

---

**ROMATOLOJİDE KLİNİK  
ARAŞTIRMALAR VE  
NESNEL TIP V**

---

## Romatolojide Klinik Araştırmalar ve Nesnel Tıp V

### Editör /

Prof. Dr. Hasan Yazıcı  
İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Romatoloji Bilim Dalı  
İstanbul

Birinci baskı © Deomed, 2012.

Yayın hakları Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği adına Deomed Reklam ve Yayıncılık Ltd. Şti.'ne aittir. 5846 Sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası uyarınca tamamı ya da bir bölümü, resim, tablo, şekil ve grafikler yazılı izin alınmaksızın elektronik ya da mekanik yöntemlerle kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz. Kaynak olarak gösterilmek koşuluyla alıntı yapılabilir.

### Yazıcı (Ed.)

Romatolojide Klinik Araştırmalar ve Nesnel Tıp V  
17 x 24 cm, VI + 106 Sayfa  
29 Şekil, 16 Tablo  
ISBN 978-975-8882-42-7

### Önemli Uyarı:

Bu kitabın içeriği, temel ve klinik araştırmalarla sürekli gelişmekte olan tıp biliminin güncel bilgi düzeyi çerçevesinde oluşturulmuştur. Editör ve yazarlar, kitabın hazırlandığı zaman diliminde, özellikle tanı ve tedavi uygulamaları ile ilgili olanlar başta olmak üzere tüm verilerin güncel olması ve hatasız basılması için özen göstermişlerdir. Konuyla ilgili bilgilendirme amacıyla hazırlanmış olan bu kitapta yer alan bilgi ve öneriler okuyucunun sağlık sorunları ile ilgili tıbbi tanı ve tedavi yerine geçmez. Tanı ve tedavi uygulamaları konusundaki sorumluluk kullanıcıların kendilerine aittir; yayınevi, editör, yazar, çevirmen, telif hakkı sahibi ve varsa sponsor için bağlayıcı değildir. Kitapta adı geçen ticari markalar, özellikle ilaç adları bilgilendirme dışında bir amaçla sunulmamaktadır. Kullanıcıların ilgili üreticilerin ürün bilgi kılavuzları ya da prospektüs bilgilerine bakmaları, şüpheli durumlarda bir uzmana danışmaları önerilir. Ayrıca kuşku uyandıracak pratik durumların yayınevine bildirilmesi rica olunur.

**deomed**®

### Deomed Yayıncılık

Acıbadem Cad. İsmail Hakkı Bey Sok. Pehlivan İş Merkezi  
No: 7 Kat: 1 34718 Kadıköy / İstanbul  
Tel: (0216) 414 83 43 Pbx Faks: (0216) 414 83 42  
www.deomed.com / e-posta: medya@deomed.com

Yayımcı sertifika no: 17821

Baskı / Birmat Matbacılık (0212) 629 05 59  
Cilt / Güven Mücellit (0212) 445 00 04

---

## İÇİNDEKİLER

---

*Romatolojide Klinik Araştırmalar ve Nesnel Tıp V*

---

<b>Önsöz</b>	<b>V</b>
<b>Türkiye’deki Romatolojik Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması</b>	<b>1</b>
<i>Nurullah Akkoç</i>	
<b>Sayılarla Pandemik İnfluenza A H1N1</b>	<b>13</b>
<i>Önder Ergönül</i>	
<b>Epidemiyolojide Sık Rastlanan Yanlılıklar</b>	<b>23</b>
<i>Banu Çakır</i>	
<b>Cochrane İşbirliği ve Kütüphanesi</b>	<b>29</b>
<i>Peter Tugwell</i>	
<b>Hastalık Aktivitesinin Gerçek Yaşamda ve Klinik Çalışmalarda Rapor Edilmesi</b>	<b>37</b>
<i>Yusuf Yazıcı</i>	
<b>Romatolojik Hastalıkların Prevalans Çalışmalarında Yakalama (Capture) ve Tekrar Yakalama (Recapture) Teknikleri</b>	<b>49</b>
<i>Alfred Mahr</i>	
<b>Vaskülitlerin Epidemiyolojisi</b>	<b>57</b>
<i>Alfred Mahr</i>	
<b>Eşdeğerlendirme ile İlgili Kişisel Bir Deneyim</b>	<b>67</b>
<i>Fehim Esen, Hasan Yazıcı</i>	
<b>Letter to Editor in Rheumatology</b>	<b>73</b>
<i>Hasan Yazıcı</i>	
<b>İnteraktif Oturum I</b>	<b>75</b>
<i>Vedat Hamuryudan, Banu Çakır</i>	
<b>İnteraktif Oturum II</b>	<b>89</b>
<i>Vedat Hamuryudan, Gülen Hatemi</i>	
<b>Dizin</b>	<b>105</b>

---



---

## ÖNSÖZ

---

*Hasan Yazıcı*

---

“Romatolojide Klinik Araştırmalar ve Nesnel Tıp V” de nihayet elinizde. Okuyucuyu bilmem ama içtenlikle söylüyorum, az çok araştırma metodolojisi bilirim sanırım, fakat bu seriden her derlediğim kitapçık bana da neler öğretmiyor neler. Buna hem içten seviniyor, hem de herhalde iyi bir şeyler yapıyoruz diyorum. Katkısı olan tüm arkadaşlara, MSD firmasına -en başta içerikten gerçekten uzak durma titizliklerine- ve Deomed Yayıncılık’a çok teşekkürler.

Düzenleme Kurulu adına  
Hasan Yazıcı

---

V

---



# Türkiye'deki Romatolojik Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması

N. Akkoç

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

Bu yazıda Türkiye'deki romatolojik hastalıkların epidemiyolojisi, diğer ülkelerle karşılaştırmalı olarak ele alınacaktır. İlk bölümde kendi merkezimizden ürettiğimiz romatoid artrit, ankilozan spondilit, Sjögren sendromu ve gut ile ilgili çalışmanın verileri, varsa diğer ülkelerdeki çalışmaların verileri ile birlikte sunulacaktır. İkinci bölümde ise Behçet hastalığı ve ailesel Akdeniz ateşi ile ilgili ülkemizde yapılmış çalışmalardan söz edilecektir.

Türkiye için konuşsak da romatoid artrit, ankilozan spondilit, Sjögren sendromu ve gut için yaptığımız bu çalışmalar aslında İzmir'in iki ilçesinde, Balçova ve Narlıdere'de yürütülen çalışmalardır. Bu ilçelerin seçilmesinin nedeni asistanların hafta sonu anketleri için bu bölgelere daha kolay ulaşabilmeleri idi. Ayrıca hastaların bir kısmının teyit için hastanemize gelme davetini kabulünün daha kolay olacağını düşündük.

Dört çalışma için de aynı örnek büyüklüğü hesaplandı. Balçova'nın nüfusu yaklaşık 120.000 civarındadır ve bunun 85.000'i 20 yaşın üzerindedir. Çalışma erişkin nüfusta gerçekleştirilmiştir.

Romatoid artrit, ankilozan spondilit, Sjögren sendromu ve gut prevalanslarının benzer olabileceğini öngörerek, %95 güven aralığında tahmini prevalansı %1 ve en kötü kalibre edilecek prevalansı da %0.5 kabul ederek yaklaşık 1300 kişi hesapladık. Ancak kümeleme örnekleme (*cluster sampling*) kullanılacağı için, bu tip örnekleme yapıldığında taranması gereken bu sayının genellikle bir tasarım etkisi ile çarpılması gerektiğinden ve bilinmeyen durumlarda bu sayı 2 ile çarpıldığından 1300'ü ikiyle çarptık ve yaklaşık 2600 kişiyi çalışmaya davet ettik. Toplam 845 tane küme saptandı ve her kümeden 26 tanesi randomize bir şekilde seçildi. Son olarak da her kümede 100 tane erişkinle görüşülmeye çalışıldı.

## Romatoid Artrit

Romatoid artrit çalışması için iki tane tarama ya da filtreleme sorumuz vardı [1]. Bunlardan bir tanesi, "Herhangi bir doktor size romatoid artrit veya iltihaplı eklem romatizması ve-

ya eklem romatizması olduğunuzu söylediy mi?”, diğeri de “İki veya daha fazla eklemınız de ardışık 4 hafta boyunca bir şişlik hissettiniz mi?” idi. İkinci soruyu, Manchester’da yapılan çalışmada kullanılan ve geçerliliği test edilmiş bir soru olmasından dolayı tercih ettik. Bu iki sorudan bir tanesine olumlu cevap veren hastalar daha sonra hastaneye muayene için çağrıldılar. Toplam 2887 kişiyle iletişim kuruldu. Bunlardan 2835 tanesiyle tam bir görüşme yapılabildi ve tam görüşme verileri elde edilebildi. 301 kişi tarama sorularından bir tanesine pozitif cevap verdi; bunlardan 240 tanesi hastaneye geldi ve iki romatolog tarafından muayene edildi. Hastalarda yapılan muayene sonucunda romatoid artrit düşünüldüğünde radyolojik değerlendirme ve romatoid faktör tayini yapıldı. Bunun sonucunda özellikle epidemiyolojik çalışmalar için modifiye edilmiş olan ACR 1987 revize kriterlerini kullandık. Bu kriterlere göre de 14 kişide romatoid artrit olduğunu tespit ettik. Buna göre de örneklemedeki kaba prevalans %0.49 olarak bulundu. Bu, Türk popülasyonuna göre standardize edildiğinde de %0.36 civarında bir prevalans değeri veriyordu.

Beklendiği üzere hastalık kadınlarda erkeklere göre daha sık görülüyordu. Hasta karakteristik değerlerinin bazılarını bakacak olursak, ortalama yaş 53 ve kadın erkek oranı 6’ya 1 idi. Hastalık başladığındaki ortalama yaş, semptom/hastalık başlangıcı olarak kabul edildiğinde 42, ortalama hastalık süresi 11 yıl, ortalama HAQ 1.6, ortalama sedimantasyon hızı 28, romatoid faktör pozitifliği %64 idi. Epidemiyolojik bir çalışmada, belki alanda daha düşük bir romatoid faktör pozitifliği beklenebilirdi ama hastalık süresinin olasılıkla 10 yıl olduğu düşünüldüğünde, romatoid faktör pozitifliğinin %64 olması ve %70 hastada erozyon görülmesi büyük bir sürpriz değildir. Bu 14 hastadan 9 tanesi daha önce tanı almış hastalardı, 5 hasta ise daha önce hiç tanı almamıştı. Yirmi sekiz kişi kendisinde daha önceden iltihaplı eklem romatizması veya romatoid artrit tanısı olduğunu söylediler. Bunların 9’unda yani yaklaşık üçte birinde tanı doğrulandı.

Bilenebildiği kadarıyla, Türkiye’de romatoid artrit ile ilgili yayınlanmış 3 romatolojik çalışma

daha bulunmaktadır [2]. İlk defa 1968’de Yenil tarafından yapılan çalışma [3] aslında iyi bir örneklem popülasyonu değildir çünkü özellikle o yıllarda Sağmalcılar Cezaevindekilerin %70’i zaten Balkanlar’dan göç eden kimselerden oluşmaktadır. O yüzden Türkiye’yi temsil etmesi çok mümkün görünmemektedir.

Diğer bir çalışma, Karadeniz Bölgesi’nde, Trabzon’da, fizik tedavi uzmanları tarafından yapılmıştır [4]. Bu çalışmada 20 yaşın üzerindeki 1825 kişi taranmış ama her ne kadar 1987 revize ACR kriterlerinin kullanıldığı belirtilse de metodoloji çok iyi tanımlanmamıştır. Anlaşılan kadarıyla tarama hastaların kendi bildirimlerine (*self-report*) göre yapılmıştır. Bulunan kaba prevalans %3.7’dir. Bu rakam çok gerçekçi bir veri gibi görünmemektedir ve iyi bir olasılıkla metodoloji sorunlarından kaynaklanmaktadır.

Türkiye’den diğer örneklerin sonucusu, Antalya’da, bizim çalışmamıza benzer şekilde randomize kümeleme örnekleme kullanılarak yapılmış bir çalışmadır [5]. Burada 20 yaş yerine 16 yaş üzerindeki popülasyon alınmış ve 1987 revize ACR kriterleri kullanılmıştır. Çalışmada %0.38’lik bir oranla, bizim standardize prevalansımıza benzer bir kaba prevalans bulunmuştur. Ancak 16 yaşın üzerindeki popülasyonda, bizdekine göre daha geniş bir yaş grubu bulunmaktadır. Burada vurgulanması gereken şudur: Eğer yapılan çalışmalar ortak bir popülasyon yapısına göre standardize edilmezlerse prevalansları birbiriyle karşılaştırmak son derece zordur ve güvenilirlikleri kısıtlıdır.

Dünyada romatoid artrit prevalansına baktığımız zaman, Türkiye’deki kaba prevalansın Akdeniz ülkelerine benzer olduğu söylenebilir [6]. İspanya, İtalya, Yunanistan ve Fransa’da biraz daha yüksek, Yugoslavya’da biraz daha düşük bildirilen prevalanslara benzerdir. Kuzey Avrupa’da ise daha yüksek prevalans rakamları bildirilmiştir. Romatoid artrit prevalansı için Avrupa’da yüksekten düşüğe bir kuzey-güney gradyanından söz edilmektedir.

Ancak aslında söz konusu kuzey-güney gradyanı dışında zamansal boyutta bakıldığında, 90’dan 2000’li yıllara kadar yapılan çalışma



malarda elde edilen prevalans rakamlarının, daha önceki prevalans rakamlarından daha düşük olduğu göze çarpmaktadır [7]. Kuzey ülkelerinde yapılan çalışmalar ise daha çok bu tarihten önce yapılmıştır. Bu noktada zamanla romatoid artrit prevalansının düşüyor olması yani zamansal bir eğilimin söz konusu olması yanında kanımca epidemiyolojik yöntemlerin gittikçe daha standardize hale gelmesinin ve böylece olgu tanımlaması ve doğrulamasının daha iyi yapılıyor olmasının rolü ön plandadır. Dolayısıyla son yıllarda ortaya konan prevalans rakamları daha gerçekçidir.

Prevalans rakamlarını karşılaştırırken, kabaca baksak bile, metodolojide çok dikkat etmemiz gereken bazı noktalar vardır.

