI, H., FARUQUI, A. & ALAMA, M. 2018. The association between vitamin D level and restless legs syndrome: a population-based case-control study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 14, 557-564.
- WALTERS, A. S., ALDRICH, M. S., ALLEN, R., ANCOLI-ISRAEL, S., BUCHHOLZ, D., CHOKROVERTY, S., COCCAGNA, G., EARLEY, C., EHRENBERG, B. & FEEST, T. 1995. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Movement Disorders*, 10, 634-642.
- WALTERS, A. S., ONDO, W. G., ZHU, W. & LE, W. 2009. Does the endogenous opiate system play a role in the Restless Legs Syndrome?: A pilot post-mortem study. *Journal of the neurological sciences*, 279, 62-65.
- WEBBER, M. P., MOIR, W., ZEIG-OWENS, R., GLASER, M. S., JABER, N., HALL, C., BERMAN, J., QAYYUM, B., LOUPASAKIS, K. & KELLY, K. 2015. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis & rheumatology*, 67, 1369-1376.
- WILLIS, T. 1977. *The London practice of physick*, Longwood Press.
- WILT, T. J., MACDONALD, R., OUELLETTE, J., KHAWAJA, I. S., RUTKS, I., BUTLER, M. & FINK, H. A. 2013. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 173, 496-505.

- WITTMAACK, T. 1861. Lehrbuch der Nervenkrankheiten, Ted 1: Pathologie and Therapie der Sensiblen Neurosen. *E. Schafer*.
- YANG, W.-M., ZHANG, W.-H., YING, H.-Q., XU, Y.-M., ZHANG, J., MIN, Q.-H., HUANG, B., LIN, J., CHEN, J.-J. & WANG, X.-Z. 2018. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *International immunopharmacology*, 62, 293-298.
- YOUNG, A. & KODURI, G. 2007. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 21, 907-927.
- YUNUS, M. B. & ALDAG, J. C. 1996. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *Bmj*, 312, 1339.
- ZHANG, X., ZHANG, D., JIA, H., FENG, Q., WANG, D., LIANG, D., WU, X., LI, J., TANG, L. & LI, Y. 2015. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature medicine*, 21, 895.
- ZHUANG, S., NA, M., WINKELMAN, J. W., BA, D., LIU, C.-F., LIU, G. & GAO, X. 2019. Association of restless legs syndrome with risk of suicide and self-harm. *JAMA network open*, 2, e199966-e199966.
- ZIMPRICH, A. 2012. Phenocopies in families with essential tremor and restless legs syndrome challenge Mendelian laws. Epigenetics might provide answers. *Parkinsonism & related disorders*, 18, 711-716.