Bunlardan bir tanesi çalışmaların hangi kayıtlara dayandığıdır. Yunanistan'da romatoid artrit ilgili olarak yapılan çalışmalar ele alındığında, Kuzeybatıda yapılan ve hastane kayıtlarına dayanan, ilk bildirilen çalışmada romatoid artrit için %0.31'lik bir prevalans verilmektedir [8]. Buna karşılık, Yunanistan'ın daha geniş bir yerini kapsayan, yaklaşık 9.000 hasta üzerinde yapılan bir alan çalışmasında %0.68 gibi yaklaşık iki misli bir prevalans bildirilmiştir [9]. Yine çok yakın zamanda yayımlanan bir posta anketi çalışması sonucunda, ACR kriterleri kullanıldığında %0.57 gibi, ilk çalışmaya göre daha yüksek bir prevalans rakamı elde edilmiştir [10]. Buradaki ilk çalışma hastane kayıtlarına dayanmakta iken, diğerleri ise toplum temelli (*community based*) dediğimiz alan bazında çalışmalardır. Fark buradan ileri gelmektedir. Eğer çalışmalar tıbbi kayıtlara dayanıyorsa, ki özellikle o ülkede tıbbi kayıtlar çok iyi tutulmuyorsa, prevalans değerleri her zaman daha düşük olabilmektedir. Çünkü hafif olgular hastaneye gitmeyebilmektedir. Örneğin burada romatologların kayıtları gözden geçirilmiştir ama bazı romatoid artritli hastalar, romatologlar yerine ortopedistlere ya da diğer branşlara gimektedirler. Sonuç olarak en gerçekçi prevalans rakamları, alan çalışmalarıyla daha iyi elde edilebilir diye söyleyebiliriz.

Prevalans çalışmalarını karşılaştırırken dikkat etmemiz gereken noktalardan bir diğeri, olguların tanımlanması (*case ascertainment*)

için kabul edilen kriterlerdir. Prevalansların karşılaştırılması için aynı kriterlerin ya da en azından benzer kriterlerin kabul edilmesi çok önemlidir. Yunanlılar bu amaçla 1987 ACR kriterlerini tanı için kullanan çalışmaları gözden geçirmişlerdir [11]. Benzer ACR kriterleri kullanılsa bile buradaki rakamlarda da en yüksek binde 10.7'dir. Bu Amerika'da yapılan bir çalışmanın rakamıdır. En düşük rakamlar ise yine Güney Avrupa'dan rapor edilmiştir. Amerika'dan verilen binde 10.7 oranı, 35 yaşın üzerindeki popülasyondaki rakamdır. Bu popülasyonda romatoid artrit daha yüksektir ve fark oradan gelmektedir.

Asıl dikkat edilmesi gereken aynı yöntemle farklı sonuçların ortaya konmasıdır. Örnek olarak Fransızlar'ın yaptığı iki çalışmayı ele alabiliriz: 1999'da Brittany'da yapılan ve daha sonra 2005'te bütün Fransa'da yürütülen iki ayrı çalışma [12,13]. Bu çalışmalar, aynı ülkede aynı metodoloji ile ve aynı kriterler kullanılmasına rağmen, %0.5 ve %0.3 gibi iki farklı sonuç vermiştir. Gerçi güven aralıkları birbirleriyle bir miktar örtüşmektedir ama yine de aynı araştırmacıların aynı yöntemle ve benzer tasarımla yaptıkları çalışmalardan iki farklı sonuç elde edilmiştir.

İlk yapılan, Brittany'da yürütülen çalışmada romatoid artrit ve spondiloartrit sıklığına bakılmıştır [12]. Önce telefon kayıtlarından 3000 kadar randomize örnek seçilmiş, daha sonra işyerleri çıkartılarak sonuçta 18 yaşın üzerindeki 2873 kişiyle görüşülmüştür. Bu 2873 kişiye onaylanmış bir anket uygulanmış ve gönüllü kişilerin yaptığı bu anket sonucunda, romatoid artrit şüphesi olan kişilere romatolog telefonla ulaşmıştır. Romatolog, bu telefon görüşmesinden sonra romatoid artrit tanısı düşünüyorsa bu hastaların romatologlarıyla temasa geçmek suretiyle tanıyı doğrulamıştır. Bu şekilde 15 olguda romatoid artrit tanısı konmuştur. İki hasta ise hiç romatoloğa gitmemiş veya yöresinde romatologu bulunmayan hastalardır. Buna rağmen bu iki hastadan alınan bilgilerden, hastaların romatoid artrit olduğu düşünülmüş ve bu hastalar kliniğe çağrılarak romatoid artrit tanısı teyit edilmiştir. Sonuç olarak 17 hastaya romatoid artrit tanısı konmuş ve Fransa için kaba prevalans bu ör-

nekte %0.62 bulunmuştur. Bu çalışmada, minimum prevalans diye bir oran da hesaplanmış, o da %0.53 bulunmuştur. Minimum prevalans, payda olarak 2873 kişiyi değil de 3055 kişiyi, yani yanıtızları (*non-response*) da hastalığı kabul etmektedir. Minimum prevalans her çalışmada verilmemektedir. Aslında verilmesi uygundur ve gerekmektedir. Çalışmada standardize prevalans da %0.5 olarak hesaplanmıştır.

Sonraki çalışmada, bir öncekinden çok küçük farklılıkları olan aynı anket Fransa'nın değişik bölgelerinde uygulanmıştır [13]. Çalışmada Fransa'nın genelinden 9400 kişi ile görüşülmüştür. Bu kez romatolog telefon konuşması sonucunda 36 kişide romatoid artrit tanısı düşünülmüştür. Hastaların romatologlarıyla görüşüldüğünde 30 kişide bu tanı teyit edilmiştir. Altı kişi ayrıca muayene edilmiş ve bunların 2'sinde de tanı teyit edilmiştir. Sonuçta 32 kişi saptanmıştır. Burada bulunan standardize prevalans %0.31'dir. Bir önceki çalışmada kaba prevalans %0.62, standardize prevalans %0.5 idi; yani ikinci çalışmanın sonucu daha düşük çıkmıştır. Aradaki fark şuradan kaynaklanmaktadır; bu çalışma bütün Fransa'yı, daha önceki çalışma ise sadece Britanny'yi kapsamaktadır. Ancak sadece, Britanny bölgesine baktığımız zaman dahi iki tane ve birbirinden oldukça farklı iki kaba prevalans, 0.16 ve 0.29, görüyoruz. Bunlar ilk bulunan kaba prevalansın güven aralıklarının bile dışındadır. Bu bize rakamları karşılaştırırken, epidemiyolojik çalışmaların aslında tekrar üretilebilirlikleri yoksa, çok bir şey vermediğini gösterir. Aslında her zaman sayıların kendilerinden ziyade güven aralıklarını karşılaştırmak gerekir.

### Ankilozan Spondilit ve Spondiloartrit

Ankilozan spondilit ve spondiloartrit sıklıkları yine bizim kendi çalışma popülasyonumuzda yaptığımız çalışmalardandır. [14] Buradaki sorulardan bir tanesi "daha önceden ankilozan spondilit veya spondiloartrit tanısı aldınız mı?"; diğeri ise "hiç bel ağrınız oldu mu? Eğer bel ağrınız olduysa, sabahları olan bu bel ağrınız egzersizle veya hareketle iyileşiyor muydu?" idi. Bu soruları önce kendi ankilozan spondilit hastalarımızda doğruladık; yaklaşık

%92 bir sensitivitesi vardı. Aslında o doğrulamayla ilgili çalışma da, ayrı bir çalışma olarak yayımlandı. Burada da 2887 kişiyle iletişim kuruldu, 2835 tanesinden veri elde edilebildi. 2887 kişinin 1781'i yani yaklaşık %63'ü hayatı boyunca bel ağrısı çektiğini söyledi, ki bu genellikle Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla benzer bir orandır. Bu kişilerin %14'ünde bel ağrısı inflamatuvar nitelikli gibiydi ve ayrıca daha önceki romatoid artrit çalışmasında da 8 hastaya spondiloartrit tanısı konmuştu. Ayrıca 8 kişi de kendisine daha önce ankilozan spondilit veya spondiloartrit tanısı konduğunu doğrulamıştı. Dolayısıyla toplam 422 kişiye daha sonra telefonla ulaşıldı. Bel ağrıları tekrar ayrıntılı olarak sorgulandı ve 145 kişideki ağrının inflamatuvar olduğundan şüphelenildi. Bunun üzerine bu kişiler hastaneye çağrıldı. Çağrılanların %83'ü klinik muayene için hastaneye geldiler. Klinik muayene sonucunda 88 kişiden radyografi istemek gerekti. Bunların 86 tanesi direkt olarak radyografik incelemelerini yaptırıldı. Direkt radyografik inceleme iki grup tarafından yapıldı. Her grupta iki kişi vardı. Önce birinci grup radyografileri değerlendirdi ve sakroiliit olduğuna karar verdikleri radyografileri sonra ikinci bir grup değerlendirdi. Bu birinci grup ile bir konsensus sağlanamadığında veya ikinci gruptaki iki kişi arasında bir konsensus sağlanamadığında BT çekildi; bu şekilde toplam 8 hastada BT'ye gerek görüldü. Bunların 5'inde sakroiliit saptandı. İki hastadan da MR istendi ve bunlarda da sakroiliit saptandı. Sonuç olarak 31 hastada spondiloartrit tanısı, Avrupa spondiloartrit kriterlerine göre konuldu. Bunlardan 8 tanesine modifiye New York kriterlerine göre ankilozan spondilit tanısı kondu ki bunlardan 4 tanesi daha önceden ankilozan spondilit tanısı alan hastalardı. On altı hastada farklılaşmamış spondiloartrit ve bir hastada reaktif artrit tanısı kondu. Bu rakamlar üzerinden baktığımız zaman spondiloartrit prevalansı bizim örneklerimizde %1.05 olarak bulundu. Ankilozan spondilit prevalansı %0.5 olarak saptandı. Spondiloartrit, birçok çalışmada olduğu gibi kadınlarda, ankilozan spondilit ise erkeklerde daha sıkı ama ankilozan spondilitte bilinen farktan çok daha az bir erkek dominansı görüldü.

Ankilozan spondilit prevalansı sözünü ettiğimiz toplumlarda HLA-B27 prevalansı paralel gitmektedir. Bu bakımdan Türkiye'deki HLA-B27 prevalansından da biraz söz etmek gerekir. Türkiye'deki sağlıklı kontrollerde HLA-B27 sıklığı %7 ila %11 arasında değişmektedir [15-18]. Fakat asıl ankilozan spondilitli hastalarla HLA-B27 arasındaki ilişki Türkiye'de daha zayıf görünmektedir. 2008 yılında yapılan bir çalışmada, 172 hastanın %70'inde HLA-B27 pozitifliği saptanmıştır [19]. Bizim de yaklaşık 150 kadar yayımlanmamış kendi olgumuz bulunmaktadır. Orada da elde ettiğimiz HLA-B27 prevalansı gerçekten %70'e çok yakın; (yaklaşık %72) bir rakamdır. Bunun dışında, daha önce yayımlanmış, yine fizik-tedavi uzmanlarının yaptığı bir çalışma vardır [20]. Burada daha da düşük, 43 hasta üzerinde %60 civarında bir HLA-B27 prevalansı bulunmuştur.

Türkiye'de ankilozan spondilit HLA-B27 ilişkisinin bu kadar zayıf olması, bunun Türkiye'deki alt-tiplerle ilişkili olup olamayacağı sorusunu akla getirmektedir. Bilindiği gibi HLA-B27 alt tiplerinden özellikle B27-06 daha çok Asya'daki bazı toplumlarda, B27-09 ise Sardunya ve İtalya'da bulunmaktadır. Bunlar ankilozan spondilitle ilişkili olmayan alt tiplerdir. Bu bakımdan Türkiye verilerine baktığımız zaman bu hastalıkla ilişkili olmayan alt tipler Türk popülasyonunda bulunmamaktadır. Türkiye'de de en sık, Kuzey Avrupa ülkelerinde olduğu gibi B27-05 ve B27-02 alt tipler görülmektedir. Ancak şöyle bir fark söz konusudur: Kuzey Avrupa'da %90 oranında B27-05 ve %10 oranında B27-02 varken Türkiye'de bu oran, %43'e %30 gibidir. Türkiye'deki alt tip dağılımı Kıbrıslı Rumlar'a, Yunanlılar'a, Lübnanlılar'a ve hatta bir miktar Yahudiler'e benzer. Bunun da aslında Akdeniz sahasında yaşayan toplumların tarihsel akrabalığını göstermesi açısından bir başka bulgu olduğunu söyleyebiliriz.

Ankilozan spondilitin prevalansı, HLA-B27 prevalansının yüksek olduğu ülkelerden örneğin Norveç'te oldukça fazladır; %1'in üzerinde prevalans rakamları bildirilmektedir. Ancak mesela Finlandiya veya Macaristan gibi ülkelere baktığımız zaman, orada %10'un üzerinde bir HLA-B27 prevalansı vardır ancak bildirilen ankilozan spondilit prevalansı %0.15 ve %0.23'tür. Kabaca dünyada HLA-B27 prevalan-

sıyla ankilozan spondilit arasında bir ilişki varsa da bu çok sıkı bir ilişki değildir. Türkiye'de de benzer durum söz konusudur. Türkiye'de daha önce, yine Yenal'ın, 1436 ordu mensubu üzerinde yaptığı ve sadece erkeklerin alındığı bir çalışmada %0.14'lük bir ankilozan spondilit prevalansı bulunmuştur [21]. Fakat sadece askere alınan gençlerden ve %85'i 20-22 yaştan oluşan bu örneklem oldukça kısıtlı bir popülasyondur. Ankilozan spondilitli hastaların bir kısmı zaten orduya dolayısıyla hiçbir zaman örneklem içine alınmayacak olduklarından buradaki yanlılığı tahmin etmek güç değildir ve prevalans tahmininin düşük olduğunu söyleyebiliriz.

Avrupa'daki spondiloartrit prevalansına bakıldığında, yeni yapılan çalışmalara göre örneğin İtalya ve Litvanya'da, Türkiye'deki gibi nispeten daha yüksek, %1 civarında, bir prevalans vardır [14,22,23]. Bunun da spondiloartrit konseptinin olasılıkla yıllar içerisinde daha iyi kavranmasıyla olabildiğini düşünebiliriz. Avrupa'da bildirilen en düşük seronegatif artrit prevalansı %0.24 ile İskoçya'dandır [24]. Fakat bu çalışma yine hastane kayıtlarına dayanan bir çalışmadır ve düşük tahminin nedeni bu olabilir. En yüksek bildirilen prevalans ise Almanların meşhur Berlin çalışmasında yer almaktadır [25]. Ancak bu çalışma da aslında bir alan çalışması değildir.

Avrupa'daki epidemiyolojik çalışmalarda verilen spondiloartrit alt tiplerinin dağılımına bakıldığında, örneğin Türkiye'de en çok görülen alt tiplerin ankilozan spondilit ve indifferen-siyel spondiloartrit olduğu görülmektedir [14]. Yine Almanlar'da da benzer şekilde, en çok görülen alt tipler ankilozan spondilit ve indifferen-siyel spondiloartrittir [25]. Buna karşılık Yunanistan'da ve İtalya'da ankilozan spondilit ve psoriatik artrit en çok görülen alt tiplerdir [22,27]. Aslında ankilozan spondilit, birçok ülkede, birçok toplumda en sık görülen spondiloartrit alt tipidir.

Almanların yukarıda sözü edilen Berlin çalışması, en yüksek spondiloartrit prevalansını bildiren çalışmadır [25]. Çalışmada 174 HLA-B27 pozitif, 174 de HLA-B27 negatif kan donörü olmak üzere 348 kişi seçilmiş ve bu kişilere anket gönderilmiştir. Kişilerin %80'i, B27 pozitif ve B27 negatifliği açısından çok dengeli bir

şekilde anketi cevaplamışlardır. Bunun sonucunda 20 hastada ESSG kriterlerine göre spondiloartrit tanısı konmuştur. Bu 20 hastanın 19'u B27 pozitif ve 1 tanesi de B27 negatiftir. Almanlar'ın bu çalışmasında, bizim çalışmada da olduğu gibi bir fark daha vardır; MRI kullanılmıştır. Araştırmacılar tanı koyarken MRI bulgularını da dahil etmişlerdir. Bu hastalardan 9 tanesine de yani %45'ine ankilozan spondilit tanısı koyup, daha sonra, Berlin'deki popülasyonda %9.3 B27 sıklığı olduğunu düşünerek, buna göre bu B27 pozitif ve B27 negatif donörlerden elde ettikleri verileri Berlin nüfusuna projekte etmişler ve sonuçta da spondiloartrit için %1.9 ve ankilozan spondilit için de %0.86 gibi en yüksek prevalans rakamlarını ilk bildiren grup olmuşlardır. 1998 tarihli bu çalışmaya bakıldığında, aslında Arthritis & Rheumatism'de yayımlanmış olmasına rağmen çok temel metodolojik bazı hatalar göze çarpmaktadır. Bunlardan bir tanesi, en basiti, bu donörlerin yaş ve cinsiyet bakımından dağılımının, Berlin'deki popülasyondan çok farklı olmasıdır. Örneğin çalışmanın örnekleminin %67'si erkektir ve örneklem çoğunlukla genç popülasyondan oluşmaktadır. Ankilozan spondilitin genç erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olduğu bilindiğinden, burada aslında mutlaka Berlin popülasyonuna göre bir standardizasyon yapılması gerekmekte idi. Bu çalışmayla ilgili söylenebilecek diğer sorun şudur: 140 hastada 19 tane yani %13.6 oranında spondiloartrit olmasıyla kabul edilebilir güven aralıkları elde edilebilir ve buradan bir projeksiyon yapılabilir. Ama HLA-B27 negatif 133 hastadan bir tanesinde bulduğunuz %0.7'lik oranın güven aralığı çok geniştir. Buradan büyük bir popülasyon projeksiyonu yapıldığında yanılma payı çok fazla olabilir. Bunun da ötesinde, bu spondiloartrit prevalansını hesapladıktan sonra, "Biz ilk örneğimizde %45 hastadan ankilozan spondilit tanısı bulmuştuk, dolayısıyla bu bulduğumuz 1.9'u %45'le çarparak %0.6 bulduk. Bu da ankilozan spondilit prevalansıdır." demiş. Oysa biliyoruz ki ankilozan spondilit ve spondiloartritin HLA-B27 ile ilişkisi birbirinden çok farklıdır. Dolayısıyla bunların prevalanslarının ayrı ayrı hesaplanması gerekmektedir. Bu çalışmada yapılan çok basit hata idi ve bu yönde yazdığımız bir mektuptan sonra yazarlar bunları düzelttiler [27]. Ankilozan spondilit için ilk bil-

dirdikleri rakam %0.86 yerine %0.55 olarak, spondiloartrit için de %1.9'dan %1.73'e değişti. Bu örnek, aslında çok iyi dergilerde yayımlanmış epidemiyolojik çalışmalarda bile hala metodolojik zaafklar olabildiğinin bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir.

Öte yandan Avrupa'da yeni yapılmış, spondiloartrit prevalansını düşük bildiren alan çalışmalarından bir tanesi, ilk bölümde de sözü edilen Fransız çalışmasıdır [13]. Bu çalışmada romatoid artrit için %0.34 kaba prevalans bulunmuş, oran standardize edildiğinde %0.31 olmuştur. Spondiloartrit için %0.31 kaba prevalans verilmiş, standardize edildiğinde %0.30 oranı bulunmuştur. Ancak ankilozan spondilit ve psoriatik artrite bakıldığında şunlar göze çarpmaktadır: 29 spondiloartrit olgusu tanımlanmış olup bunların 14 tanesi ankilozan spondilittir. Kaba prevalans %0.15'tir ancak standardize ettikleri zaman bu oran yarıya inmiştir. Buna karşılık psoriatik artritli olarak tanımlanan olgu sayısı daha az, kaba prevalans %0.13, standardize prevalansı ise yükselmiştir. Anlaşılan kadarıyla burada standardizasyon aslında iki basamaklı yapılmıştır. İlk önce her bölgedeki örneklemin büyüklüğüne göre orantısal bir ağırlık saptanmıştır ki bu mantıklı bir durumdur. Ancak rakamlar küçük olduğu için, hem bu yapıp daha sonra da cinsiyet ve yaşa göre düzeltme yapıldığında, küçülen rakamlarda böyle kaba prevalanslarda çok büyük bir fark ortaya çıkabilmektedir.

Asya'ya bakıldığında zaman Çin'de de genellikle Avrupa'ya benzer bir ankilozan spondilit prevalansı ve spondiloartrit prevalansı vardır [27]. Türkiye'dekine benzer şekilde, örneğin ankilozan spondilit için %0.30, spondiloartrit için %1'in üzerinde bildiren prevalans değerleri söz konusudur. Buna karşılık Asya'da özellikle Tayland ve Vietnam'da daha düşük prevalanslar bildirilmiştir. Japonya'da ise hepimizin bildiği gibi çok düşük HLA-B27 prevalansı vardır; oran %1'in altındadır. Buna bağlı olarak da belki çok düşük bir ankilozan spondilit prevalansı söz konusudur. Fakat Tayland ve Vietnam'daki prevalans rakamlarının düşüklüğünde dikkate alınması gereken nokta şudur: Asya'daki bütün çalışmaların hepsi COPCORD (*Community-Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases*) çalışmalarıdır.

COPCORD çalışmaları aslında tek bir hastalığı araştıran çalışmalar değil, birden fazla şeyi araştıran çalışmalardır. Ve yine biliyoruz ki anketler çok amaçlıdır. Birden fazla şeyi araştırıyorsanız, araştırdığınız hastalıkların prevalansı tek başına araştırdığınız anketlere göre daha düşük bulunmaktadır.

Ülkeler arasındaki prevalans rakamlarını karşılaştırırken, benzeri metodoloji olması gerektiğine dikkat çekildiği gibi, aslında hastalıklar arasındaki prevalansları karşılaştırırken de yine metodolojinin ve popülasyonun benzer olmasına çok dikkat etmek gerekmektedir. Dolayısıyla, romatoid artrit ile spondiloartrit prevalansı ve ankilozan spondilit prevalansı en iyi şekilde, aynı popülasyonda yapılan çalışmalarda karşılaştırılabilir. Bu açıdan bakıldığında Türkiye'deki prevalanslar İtalya, Litvanya ve Çin gibi ülkelerdeki verilerle benzerlik göstermektedir.

### Sjögren Sendromu

Yaptığımız çalışmada Sjögren sendromu için tarama soruları olarak Avrupa-Amerika kriterlerinin oküler semptomları ve oral semptomları sorgulandı [29]. Her bir semptom için üç sorudan herhangi bir tanesine cevap veren, her iki grupta olan hastalar tarama pozitif olarak kabul edildi. Hem kseroftalmi hem de kserostomi, yani her iki gruptan pozitif cevap veren, yaklaşık 160 hasta muayeneye çağrıldı. Bunlardan %54'ü muayeneye geldi ve klinik incelemeye alındılar. Burada önceki çalışmalarımıza oranla daha düşük bir yanıt oranı vardı. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitte ise %80 bir yanıt oranı almıştık. Çünkü Sjögren sendromunda, göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve hastaları çok rahatsız eden semptomlar olmadığından buradaki yanıt oranının düşük olması doğal karşılandı. Bu 86 hastanın hepsinde seroloji, Schirmer gibi noninvazif testler yapıldı. Sonuçta Sjögren tanısı düşündüğümüz 27 hastaya dudak biyopsisi önerildi. On dokuz tanesi alt dudak biyopsisini kabul etti ve 6'sında fokus skoru 1'in üzerinde bulundu. Sonuç olarak, Avrupa-Amerika kriterlerine göre 6 hastada primer Sjögren sendromu, Avrupa kriterlerine göre de 10 hastada Sjögren sendromu tanısı kondu. Avrupa-Amerika kriterleri, aslında iki

tane subjektif, dört tane de objektif kriter içermektedir. Bu altı kriterden dört tanesi varsa, ancak mutlaka objektif kriterlerden ikisi olan dudak biyopsisi veya anti-Ro/anti-La antikor pozitifliğinden birinin olması gerekir, o takdirde tanı konabilmektedir. Avrupa kriterlerinde ise, oto-antikorlardan Ro ve La dışında anti-nükleer antikor ve romatoid artrit pozitifliği vardır. Ayrıca dudak biyopsisi veya oto-antikorda pozitiflik gibi bir koşul olmadığından Avrupa kriterleri daha yumuşak kabul edilmektedir. Bu yüzden de prevalans rakamları daha fazla olmaktadır. Örneğin, bizde de Amerika kriterlerini dolduran 6 hastanın hepsi Avrupa kriterlerini de dolduruyorlarken 4 hasta sadece Avrupa kriterlerini doldurdu. Sonuçta, Avrupa-Amerika kriterlerine göre %0.21 gibi bir kaba prevalans, %0.16 gibi de bir standardize prevalans hesapladık.

Değişik toplumlarda yapılan Sjögren sendromu çalışmalarında çok değişik yaş grupları kullanılmış olduğundan prevalansları karşılaştırmak son derece zordur. Kriterler çok farklıdır; bazılarında hiçbir spesifik tanı kriteri kullanılmamış, kimisinde Kopenhag, kimisinde San Diego, kimisinde Avrupa, kimisinde de Avrupa-Amerika kriterleri kullanılmıştır [29]. Ancak bizim çalışmamıza benzer bir alan çalışması Yunanistan'da Andrianakos ve ark. tarafından yapılmıştır [30]. Bu alan çalışmasında %0.15 gibi bir prevalans bulunmuştur. Bu bizim bulduğumuz rakama son derece benzerdir; bizde de standardize prevalans %0.16 idi. Ege Üniversitesi'nde, Avrupa-Amerika kriterleri temelinde yapılan bir çalışmada %0.7 oranıyla daha yüksek bir prevalans bulunmuştur. Fakat bu çalışma sadece kadınlarda yapılmıştır. Bunun dışında bu farklılığı açıklayacak bir neden bulunmamaktadır [31].

### Gut

Gutla ilgili çalışmamızda ilk tarama sorusu olarak, bir aydan daha uzun süren eklem ağrısının varlığı sorgulandı. Buna evet yanıtını veren hastada, bu ağrıya birlikte şişlik, kızarıklık veya hareket kısıtlılığı varsa, filtre sorusu pozitif olarak değerlendirildi; diğer soru ise daha önceden gut tanısı olup olmadığı idi. 312 hasta tarama pozitifliği ve bunlardan %80'i klinik mu-



ayeneye geldiler. Sonuçta 11 hastada Wallace kriterlerine göre gut tanısı kondu. Gut prevalansını araştıran bazı çalışmalarda atak olmadan da tanı konmasını sağlayan Wallace kriterleri %84 sensitiviteye ve %100 spesifiteye sahiptir [32]. Ancak bu kriterlerin sensitivite ve spesifitesinin gerçek klinik ortamda daha düşük olduğunu öne süren, yakın zamanda yayınlanan iki çalışma daha vardır.

Biz kendi örneklerimizde gut prevalansını, kaba prevalans olarak %0.39 olarak bulduk. Buna karşılık, standardize prevalans %0.33 idi. Hasta karakteristiklerine baktığımız zaman, 8 hasta erkek, 3'ü kadındı. Erkek hastalar, kadın hastalara göre nispeten daha genç hastalardı. İlk tutulan eklem, %80 oranıyla, metatarsofalangeal eklem idi. Onu %10 oranıyla ayak bileği eklemleri izliyordu. Hastaların %80'i monoartiküler, %20'si poliartiküler tutulum tanımlandılar. Bu çalışmayı yaparken, Türkiye'de hiperürisemi prevalansı ile ilgili bir çalışma olmadığını da fark ettik ve asıl gut çalışması henüz yayıma hazırlanamamasına karşılık hiperürisemi çalışmasını yayımladık [33]. Bu çalışmada da gördük ki aslında Türkiye'de hiperülsemi prevalansı %12'dir, yani düşük değildir. Bu prevalans dünya ortalamasında bir orandır. Eğer dünyaya bakacak olursak, örneğin, Sjögren için söylediğimiz şeyi aynen gut için de söyleyebiliriz: Çalışmaları karşılaştırmak son derece zordur. Burada da değişik yaş grupları vardır. Cinsiyet ayrımları farklı tasarımlara sahiptir. Dünyadaki çalışmalarda hiperüriseminin, örneğin İngiltere'de (erkeklerde bildirilen) %7.2, Almanya'da %28.6, Amerika'da %5.8, buna karşılık örneğin Tayvan'da Aborijinler'de %41.4 gibi bir oranla daha yüksek ama Tayvanlılar'da %11 oranıyla daha düşük olduğu, oldukça farklı prevalans değerleri bildirilmiştir [33]. Örneğin en yüksek hiperürik asit prevalanslarından bir tanesi %25.3 oranıyla Çin'in Quindao bölgesindedir. Fakat buradaki gut prevalansı, bizim bildirdiğimiz prevalansa oldukça benzer şekilde %0.36'dır. Gut prevalansı Yeni Zelanda Mauri'lerinde yüksek, ama bu ülkedeki Avrupa kökenlilerde %3 civarındadır. Almanya ve İngiltere'de klinik veritabanları üzerinde yapılan yeni bir çalışmaya göre gut prevalansı %1.4'tür. Yunanlılar'ın en son yap-

tıkları posta anket çalışmasında bildirdikleri %4.75 gibi yüksek prevalans ise ağırlıklı olarak deniz ürünleriyle beslenmeye dayandırılmıştır.

### Behçet Hastalığı

Behçet ile ilgili Türkiye'de yapılmış 5 çalışma vardır. Bunlardan biri kentsel bölgede, biri varoşlarda, 3 tanesi de kırsal bölgede yapılmış çalışmalardır. En eskisi, 1980'li yılların başında Hasan Yazıcı'nın da içinde olduğu, Silivri'de yürütülen bir çalışmadır [34]. Sonrasında 1988'de Ordu'da, 2002'de Ankara'da, 2003'te İstanbul'da ve 2004'te Trakya'da yapılan çalışmalar gelmektedir [35-38]. 1981 ve 1988'deki çalışmalarda O'Duffy kriterleri, daha sonrakilerde ise uluslararası Behçet kriterleri kullanılmıştır. Taranan yaş grupları genelde birbirine benzemektedir. En düşük prevalans 2004'te Trakya'da yapılan çalışmanın bildirdiği yüzde yirmi oranıdır [38]. Buna karşılık en yüksek prevalans değerleri, 2003'te Azizlerli tarafından İstanbul'da yapılan çalışma ile 1988'de Ordu'da Yurdakul'un yürüttüğü çalışmalarda elde edilmiştir; oranlar kabaca yüzde binde dört yüz civarındadır [35,37]. Farklılıkların nereden geldiğini şu an için bilmek çok kolay değildir. Tanı konan hastalarda Behçet bulgularına baktığımız zaman, genital ülserlerin %75 gibi birbirine oldukça benzer oranlarda olduğu görülmektedir. Diğer dikkat çeken bulgu, İstanbul'daki çalışmada yaklaşık %50 oranında daha önceden tanı almış hastaların tanımlanmış olduğudur [37]. Ordu'da ise 19 hastanın sadece 1 tanesi daha önceden tanı alan hastadır [35]. Ankara'da da yine 16'ya 9, yani %50 gibi bir oranla tanı alan hastalar olasılıkla büyük merkezlerde yaşayan hastalardır [36]. Tabii sağlık merkezine erişimleri daha kolay olduğundan daha önceden tanı alabildiklerini düşünmek gerekir. Paterjiye baktığımız zaman, özellikle Ordu'nun Çamaş ilçesinde %33 paterji pozitifliği görülmektedir ki o çalışmada aynı zamanda Behçet hastası şüphesi olmayan hastalarda %7 gibi bir paterji pozitifliği bildirilmiştir [35]. Paterji pozitifliği, uygun semptomları olmayan hastalarda yalancı Behçet tanısı koydurabilecek bir bulgudur.

Aslında dünyada Behçet prevalansı ile ilgili oldukça fazla sayıda çalışma vardır [39]. Dünyadaki Behçet prevalansında en yüksek rakamlar Türkiye'den yayımlanmıştır. Bilinen en düşük rakam bile yüz binde seksendir. Buna karşılık, Türkiye'den sonra Japonya'da, İran'da ve Suudi Arabistan'da, hatta İsrail'de yine ikinci derecede prevalans, Türkiye'den düşük olsa da dünyanın geri kalanına göre yüksektir. Buna karşılık Behçet, Avrupalı toplumlarda yüz binde birin bile altında, oldukça nadir görülen bir hastalıktır.

### Ailesel Akdeniz Ateşi

Ailesel Akdeniz ateşi (FMF) ile ilgili Sivas, Denizli, Tokat'ta yapılan çalışmaların yanı sıra, bir de Türkiye çalışması bulunmaktadır [40-43]. Bunlardan 1998 tarihli Türkiye çalışmasında bildirilen kesin FMF prevalansı %0.28'dir [40]. Bazı yayınlarda prevalans %0.93 olarak telaffuz edilse de aslında %0.93 o yayının kendisinde bile olası FMF tanısı olarak geçmektedir. Bu çalışmanın kanımca en eksik tarafı, FMF tanısı konan kişilere daha sonra olgu teyidi yapılmamış olmasıdır. Büyük olasılıkla, bu FMF tanısı için kriterlerin, aslında çalışma bittikten sonra üretilmiş olduğu düşüncesini taşımaktayım; zaten yayında öncesinde yapıldığı da hiç söylenmemektedir. Dolayısıyla %0.28 rakamını daha uygun kabul etmek gerekir ve bu %0.28 rakamı da daha önceden FMF tanısı alan hastalardır. On hastanın daha önceden FMF tanısı aldığı ve bu 10 hastanın 5'inde aile öyküsü olduğu belirtilmektedir. Bunun dışında yüksek bir prevalans, Tokat'ta yapılan çalışmada görülmektedir [43]. 1095 kişi üzerinde yapılan çalışmada %0.82 gibi yüksek bir prevalans saptanmıştır. Ancak burada örneklem sayısı oldukça küçüktür. Ayrıca kadınların oranı daha yüksektir. Tel Hashomer kriterleri kullanılmıştır ve kişilerin hiçbirinde daha önceden FMF tanısı bulunmamaktadır. Özetle FMF prevalansı Türkiye'de %0.25 ile %0.82 arasındadır (0.82 rakamını kullanmak ne kadar doğru bilemiyorum çünkü yazarlar yayının kendisinde bile olasılıkla hakemlerin önerisiyle frekans terimini kullanmışlardır).

### Sonuç

Sonuç olarak, Türkiye'de romatolojik hastalıklarla yapılan epidemiyolojik çalışmalar oldukça sınırlıdır ve erişkinlerde yapılmış ulusal bir çalışma bulunmamaktadır. Hepsi bölgesel çalışmalardır. Spondiloartrit Türkiye'de rastlanan en sık inflamatuvar romatizmal hastalık gibi görünmektedir. Ancak daha önce de belirttiğim gibi, farklı hastalıkların prevalans değerlerini karşılaştırırken, aynı popülasyonda benzer metodolojiyle bakılması, farklı ülkelerdeki farklı popülasyonlardaki prevalans rakamlarının karşılaştırılması için de yine benzer metodoloji kullanan çalışmaların kullanılması gerektiği unutulmamalıdır.

**G. Hatemi:** Bir taramadan sonra yanıt oranı düşük olduğu zaman onu düzeltmenin en iyi yöntemi nedir? Mesela sizin Sjögren'de %50 civarında yanıt oranı var. Bu minimum verilmişti daha önce ama sizin verdikleriniz minimum değil galiba, onlar bir şekilde düzeltilmiş halde.

**N. Akkoç:** Hayır, aslında kümeleme örnekleme dediğimizde tüm hastalıklar için biraz farklı olur diye düşünüyorum, örneğin FMF Türkiye çalışmasında 10 hastanın 5'i aynı aileden. Kümeleme örneklemesinin sonucu aynı aileden tüm bireylerle görüşülüyorsa, yani öyle bir aileye denk geldiğimiz zaman frekans rakamları çok değişiyor. Şimdi, yanıtı düzeltmenin iki tane yolu var. Mesela Norveçliler'in ankilozan spondilit çalışmasında var o. Yanıtı düzeltmenin hasta kayıtlarını kontrol etmişler. Onların hasta kayıtlarında aldığı tanıları bakmışlar ve bir de kendi yanıt verenlerinin hastane kayıtlarına bakmışlar ve sonuçta, gerçekten yanıtı düzeltmiş hastaların oranının yine benzer olduklarını söylüyorlar. Ama bana göre olasılıkla, en önemli şey, minimum prevalansı hesaplamak. Çünkü bu tip kronik hastalıklar da genellikle yanıtı düzeltmiş hastaların oranını gösteriyor.

**Bir Katılımcı:** Aslında Gülen'in sorusunun tam cevabı şu: Bizim paydalar sürekli genel popülasyon olduğu için hepsinde de minimum prevalans var.

**N. Akkoç:** Ama hayır, kümeleme örnekleme kullanınca örnekleme şöyle bir yanlış oluşuyor: Zaten kümeyi hesapladığınız zaman 100 kişiye ulaşıncaya kadar gidiyorsunuz. Bütün kümeleme örnekleme kullandığınız zaman orada yanıt oranı hiç görünmüyor, diğer bütün küme örneklem çalışmalarında öyle.

**Y. Karaaslan:** Nurullah Hocam, teşekkür ederim. Sizin verdiğiniz rakamlara göre Türkiye'de 250.000 romatoid artrit, 350.000 de ankilozan spondilit hastası var.

**N. Akkoç:** Yok, siz 70 milyonla çarptınız. Onu 20 yaşın üzerindeki nüfusla çarpacaksınız.

**Y. Karaaslan:** Peki, o zaman gerçek rakam nedir?

**N. Akkoç:** Şimdi 140.000 civarında ankilozan spondilit olabilir. 40 milyonla çarpacaksınız. Ankilozan spondilit için...

**Y. Karaaslan:** Peki, o zaman, 125.000-130.000 ediyor.

**N. Akkoç:** 120.000 tamam. 120.000 romatoid artrit, 140.000 ankilozan spondilit var.

**Y. Karaaslan:** Peki kaç tane DMARD ya da biyolojik kullanan, devletin sistemine girmiş ya da IMS'ten bildiğimiz hasta var?

**N. Akkoç:** O başka biliyorsunuz, bizim yaptığımız başka bir çalışma vardı. Ama oradan, sistemden o rakamlara bakmak son derece hatalı çünkü sisteme giren hastalık kodu çok yanlış.

**Y. Karaaslan:** Tüm sıkıntılarına rağmen, ne kadar yani?

**N. Akkoç:** %60 civarında sanırım.

**H. Yazıcı:** Pekala, o zaman ben son sözü söylüyorum. Bütün bu konuştuğumuz sayılarla ne yapmak istiyoruz? Neyi, niye bilmek istiyoruz? Tanı koyma meselesine girmeyeceğim. Benim için çok ilginç bir gözlem oldu, dikkat ettiniz mi bilmiyorum; Japonya'da ankilozan spondilit fevkalade az. Aynen FMF'in de az olduğu gibi ve Japonya'da ve Türkiye'de Behçet oldukça sık. Behçet'le, ankilozan spondilit ve B27 arasındaki ilişkileri değerlendirirken genetikçilerin bunu unutmamaları gerek diye üç defa altını çiziyorum.

## KAYNAKLAR

1. Akar S, Birlik M, Gurler O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:416-20.
2. Akkoc N, Akar S. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey. *Clin Rheumatol* 2006;25:560-1.
3. Yenal O, Lav I, Bilecen L. Epidemiological study on the infectious rheumatic syndrome in Turkey. II. Occurrence of rheumatoid arthritis in the Sagmalcilar district of Istanbul. Influencing of various factors and tuberculosis. *Z Rheumforsch* 27:215-223.
4. Madenci E, Guler M, Tosun M, Cakirbay H. Prevalence of rheumatoid arthritis in a sample of the Turkish population. *Pain Clinic* 2002;14:325-330.
5. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol* 2005;24:212-4.
6. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4:130-6.
7. Silman AJ. Inflammatory joint disease-rheumatoid arthritis. In: Silman AJ, Hochberg MC, editors. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p. 31-71.
8. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997;24:2129-33.
9. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece - the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1549-54.
10. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 May 26;11:98.
11. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):182-8.
12. Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Société de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999;26:2622-7.
13. Guillemin F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1427-30.



14. Onen F, Akar S, Birlik M, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatol.* 2008 Feb;35(2):305-9.
15. Gül A, Uyar FA, Inanç M, et al. A weak association of HLA-B\*2702 with Behçet's disease. *Genes Immun* 2002;3:368-72.
16. Pirim I, Atasoy M, Ikbal M, Erdem T, Aliagaoglu C. HLA class I and class II genotyping in patients with Behçet's disease: a regional study of eastern part of Turkey. *Tissue Antigens* 2004;64:293-7.
17. Taştan HB, Akar A, Orkunoğlu FE, Arca E, Inal A. Association of HLA class I antigens and HLA class II alleles with vitiligo in a Turkish population. *Pigment Cell Res* 2004;17:181-4.
18. Ertem GT, Tanyel E, Tulek N, Ulkar GB, Doganci L. Osteoarticular involvement of brucellosis and HLA-B27 antigen frequency in Turkish patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;48:243-5.
19. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008;75:299-302.
20. Yıldırım Ç, Kaptanoğlu E, Kaçar C, ve ark. Seronegatif spondilozitlerde HLA-B27 ve klinik bulgularla ilişkisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2002;48:27-32.
21. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Agbaba S. Epidemiology of rheumatic syndromes in Turkey. III. Incidence of rheumatic sacro-iliitis in men of 20-22 years. *Z Rheumatol* 1977;36:294-8.
22. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;36:14-21.
23. Adomaviciute D, Pileckyte M, Baranauskaite A, Morvan J, Dadonienė J, Guillemin F. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. *Scand J Rheumatol* 2008;37:113-9.
24. Steven MM. Prevalence of chronic arthritis in four geographical areas of the Scottish Highlands. *Ann Rheum Dis* 1992;51:186-94.
25. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
26. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, et al.; ESORDIG Study Group. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol* 2005;24:583-9.
27. Akkoc N, Khan MA. Overestimation of the prevalence of ankylosing spondylitis in the Berlin study: comment on the article by Braun et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:4048-9; author reply 4049-50.
28. Akkoc N. Are spondyloarthropathies as common as rheumatoid arthritis worldwide? A review. *Curr Rheumatol Rep* 2008;10:371-8.
29. Birlik M, Akar S, Gurler O, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract* 2009;63:954-61.
30. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003;30:1589-601.
31. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006;35:379-83.
32. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
33. Sari I, Akar S, Pakoz B, et al. Hyperuricemia and its related factors in an urban population, Izmir, Turkey. *Rheumatol Int* 2009;29:869-74.
34. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, et al. Silivri Fener Köyü ve yöresinde Behçet hastalığı ve sıklığı ve bu hastalığın toplu içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1981;13:509-14.
35. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15:820-2.
36. Idil A, Gurler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9:325-31.
37. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-6.
38. Cakir N, Dervis E, Benian O, et al. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:553-5.
39. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum* 2008;58:3951-9.

40. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
41. Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S31-3.
42. Cobankara V, Fidan G, Turk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S27-30.
43. Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatol Int* 2009;29:1307-9.

---

## Sayılarla Pandemik İnfluenza A H1N1

---

Ö. Ergönül

---

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, İstanbul*

Enfeksiyon hastalıkları epidemiyolojisine değinen bu bölümde, 2009 yılında başlayan ve halk arasında domuz gribi olarak bilinen pandemik influenza A H1N1 örneğinde salgın hastalık epidemiyolojisi ele alınacaktır. Yaşanan sürecin ayrıntılarını tam olarak ortaya koyabilmek için olayın matematiğine girmek gerekir. Burada önce ilgili temel kavramlar açıklanacak, ardından pandemi sürecinin seyri ve ayrıntıları paylaşılacak ve son bölümde de yaşanan pandeminin matematik model aracılığıyla hesaplanan verileri sunulacaktır. Bu amaçla öncelikle bir enfeksiyon hastalığının geçiş (*disease transmission*) özelliklerine yakından bakmamız iyi olacaktır.

### Enfeksiyon Hastalıklarında Geçiş Özelliği

Enfeksiyon hastalıklarında bir insanın başka bir insanı etkileme özelliği en temel farklılığı oluşturur. Herhangi bir mikroorganizmanın bir kişinin bedenine girmesi ile birlikte bir inkübasyon süresi başlar. Bunu takiben kişi klinik bulguların başladığı semptomatik bir sürece girer. Bu geçişte, inkübasyonun son bölümü ile semptomatik periyodun başlangıç bölümlerini kapsayan bir enfeksiyöz süreç söz konusudur. Bu süreç her insan için ve her mikroorganizma için geçerlidir ama süreleri değişiktir. Aynı süreçler mikroorganizmanın geçişi ile birlikte diğer kişilerde de benzer yapıda devam eder.

Bir hastalığın geçişini, yani ne ölçüde toplumu etkileyebileceğini anlayabilmek için, öncelikle toplam temas hızına bakmak gerekir. Bir başka faktör ise enfeksiyon riskidir. Bir enfeksiyonun, o enfeksiyonun etkeniyle birlikte bir toplum içerisinde duyarlı kimselere geçiş olasılığı olan bu riske de bakmak gerekir. Enfeksiyon riski sekonder atak hızı olarak da adlandırılır. Bu kavramların birbirleriyle ilişkilerini hesaplamak için belirli formüller vardır.

En önemli kavramlardan bir tanesi de temel çoğalma sayısı (*basic reproductive number*) adı verilen ve  $R_0$  ile gösterilen, diğer kronik hastalıklar epidemiyolojisinde görmediğimiz bir rakamdır. Bütün öykü, bu temel çoğal-

ma sayısı etrafında dönmektedir. Şimdi biz herhangi bir hastalıkta bu temel çoğalma sayısını bilebilsek, bu hastalığın ne kadar yayılabileceğini söyleyebiliriz. Örneğin 1918 pandemisi için yaklaşık temel çoğalma sayısı 2 olarak söylenir. Sıtma için temel çoğalma sayısı 157 olarak ifade edilir. Temel çoğalma sayısı ortalama olarak bir insanın (tek bir insanın) enfekte edebileceği insan sayısıdır. 1918 pandemisinde bir tek kişi, 2 kişiyi daha enfekte edebiliyordu. Sıtmada ise 157 kişiyi birden enfekte edebilir. Bilindiği gibi sıtmanın birey olarak insandan insana geçişi yoktur. Ama vektörleri olması nedeniyle, temel çoğalma sayısı, uygun miktarda olması koşuluyla sivrisinek miktarıyla da değişir. İşte bütün bunlar bazı matematik modeller yapma ihtiyacını ortaya koymuş ve ilk modeller 100 yıl önce Ross isimli bir İngiliz tarafından yapılmıştır. Ross o zaman ortamdaki sivrisinekleri ölçerek, sayarak vb. bazı hesaplamalar yapmıştır.

Temel çoğalma sayısını bilirse, bir hastalığın ülkemizi nasıl etkileyeceğini anlayabiliriz. Ama bu kolay bir iş değildir. Son bölümde, ilk kez İstanbul'da yaşanan 2010 salgınının hesapladığımız temel çoğalma sayısını sunacağız. H1N1 pandemisinin özelliği, yeni bir enfeksiyon olduğu için toplumun tümünün hassas olduğu bir süreçti. Bu çok orijinal, özel ve kolaylaştırıcı bir durum idi çünkü eğer örneğin H3N2 gibi farklı bir enfeksiyon olsaydı toplumun ne kadarının duyarlı olduğu bilinmediğinden anlamak çok daha zor olacaktı. Oysa H1N1 epidemisinde toplumun tümü duyarlı kimselerden oluşmaktaydı. Hatta ilk olgular yani indeks olguların tam bir yıl önce yurtdışından geldiği bilinmekteydi.

Örnek olarak ele almak gerekirse, indeks olgunun enfeksiyonu tek başına iki kişiye bulaştırdığı, enfeksiyon bulaşan kişilerin her birinin de diğer 2 kişiye bulaştırdığı varsayılırsa buradaki Ro yani temel çoğalma sayısı 2'dir. Burada enfeksiyon hastalıkları için atak hızı kavramını da ele almak gerekir. Atak hızı, enfeksiyon ajanına maruz kalmış toplam duyarlı nüfusta, ikinci kuşakta kaç kişinin enfekte olduğunu verir. Atak hızı ve çoğalma sayısı biz toplumun tümünün ne hızla, nasıl etkilene-

ceğini çok iyi hesaplayabilir, buradan yola çıkarak da aşı gerekliliğini ve maliyetleri hesaplayabiliriz. Yukarıdaki örneğimizde maruz kalan popülasyonun 16 kişi olduğunu varsayarsak, temel çoğalma sayısı 2 olduğundan 4 kişinin enfekte olduğunu düşünebiliriz. Bu durumda atak hızı  $4/16$  yani %25 olarak saptanır. Bu, maruz kalan 100 kişiden 25 kişinin enfekte olduğu anlamına gelir. Aşı işte tam bu noktada devreye girer. Aşı yaparsak, indeks olgudan itibaren hastalığın toplum içinde zincirleme yayılmasını engelleyebiliriz. Örneğimizde 2 olan temel çoğalma sayısı aşı sayesinde 1'e düşebilir. Bir toplumda temel çoğalma sayısını 1 yapabilirsek, enfeksiyonun yayılmasını engelleyebiliriz. Bu sayı 1'in altında ise zaten aşılama ya kesinkes gerek yoktur. Aşı olsun olmasın enfeksiyon inişe geçecektir. Temel çoğalma sayısı 1'in üzerinde ise o zaman epidemi olabilir. Tam olarak 1'e eşit olması enfeksiyonun endemik olarak kalacağını belirtir.

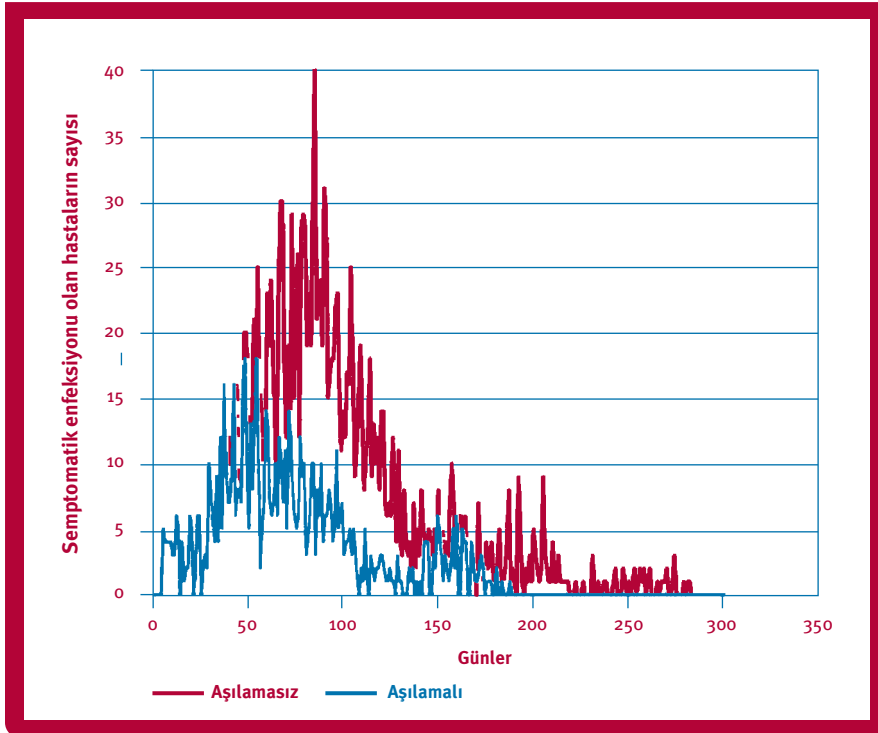
Burada bir de toplum immünitesi kavramı önem kazanır. Epimiyolojide bunu belirtmek için sürü bağışıklığı anlamına gelen İngilizce herd immunity terimi kullanılmaktadır. Toplumun immünitesi belirli bir noktaya ulaşırsa, o toplumu o hastalıkta aşılama gerek kalmaz. Ama bu immünite de Ro'a yani yani çoğalma sayısına çok yakın bağlıdır. Hatta şu formülle ifade edilebilir:  $1-1/Ro$ . Yani Ro eğer 5 ise yani 1 kişi 5 kişiyi enfekte ediyorsa, o zaman burada hesapladığımızda  $1/5 = 0.20$  ve bunu 1'den çıkartarak da 0.80 sayısını buluruz. Bu da toplum immünitesinin %80 oranında olması gerektiği anlamına gelir. Burada %80 immüniteye ulaşılması, artık bulaşıcılığın söz konusu olmadığı anlamını taşır. Örnek verecek olursak, benim bildiğim en yüksek Ro (yani başka kişileri enfekte etme olasılığı) 157 ile sıtmada vardır. Buradan hesaplandığında toplum immünitesinin neredeyse %100'e yakın bir oranda sağlanması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Özetle bulaşma olasılığı arttığı zaman, aşılması gereken ya da korunması gereken nüfus oranı da artar. Eğer olasılığı çok düşükse, o zaman toplumun diyelim %50'si veya %60'ının aşılansınmış olmasıyla o toplumda o hastalık engellenebilir.

## Pandemik İnfluenza A H1N1

Yaşanan pandemik influenza'nın aslında bizi şaşırtan bazı özellikleri vardı. Bundan özellikle genç nüfus etkilendi. Oysa önceki H3N2 veya diğer influenza türlerinde, salgınlarında “60 yaş üstü aşılanın”, “50 yaş üstü aşılanın”, “daha çok yaşlı olanlar, belirli yaşın üzerinde olanlar ölebilirler” gibi ifadeler kullanılırken bunda birdenbire, çok farklı bir şekilde gençlerin daha çok etkilendiği, hatta ek risk grubu olarak obezitesi olanların 6 kat, gebeliği olanların 10 kat daha fazla ölebildiği gibi bir durumla karşılaştık. Üstelik bu hastalığın bütün mevsimlerde görülebilir olması da yeni idi. Hatta Dünya Sağlık Örgütü Başkanı, Haziran başında bile “Pandemik A influenza H1N1'in bittiğini sanmayın, hala sürüyor” açıklamasını yaptı. Kış geçmesine ve beklenen etki görülmemesine karşın yaza geldiğinde, eski kuş gribi salgınına karşı girişimleri organize etmiş ve o nedenle Dünya Sağlık Örgütü'ne başkan olmuş olan bir kişi olarak Margaret Chan, “hiç rahatlamayın, aslında salgın devam ediyor” açıklamasını yaptı. Aslına bakarsanız tüm dün-

yada toplam 20.000 kişi öldü. Doğrulanmış olgulardan oluşan sayı 20.000'dir. Korkulan senaryo da aslında buydu. Sürekli yaşanan paniğin arkasında 1918 pandemisi vardı. Burada 30 milyon insanın öldüğü söyleniyor. Bunları hesaplamak tabii çok kolay değil; Birinci Dünya Savaşı sırasında savaş nedeniyle ölen insan sayısı 30 milyon iken, sadece 1918 pandemisinde, yine influenza H1N1'e bağlı ölenlerin sayısının da 30 milyon olarak savaşa eşit olduğu söyleniyor. Bu senaryolardan hep korkuldu.

Bir başka korkulan şey de kuş gribindeki ölüm oranıydı. Kuş gribindeki ölüm oranı %50 idi; yani hasta olan iki kişiden birisi öldü. Türkiye'de 2005 sonunda Doğubeyazıt'ta 12 kişi hastalandı ve 4 kişi öldü; Türkiye'de ölüm oranı %33 oldu. Ama ilginç bir şey var, şu anda bütün dünyada hala kuş gribine yakalanan insan sayısı 500'e ulaşmadı. Toplamda 450 civarında, ama yarısı ölmüş durumda. İşte bu ölüm oranından korkuluyordu. Gerçekten de salgın başlamadan bir sene öncesinde bu tarz bir korku vardı. Biz örneğin kuş gribini, H5N1 deneyimini Türkiye'de geç yakaladık. Yani çok



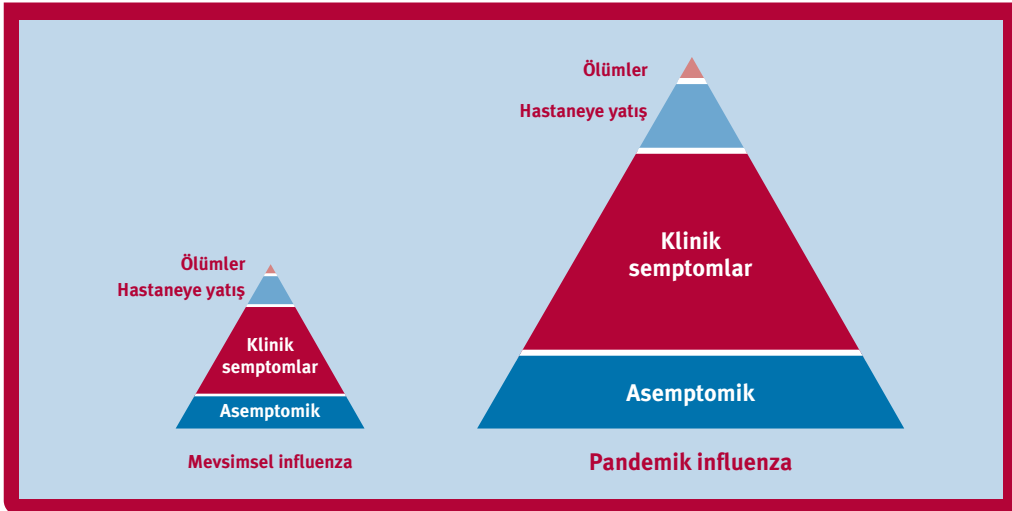
Şekil 1: Pandemik influenza A H1N1'de aşılamanın beklenen yararı [1].

önemsenmedi. Bir salgının seyri mutlaka çan eğrisi şeklindedir. Biz o zaman kuş gribini çan eğrisinin inen kolunda yakaladık. Oysa bir salgını engellemek için çan eğrisinin çıkan kolunda yakalamak ve gereken önlemleri almak son derece önemlidir.

Sağlık Bakanlığı, aslında Dünya Sağlık Örgütü ve diğer kurumlardan kuş gribi nedeniyle çok ciddi eleştiriler almıştı. Bu sefer de o eleştirilerden kaynaklanan aşırı bir hassasiyet söz konusu oldu. Ama tüm dünyada uygun aşılama sayesinde, olguların hep, Şekil 1’de görülen eğrilerden, kırmızı çan eğrisi gibi değil de mavi çan eğrisi gibi olması hedeflendi [1]. Bunlar yayımlandı ve birçok prestijli dergide “mutlaka aşılama yapılınsın” türünde açıklamalar yer aldı. Ve sonuçta, öldürücülük oranını bilmemekle birlikte, ilk başta, mevsimsel influzanın Şekil 2’de verildiği gibi bir piramidi olacaksa, pandemik influenza A H1N1’in de daha geniş, büyük bir piramidi olacağı baştan beri varsayıldı. Yani en altta epeyce bir asemptomatik olgu olacağı, atak hızına bağlı olarak belli kimselerde klinik semptomların gelişeceği, sonra bunların bir kısmının yatırılacağı ve bir kısmının yoğun bakımda kalıp öleceği varsayıldı. Sonuçta ölüm oranı belki çok yüksek olmasa bile, piramit büyük olacağı için, yani yeni bir enfeksiyon olduğundan duyarlı kimselerin çok olması varsayımıyla, insanların çok geniş etkilenmesi sonucu yine de ölümün yüksek olacağı

bekleniyordu. Örneğin, Mayıs 2009’da, Meksika’dan ölüm oranının %1 olacağı duyuruldu. Türkiye için de gerçekten %1 gibi yüksek bir ölüm oranının olacağı bekleniyordu. Ama bu %1 tahmini aylar içinde giderek düştü. 2009 Temmuz ortasında bir hesaplama yapıldı ve atak hızının %30 olacağı, komplikasyon hızının %15, hospitalizasyon oranının %2 ve sonuçta da fatalitenin binde bir olacağı duyuruldu. Türkiye de buna bağlı olarak bazı hesaplamalar yaptı (Tablo 1). Bunun üzerine Kasım-Aralık aylarında Sağlık Bakanı’nın, insanları paniğe sevk eden, ilgiyi ve beklentiyi çok artıran, yani çok yüksek sayıda insanın etkileneceğini düşündüren açıklaması geldi. Bu açıklamada, önlem alınmazsa 5.300 kişinin öleceği bizzat bakanlık tarafından net olarak duyuruldu. Bu zaten var olan basındaki paniği daha da artırdı.

Sonuçta, Sağlık Bakanlığı’ndan yine 600 kişinin öldüğü açıklandı. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü’nün resmi verilerine göre İstanbul’da toplam 45 ölüm olgusu saptanmıştı (Şekil 3). Biz bunun yerine, üzerinde halen de çalışmakta olduğumuz bir çalışma yaptık: İstanbul’da bu hastaları yatırmış bütün eğitim araştırma hastanelerinden şeflerinin, üniversite hocalarının toplanmasıyla birlikte, bütün hospitalize edilmiş olguları topladık (Şekil 4). Bin tane hospitalize edilmiş kişi saptadık. Bu hastalar, AST’si, ALT’si, sedimentasyonu, CRP’si, beyaz



Şekil 2: Mevsimsel ve pandemik influzanın karşılaştırması.

küresi gibi her verisi elimizde olan olgulardı. İl Sağlık Müdürlüğü'nün topladığı kayıt sistemi bazen çok işe yarayabiliyor ama bazen de çok özensiz dolduruluyor, arkasından takibi çok sağlam olmadığı için çok duyarlı veya çok düzgün sonuçlar elde edilmeyebiliyor. Bizim meslektaşlarımızdan aldığımız veriler, bizzat kendilerinin izledikleri rakamları ve sonuçta 40 tane ölüm saptanmıştı. Konfirme edilmiş olguların verisinin düşük olmasının nedeni, o süreçte “tanı yapmanıza, test yapmanıza gerek yok” denilmesiydi. “Miyalji, ateş gibi temel semptomları olan bir hasta geliyorsa, bu ke-sinkes domuz gribidir, başka bir şey düşünmeyin, hatta tanı da test de yapmayın” dedi. O yüzden bizim Türkiye olarak doğrulanmış olgu sayımız oldukça düşüktür. Diğer yandan bazı merkezler de ticari amaçla fazladan tanı testi yapmaya çalıştılar; o da ayrı bir konu idi.

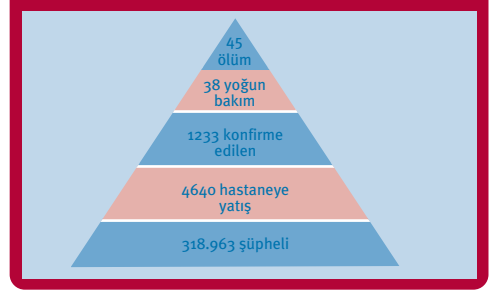
Şekil 4'teki bu piramitten yola çıkarak bir matematik modelleme oluşturduk ve ancak bu matematik modelleme sonucunda girişte sözünü ettiğim temel çoğalma sayısı ve atak hızını hesaplayabilmiş olduk.

Yine İstanbul'da, 2010 yılının Ocak ayından sonra olgular hızlı bir şekilde azaldı (Şekil 5). Bütün olgularımız esas olarak Kasım ayında zirve yaptı. 2010 itibariyle çok az sayıda olgu gördük. Bu iş aslında 2009'da bitmişti. Yani Ekim-Kasım'da çok hızlı bir şekilde yayıldı beklenenden çok önce azaldı ve bitti. Ama tartışmaları devam etti. Bunlardan biri basında da yankı bulan, Harvard'lı meslektaşların yayımlamış olduğu bir yazı idi. Amerikan verilerine dayanarak 2009 Eylül'ünde Harvard School of Public Health'ten bir grup, olgu fatalite oranının (*case fatality rate*) beş binde bir olduğunu açıkladı [2]. Geriye dönüp bakıldığında, fatalite tahminleri sırasıyla Mayıs'ta %1, Temmuz ayında binde bir ve Eylül'e gelindiğinde ise beş binde bir idi. Bu çok düşük olarak açıklanan fatalite oranının aslında mevsimsel influenzanınkinden daha düşük olduğu söylendi. Aynı araştırmacılar aslında yine de aşılamaı savundular. Amerikan toplumundaki aşılama oranı yaklaşık %50'lere vardı ama bir yandan da olgu fatalite oranını bu şekilde düşük gösterdiler.

Bizdeki durumu yansıtan 8600 kişilik bir elektronik anket sonucuna göre Türkiye'de in-

**Tablo 1:** Türkiye'de beklenen influenza A/H1N1 senaryosu.

	Önemsiz	Önemli
Enfekte	21 Milyon	1.8 Milyon
Hastaneye başvuru	8.8 Milyon	750.000
Hospitalizasyon	96.000	7500
Yoğun bakım	15.500	1200
Ölüm	5300	400



**Şekil 3:** İstanbul Sağlık Müdürlüğü'nün İstanbul verileri.



**Şekil 4:** KLİMİK çalışmasının İstanbul verileri.

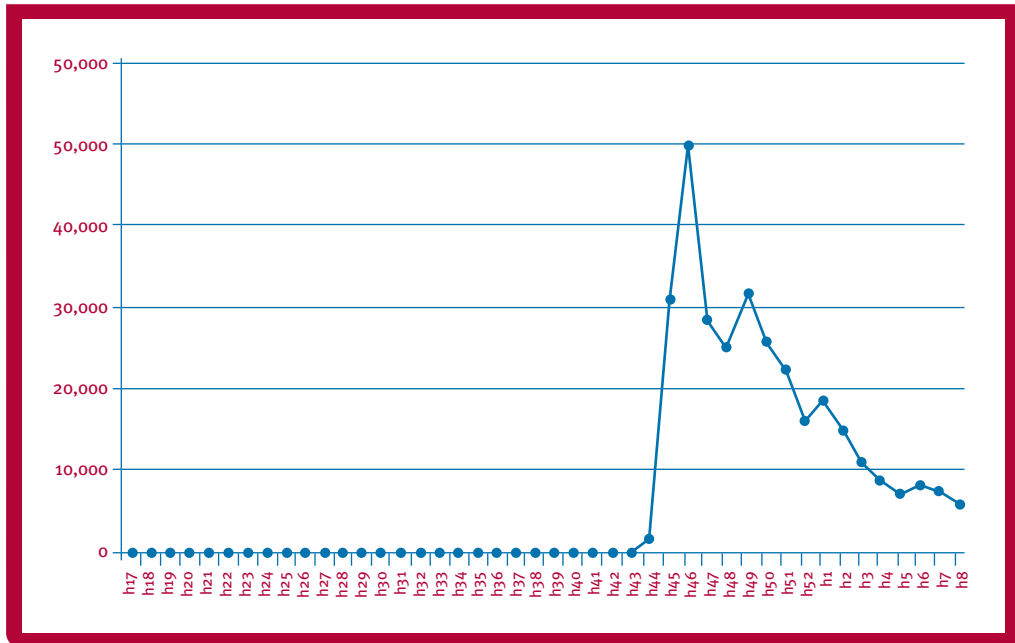
sanlar geçekten H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> aşısından kaçtılar. Onu yaptırmaktansa, mevsimsel grip aşısı oldular. H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> aşısı yaptıranlar %5, mevsimsel grip aşısı yaptıranlar ise %15 oranında idi. Tabii anketin eğitimli insanlar tarafından yanıtlandığını da göz önüne almak gerekir. Mevsimsel grip aşısı yaptırmak doğru bir karar değildi. Çünkü aslında bu sezonun gribi de H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>'di. Eğer firmalar yetiştirebilseydi H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> aşısı zaten mevsimsel grip aşısının içerisinde olacaktı. Aynı ankette aşı yaptırmamanın en önemli nedeni yan etkilerden korkma şeklinde çıktı. Aslında bu çok haklı bir neden değildi çünkü skualen maddesi birçok aşıda zaten bulunmaktadır. O nedenle eğer buna karşı çıkacaksak, diğer aşıları da de reddetmemiz gerekiyordu.

### Matematik Modelleme

Bu bölümde tıpta, özellikle enfeksiyon uzmanlarınca çok kullanılan ama sadece enfeksiyonla da sınırlı olmayan bir model olan SEIR modeli yoluyla influenza A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> pandemisinin atak hızı hesaplamasını inceleyeceğiz. Modele adını veren SEIR, hassas (*susceptible*), maruz kalan (*exposed*), enfekte (*infective*) ve iyileşen (*recovered*) kavramlarının İngilizce'deki karşı-

lıklarının baş harflerinden oluşmuş bir akronimdir (Şekil 6). Burada önce hassas nüfusa bakılır. Sonra bu hassas nüfustan ne kadarının enfeksiyona maruz kaldığı, maruziyetten sonra ne kadarının enfekte olmuş olduğu ve sonuçta da enfekte olanların ne kadarının iyileştiği adım adım hesaplanabilir. Hatta bir adım ileri giderek, ölüm (*death*) olayları da hesaba katılabilir (SEIRD modeli) (Şekil 7). Böylece olguların ne kadarının ölmüş ve ne kadarının da bağışık hale gelmiş olduğu bulunabilir. Bu modelde ilgili bazı verileri, aşamalar arası atlama katsayılarını bilirsek, buna göre her bir kutudaki rakamları ve dolayısıyla gönül rahatlığıyla bir enfeksiyonun toplumdaki yayılımını gerçekten çok net biçimde ortaya koyabiliriz (Tablo 2).

Biz bunu Türkiye'de bu hastalık henüz salgın başlamadan yapmadık çünkü böyle bir şansımız yoktu. Ama salgın bittikten sonra, hiç değilse bazı rakamları bildiğimizden, geriye dönük baktığımızda acaba H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>'in temel çoğalma sayısı, atak hızı neydi sorularının yanıtını aradık. Ölüm sayısını bildiğimize göre buradan yola çıkarak bazı matematik formüllerle ilerleyerek, toplam popülasyonun bir kesimi olarak İstanbul popülasyonunda, Şekil 3 ve



Şekil 5: İnfluenza A H1N1 salgınında olguların seyri (İstanbul Sağlık Müdürlüğü verileri).



4'te sunulan piramidin komponentleri yani maruz kalanlar, enfekte olanlar, hastaneye başvurular ile ilgili rakamları saptamaya çalıştık. Hatta buna, anket sonucuna göre elimizde olan %5'lik aşılama oranını da kullanarak aşı- nın etkisini de ekledik.

Sonuçta İstanbul'da 40 ölüm olduğunu bil- diğimizden, SEIRD modelini oluşturan denkle- min sonundan başlayarak başa doğru rakamları hesaplamaya çalıştık. Burada atak hızı bilin- mediğinden, bu model sayesinde çeşitli varsay- ımlarla test edilerek bulunabiliyordu. %20'den başlayan ve azalan oranları test ede- rek H1N1'in atak hızını %7.2 olarak bulduk. Bu aslında çok düşük bir atak hızıdır. Temel ço- ğalma sayısını ise 1.39 bulduk. Bu da düşük bir sayıdır.

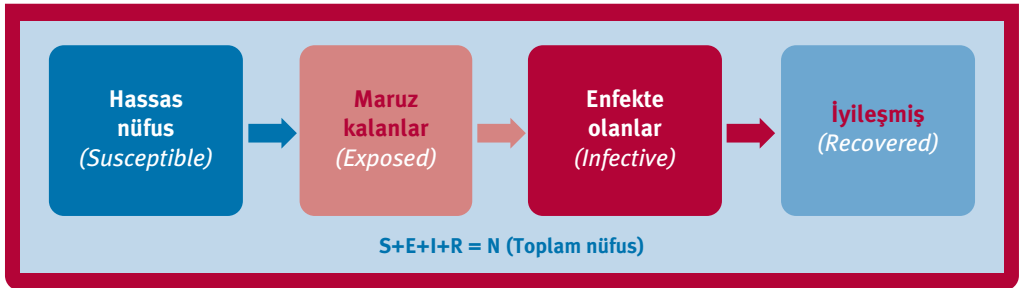
Hastalığın seyri ile ilgili grafik Şekil 8'de verilmiştir. Bakıldığında doğal olarak maruz kalanların giderek azaldığı, bu arada iyileşen- lerin de arttığı görülmektedir. Ölümlerle ilgili grafik de ölümlerin ilk 4 periyottan sonra baş- layıp giderek arttığını göstermektedir (Şekil 9). Bu noktada, atak hızı düşük olduğundan aşıla-

ma oranını arttırmış da olsak sonuçların de- ğişmeyeceğini söyleyebiliriz. Şekil 9'daki gra- fik aşılama hızı %50 olduğunda bile, ölüm ra- kamlarının çok küçük miktarda düşürebilecek olduğunu göstermektedir.

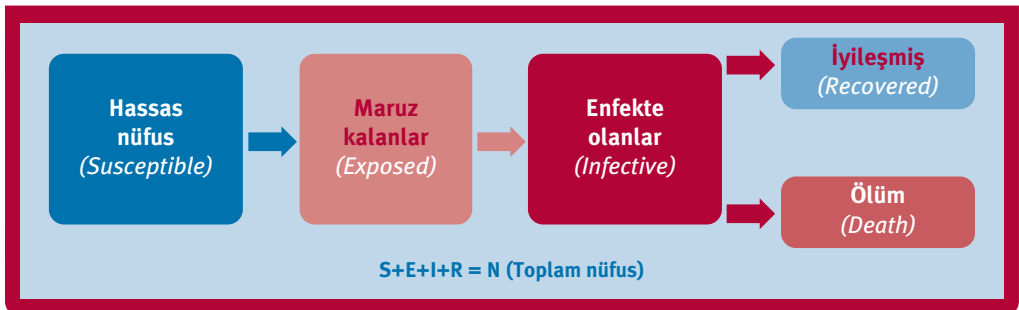
Literatürdeki rakamlara bakıldığında, Har- vard grubunun verilerine göre Kasım 2009'da Amerikan toplumu için temel çoğalma sayısı 1.5-3.1'dir [3]. Fakat bu veri bu enfeksiyon için çok geniş bir aralığı veriyordu. Örneğin 1918 pandemisinde bu sayı en fazla 2.4'tür. Bizim İstanbul için bulduğumuz sayı ise 1.39'dur. Bu- nu bütün Türkiye için de uyarlamak mümkün- dür.

### Sonuç

Sonuç olarak, gelecek olası salgınlar için Türkiye'de bu deneyimden çok şeyi öğrenmiş olmamız gerekmektedir. Öncelikle laboratuvarı- mızın kesinlikle daha güçlü olması gerekir. Ay- rıca bu alanda daha profesyonel ve daha bilim- sel olmalıyız. Epidemiyoloji, viroloji, temel bi- lim çalışmaları ve halk sağlığı konularına yöne- lik insan gücüne gereksinimimiz vardır.



Şekil 6: SEIR modelinin temeli.



Şekil 7: SEIRD modeli.

**Tablo 2:** SEIRD formülleri ve ilgili parametreler.

S (t): t zamanında toplumdaki hassas kişilerin sayısı
E (t): t zamanında toplumdaki enfeksiyona maruz kalan kişilerin sayısı
I (t): t zamanında toplumdaki enfekte olan kişilerin sayısı
R (t): t zamanında toplumdaki iyileşenlerin sayısı
D (t): t zamanında hastalıktan ölenlerin sayısı
N: Toplam nüfus
k (t): t zamanında hassas kişilerden enfeksiyona maruz kalanların oranı

$\epsilon$ : Maruz kalanlardan enfekte olanları gösteren sabit  
 $\gamma$ : İyileşmeyi gösteren sabit oran

**Aşılmasız**

$$S_{t+1} = S_t - k_t \cdot S_t$$

$$E_{t+1} = E_t + k_t \cdot S_t - \epsilon \cdot E_t$$

$$I_{t+1} = I_t - I_t \cdot \gamma - I_t \cdot (1-\gamma) + \epsilon \cdot E_t$$

$$R_{t+1} = R_t + I_t \cdot \gamma$$

$$D_{t+1} = D_t + I_t \cdot (1-\gamma)$$

**Aşı ile birlikte**

$$S_{t+1} = S_t - k_t \cdot S_t \cdot \theta$$

$$E_{t+1} = E_t + k_t \cdot S_t - \epsilon \cdot E_t$$

$$I_{t+1} = I_t - I_t \cdot \gamma - I_t \cdot (1-\gamma) + \epsilon \cdot E_t$$

$$R_{t+1} = R_t + I_t \cdot \gamma + S_t \cdot \theta$$

$$D_{t+1} = D_t + I_t \cdot (1-\gamma)$$

$\theta$ : Aşılama hızı

Epidemiyolojik açıdan atak hızı, çoğalma sayısı vb. burada verilen hesaplamaların baştan yapılması gerekirdi. Bakanlıkça böyle girişimler yapılamadı. Ayrıca ölümlerde genetik

faktörün rolü vb. konularında temel bilim çalışmaları oldukça eksiktir, hemen hemen hiç yoktur. Bir diğer önemli konu resmi otoritenin verileri paylaşma konusunda cömert olması gerekliliğidir. Umarım yaşanan örnek hepimiz için ders çıkartıcı olmuştur.

**G. Hatemi:** SEIR modelinde rakamları sadece ölüm hızından mı hesaplıyoruz? Elde başka bir şey var mı?

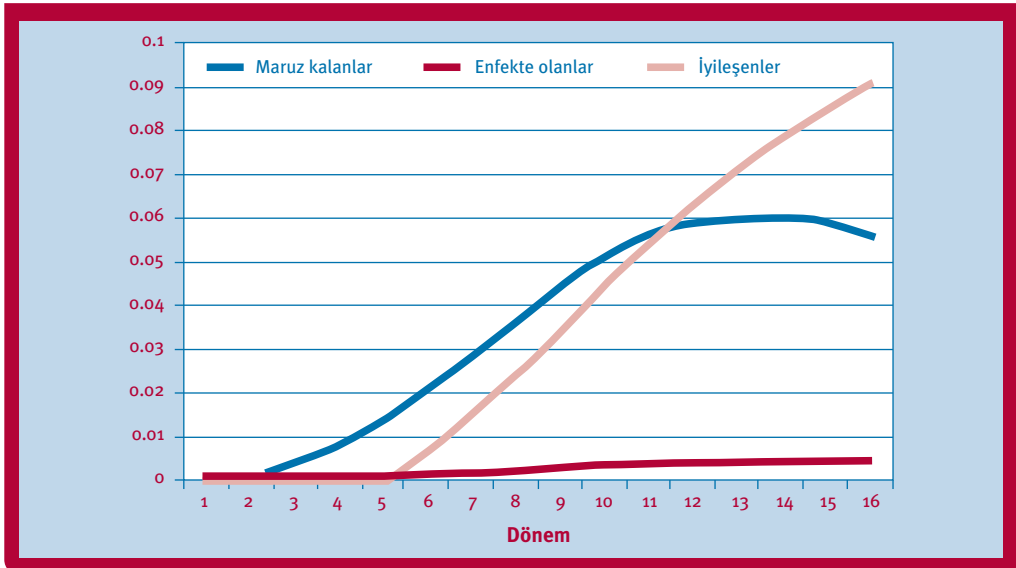
**Ö. Ergönül:** Ölüm hızından, piramitteki sıraya göre hospitalize edilenler, hastaneye başvurmuş olanlar vb. giderek, sayılar kaç olmuş olabilir mantığıyla hesaplıyoruz.

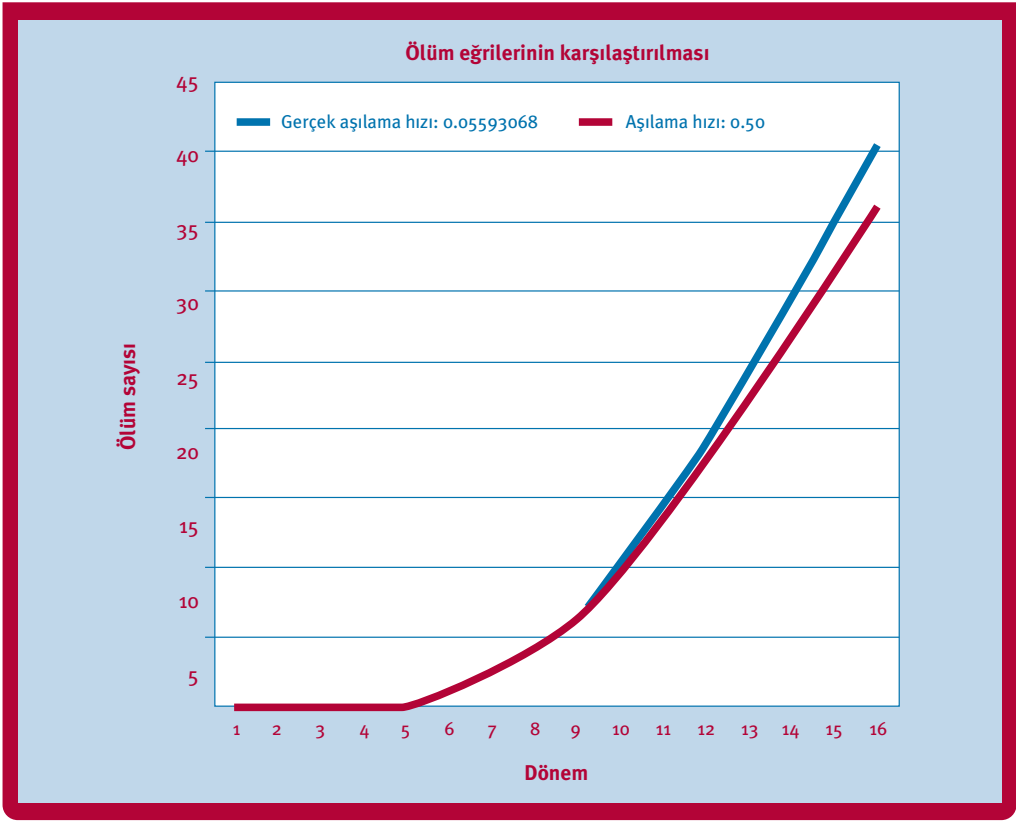
**G. Hatemi:** Ama bilmiyoruz, yani bir sürü de başvurmamış insan var. Sadece varsayarak mı?

**Ö. Ergönül:** Evet varsayarak; tamamen varsayım üzerine, o varsayımları deneyerek.

**Y. Karaslan:** Ölenlerin kaçında biyolojik doğrulama var?

**Ö. Ergönül:** Hastaneye yatanların çoğunda test yapıldı, yine de eksikler var ama doğru varsayıldı. Test yapılmış ve yapılmamış arasında semptomatoloji vb. açısından gerçekten bir fark yok. Hepsini tümünden test olmuş sayıyoruz.

**Şekil 8:** Hastalığın gösterdiği seyir.



**Şekil 9:** Aşılamamanın ölümlere etkisi.

**Y. Karaslan:** O dönem bakılmış olanların hepsi H1N1'e yazıldı, çünkü bakanlık öyle istiyordu.

**Ö. Ergönül:** Evet orada bir sıkıntı var ama öyle saymak zorundayız.

**H. Yazıcı:** Çok spesifik soru. Sen hep Harvard verileri verdin. Anımsadığım kadarıyla CDC'nin New York'ta Ocak ayı itibarıyla ev ev takibi vardı. CDC ne zaman sesini çıkarttı? CDC burada çok az sesini çıkarttı gibime geliyor.

**Ö. Ergönül:** Hocam CDC aşılamanı önerdi.

**H. Yazıcı:** Önerdiğini çok iyi biliyorum, takip ettim. Ama Ocak ayında bu rakam biraz belli gibiydi; atak hızı örneğin. CDC bunu çok söylemedi, doğru değil mi?

**Ö. Ergönül:** Evet, çok üzerine gitmedi, belli olduktan sonra fazla üzerine gitmedi. Yine bu Harvard raporu Amerika'da da hakim olan düşünce olarak kaldı.

**H. Direskeneli:** Aslında bizim öğrenciliğimizde bu kavramlar yoktu galiba. Açıkçası ilk defa senin Marmara'da yaptıklarınla ve bu sunumunla öğrenmiş olduk. Tabii ben bir sonraki noktada mevsimsel aşığı düşündüm. Bu yıl mevsimsel gribin büyük bir kısmının H1N1 olduğunu söyledin. Bu durumda bu hesaplamalar, mevsimsel aşıyla ilgili kavramlarımıza da girecek mi? Sonuç olarak anti-TNF vesaire, yaşlı, immunsupresif bütün hastalara aşı öneriyoruz. Ve aşı %50 bile yapılırsa, ölümleri 40'tan 35'e indiriyorsa, mevsimsel aşıya bakışımız değişecek mi bundan sonra?

**Ö. Ergönül:** H1N1'in özel olarak fatalite oranı oldukça düşüktü; beş binde bir. Mevsimsel gribin fatalitesinin yüksek olması durumunda koruyacağı insan sayısı daha fazladır. Ama ilginç olarak, sadece Türkiye de değil, her yerde mevsimsel gribin de kayıtları iyi tutulmuyor. Şu an ilk defa H1N1 de olsa bir grip için, hastaneye kaç kişi yatmış, iyi kötü eksik

laboratuvar da olsa kaç kişiye tanı konmuş ve ölüm oranı nedir sorularının karşılığını verebiliyoruz. Ama mevsimsel gribe dair böyle bir bilgimiz yok. Mevsimsel gribin ölüm oranı daha yüksek gibi bir algı var şu anda. Ölüm oranı yüksekse, aşılınmak o zaman yine faydalı olabilecektir.

**A. Dinç:** Şunu sormak istiyorum, gerçekten herkes aşılandıysa, %50 rakamı tutsaydı, siz yayılma hızı, ölüm oranı vb. açılardan doğru veri elde edebilecek miydiniz hastalıkla ilgili?

**Ö. Ergönül:** Aşı oranımızı biz %5 olarak koyduk. O zaman örneğin %50 olarak koyardık. Bizde bir şey değişmezdi, ölen mutlaka olacaktı. Veriler doğru saptandığı sürece, onu ilgili yere koyunca rahatlıkla doğru sonuca ulaşabiliriz. Bir sıkıntı olmaz.

#### KAYNAKLAR

1. Gojovic MZ, Sander B, Fisman D, Krahn MD, Bauch CT. Modelling mitigation strategies for pandemic (H1N1) 2009. *CMAJ* 2009;181:673-80.
2. Presanis AM, Lipsitch M, Daniela De Angelis; Swine Flu Investigation Team, New York City Department of Health and Mental Hygiene. The severity of pandemic H1N1 influenza in the United States, April - July 2009. *PLoS Curr Influenza* 2009:RRN1042.
3. White LF, Wallinga J, Finelli L, et al. Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA. *Influenza Other Respi Viruses* 2009;3:267-76.

## Epidemiyolojide Sık Rastlanan Yanlılıklar

### B. Çakır

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı Anabilim Dalı,  
Ankara

Hekimler ve klinisyenler olarak çabamız hep en iyiyi bilmek ve hata yapmamak olsa da epidemiyolojide var olan birçok hatanın yanında kimi zaman hata yapmadığımız hatasına da kapılabilmekteyiz. Bilmediğimiz bir konuda bir şey söylemek zordur ve anlamak için bir ilişki bulmaya çalışırız. Araştırma verilerine bakarken de aslında hep böyle düşünmeye çalışırız. Bu düşünce bizi, ilk amaç olarak burada bir ilişki var mı, varsa ne kadar ve bu ilişki anlamlı mı gibi soruların karşılıklarını aramak şeklinde bir yaklaşıma götürür. Buna iç geçerlilik ya da tutarlılık (*internal validity*) diyoruz. Diğer bir deyişle bu, yaptığımız çalışmada bulduğumuz sonucun aslında gerçeği ne kadar doğru söylediğini sorgulamaktır. İkinci bir amaç da, buradan çıkan sonucun örneklerin ait olduğu büyük popülasyona genellenebilirliğini saptamaktır. Buna da dış geçerlilik ya da tutarlılık (*external validity*) adını veriyoruz [1-3].

Bir genelleme yapmak için çoğu zaman toplumun tümüne yani genel popülasyona gitmek gerekli değildir. Hedef popülasyonun hepsine ulaşmak çoğu kez olanaksızdır. Bunun altında da erişilebilir bir referans popülasyon vardır. Fakat bu da tümüyle çoğu zaman ulaşılabılır değildir. Çalışmayı gerçekleştirebileceğimiz grup ise, referans popülasyonun altındaki, gerçekten üzerinde çalıştığımız, ölçtüğümüz, değerlendirdiğimiz kişilerden oluşan çalışma popülasyonudur.

### Dış Geçerlilik

Dış geçerlilik yani genellenebilirlik, çalışma popülasyonuna kimleri aldığımızla ilgilidir. Bu grup bir yandan yaptığımız tanım, çalışmaya alma ve dışlama kriterlerimiz tarafından belirlenirken, aslında bunun ötesinde bir de hastaların katılımı ya da katılmamasıyla ilgili özellikler de taşıyabilir; örneğin herkes dudağından biyopsi aldırarak istemeyebilmektedir. Yapılabilecek en iyi şey herkesi olabildiğince katılma yönlendirmektir. Hiç değilse, en azından katılanlarla katılmayanların birbirinden farklılık gösterip göstermediği, varsa bu farklılığın ne açıdan önemli olduğu, çalıştığımız etken ve sonuç ilişkisini değiştirip değiştiremeyeceği gibi noktaların bilinmesi gerekir. Dolayısıyla buradan çıkacak sonuç, sonuçların genel popü-

lasyona genellenebilirliğinin ve genel popülasyondaki her bir birey için geçerli olup olmayacağına sorgulanması gerekliliğidir.

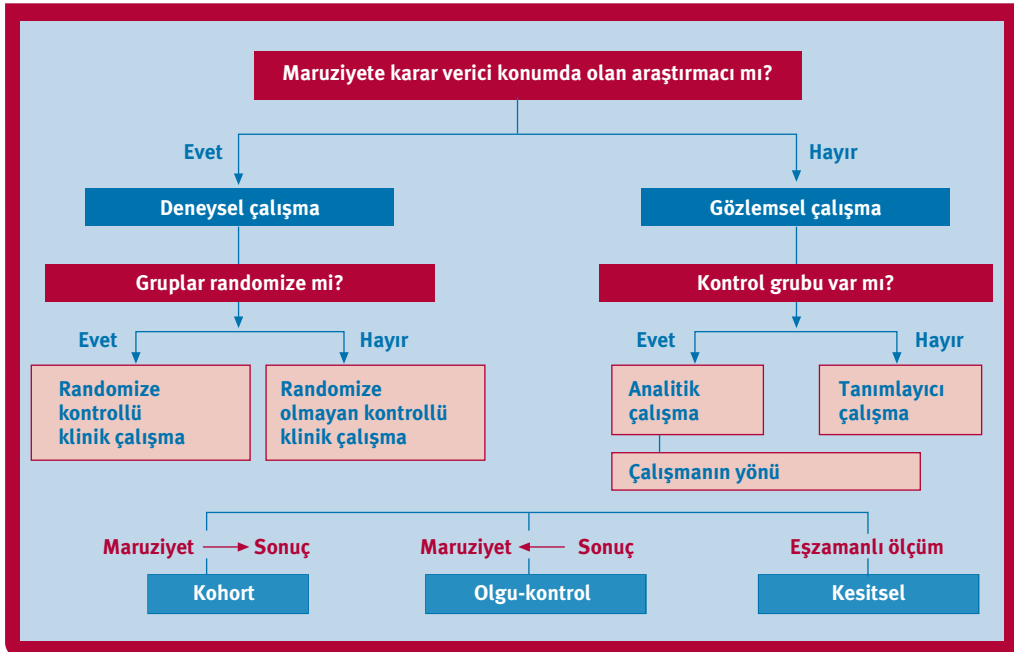
### İç Geçerlilik

Genellenebilirlik çok önemli olsa da bazen bir çalışma sadece iç tutarlılığı için de yapıyor olabilir. Yani tek başına bir ölçüm, tek başına bir immünolojik belirteç ya da değerin tanı için önemli olup olmayacağı test edilebilir. Bu anlamda iç geçerlilik daha fazla önem taşımaktadır; vazgeçemeyeceğimiz ve çok önemsedığımız bir özelliktir. İç geçerlilikte maruz kalma ile sonuç arasında gerçekten ilişki var mıdır, varsa bu ilişkinin boyutu nedir, ilişki anlamlı mıdır ve nedensel ilişki söz konusu mudur şeklindeki soruların yanıtları aranır.

Nedensellik de ayrı bir konudur. “Bu, bunun nedenidir” demeden önce dikkatli olunması gerekir. İnteraktif oturumda tartışılan makaledeki “Alkol kullanımı, hayvan modellerinde romatoid artrit gelişimini ve eşzamanlı eroziv artrit oluşmasını önüyor” iddiasını, sıçanlarda yapılacak bir deneysel çalışmaya öz-

deştirip, laboratuvar ve doğal ortamda iki farklı materyalde uyguladığımız varsayımında bulunursak, laboratuvar ortamındaki sıçanların hepsi genetik açıdan benzer olduğundan buradaki faktörler benzer kılınmış olacaktır. Yani iç tutarlılık diğerine göre daha iyi olacaktır. Fakat diğer tarafta, örneğin sokakta, çöplük çevresinde yaşayan gerçek fareleri kullandığımızda, bunlar sadece fare olma özellikleriyle birbirine benzer ama genetik olarak, beslenme ve günlük ritim vb. açılarından farklı olacağı için, bu koldaki çalışma eğer gerçekten alkol kullanımının koruyucu olduğunu söylüyorsa, belki buradaki sonuçlar aslında topluma daha genellenebilir olacaktır. Bu örnekten yola çıkarak öncelikle iç tutarlılıktan, sonra genellenebilirlikten söz etmenin önemli olduğunun altı çizilmelidir.

Veri kalitesi açısından birbirinden farklı çalışma tipleri vardır (Şekil 1). Deneysel ya da gözlemsel olabilirler. Deneysel olanlar rando-mize olabilirler. Gözlemsel çalışmaların bir bölümü tanımlayıcı, bir bölümü analitik olabilir [4]. Epidemiyolojik kalite açısından verileri değerlendirmek için kullanılan piramite göre, iç tutarlılık bakımından çalışma kalitesi basa-



Şekil 1: Çalışma tiplerinin sınıflaması.

maklara göre artış gösterir (Şekil 2). En üstte metaanalizler yer alır. Özellikle de birden çok randomize kontrollü çalışmanın metaanalizi, güncel görüşe göre veri kalitesi açısından en değerli olarak kabul edilir. Ama genellenebilirlik de hiçbir zaman unutulmamalıdır. Daha sonra da gözlenen ilişkinin nedensel olup olmadığına karar verilir.

### Tıbbi Araştırmada Hata

Ne yapılırsa yapılsın, elde olan ve olmayan bir takım yanlışlıklar, taraf tutmalar olabilmekte, bu da çalışmalarda sıkıntı yaratabilmektedir. Bir çalışmada bir ilişki bulduğumuzda bunun en azından bugünün koşullarıyla gerçek olmasını dileriz. Ama bunun gerçek olduğunu söylemenin bir yöntemi yoktur. Onun için yapılan şey, gerçek olmayan bir ilişki varsa burada bir hata vardır mantığıyla tersten giderek ilişkinin, sınıflanan hatalara uymuyorsa gerçek olduğunu söylemektir.

Araştırmada hata rastgele hata (tip I hata), karıştırıcı (*confounding*) faktörler ve sistematik hata başlıkları altında toplanır (Tablo 1). Rastgele hatayı p değeriyle ölçeriz. Önlenebilir ama büyüklüğüne karar verebiliriz. Rastgele hata ve karıştırıcıların üzerinde daha önceki toplantılarda durulmuştu. Burada ise sistematik hataları ele alacağız.

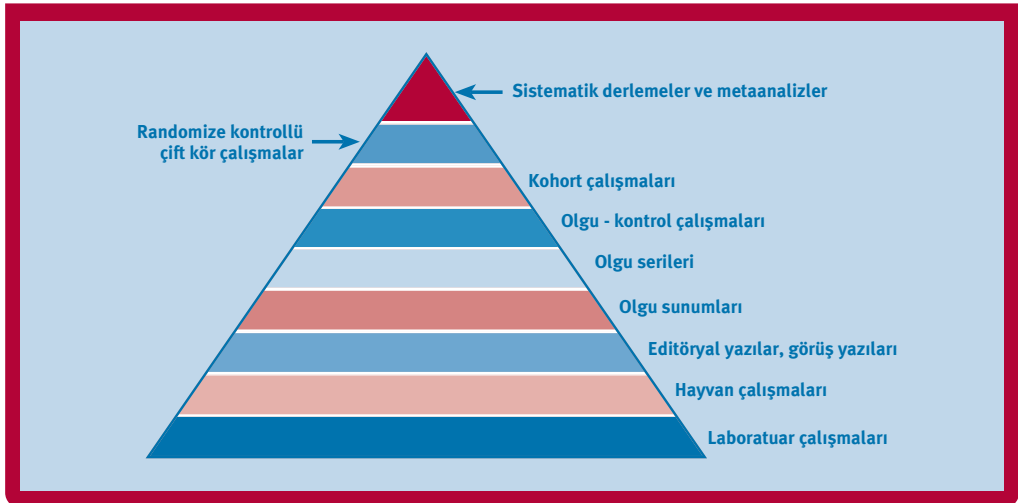
**Tablo 1:** Tıbbi araştırmada hata kaynakları.

- Rastgele (*random*) hata (Tip I hata)
- Karıştırıcı (*confounding*) faktörler
- Sistematik hata (*yanlılık*)
  - Bilgi toplamaya bağlı yanlışlık (*information bias*)
    - Ayırt edici olmayan (*non-differential*)
    - Ayırt edici (*differential*)
  - Seçime bağlı yanlışlık (*selection bias*)

### Sistematik Hata

Çalışmalarımızda gerçek bir değeri ölçmeye çalışırız. Ama sonuçta analizde kullandığımız ya da makalede yayımladığımız değerler ortaya çıkar. Bu iki nokta arasındaki süreçte, bu gerçeği çarpıtırabilecek sayısız basamak vardır. Bunlar biyolojik varyasyonlar, rastgele hatalar, kullanılan ölçüm yöntemi ya da cihaza bağlı hatalar, ölçümü yapan kişiye ait hatalar, ölçüm yapılan kişiye ait hatalar, belki epidemiyologlar olarak en sorun yaratabilecek basamak olan kodlama, raporlama, analiz yapma sırasındaki hatalar ve bulguların paylaşımı ve yorumlanmasındaki hatalar olabilir.

Sistematik hatalar, verilerin toplanması, analizi, değerlendirilmesi, yayınlanması ve hatta okunması, gözden geçirilip değerlendirilmesi sırasında ortaya çıkabilen, sistematik olarak yaptığımız ve bu nedenle gerçeğin çarpıtılabildiği hatalardır. Rastgele hata olumsuz bir şeydir ama sistematik hatadan farklıdır.



**Şekil 2:** Epidemiyolojik kalite açısından çalışmaların basamaklandırılması.

Rastgele hata, grupların ikisinde de hata olasılığı ve hata büyüklüğü aynı olduğu için genellikle sonuçlarda yanlışlık yaratmaz. Var olan ilişkinin keskinliğini azaltır veya var olan ilişkiyi yok gibi gösterebilir. Fakat örnek büyüklüğü arttıkça rastgele hatanın etkisi azalır. Oysa sistematik hata yanlış sonuca yol açar. Özetle, bir şeyin keskinliğinin azaltılması kötü bir şeydir fakat tamamen yanlış sonuç verme çok daha kötüdür.

Sistematik hata bilgi toplamaya ya da sınıflamaya bağlı yanlışlık (*information bias*) ve seçime bağlı yanlışlık (*selection bias*) olarak iki gruba ayrılır (Tablo 1).

### Seçime Bağlı Yanlılık

Seçime bağlı yanlışlık ya da seçme yanlışlığı, seçim yapılan grupların, seçim aşamasında yanlış olarak belirlenmesidir. Çalışmaya baştan yanlış başlanmasına yol açar. Bu durumda, kohort ya da olgu kontrol çalışmalarında olsun, gruplar birbirleri açısından iyi tanımlanmadığı için, grupların karşılaştırılabilirliği ve geldikleri toplumu yansıtmaya özellikleri açısından sonuçlarda hataya neden olurlar. Seçime bağlı yanlışlıktaki önemli hata kaynaklarından bir tanesi çalışmanın kapsayıcılığının düşük olması yani hedef popülasyonu temsil edecek olan belirli bir grup alınırken bunun dışındaki herkesin ekarte edilmiş olmasıdır. İkincisi, örnek seçerken toplumun hepsine gidilememesinden kaynaklanan yanlışlıktır. Örneğin telefonla seçim, hastaneye gelenlerden seçim, tanı alanlardan seçim gibi yöntemlerden biri uygulanırken katılan ya da gelenlerin katılmayan ya da gelmeyenleri temsil etmemesinden kaynaklanır. Bir diğer hata kaynağı gidilen hastanenin seçimi gibi kişinin kendi seçimine bağlı yanlışlıktır. Örneğin üniversite hastanesine gelen hastaların tüm hasta popülasyonuna uygun olmadığı hepimizin bildiği bir durumdur. Bunların dışında bir de, hastaneye gelen olgularla, hastaneye gelen kontroller seçildiğinde, kontrollerin hastaneye gelmeleri sebebiyle gelmeyen insan popülasyonundan farklı olmalarından kaynaklanan Berkson yanlışlığı vardır. Ayrıca insidans, prevalans tipi yanlışlıklar da söz konusudur. Yaşamda kalanları çalışmakla yeni ortaya çıkanları çalışmak farklıdır çünkü örne-

ğin bir kişinin diyabetinin geliştiği 15. yıldaki haliyle 5. yıldaki hali aynı değildir. Hayatını sürdürürken belki vücudunda başka koruyucu bazı özellikler gelişebilmektedir.

### Bilgi Toplamaya Bağlı Yanlılık

İkinci tip sistematik hata, bilgi toplamaya bağlı yanlışlıktır. Burada ölçüm sırasında yapılan hatalar söz konusudur. Seçim hatası yoktur ama kullanılan ölçüm yöntemi yanlış olabilir, ölçüm yanlış yapılmış olabilir, olgulara başka, kontrollere başka ölçüm uygulanmış olabilir. Bunlar ilişkinin büyüklüğünü veya yönünü karıştırabilirler.

Bilgi toplamaya bağlı yanlışlığın iki tipi vardır: Ayırt edici (*differential*) ve ayırt edici olmayan (*non-differential*) yanlışlık. Bunlardan ayırt edici olmayanlar daha az tehlikelidir. Çünkü her iki grupta da benzer şekilde bir hata yapılmış olduğundan, ortamdaki iki şeyin ayrımının yapılmasını engelleyen gürlüğü engellenememiş olduğu için, var olan ilişkileri yok gibi gösterirler. Yani olan ilişki gösterilmemiş olur. En azından ilişki var diye ortaya çıkmayı engellediğinden kişilerin tedavisi, izlemi bozulmamış olur.

Ama ayırt edici olan gruplama ya da sınıflandırma hatası, gruplara ayırt edici olarak farklı bir ölçüm uygulanmasından kaynaklandığından bizim için daha önemlidir. Örneğin gelen artrit olgusunun öyküsü daha iyi alınırken kontrolde aynı titizlik gösterilmiyorsa, bu durum grupları farklı gösterdiği için sıkıntı yaratacaktır. Bunun önlenmesi için her iki gruba da objektif, geçerli, güvenilir yöntemlerle bakmak gerekir. Randomize klinik çalışmalarda randomizasyon ve körleme bunu belki bir miktar önlemektedir. Kohortlarda takibi aynı yapmak çok önemlidir. Olgu-kontrol çalışmalarında da özellikle hatırlamayla ilgili, hafıza faktörüyle ilgili hatırlama yanlışlığına da (*recall bias*) dikkat etmek gerekir. Romatoid artritli hastalarla bir grup kontrol hastasını karşılaştırarak ailede romatoid artrit hikayesi varlığının, gerçekten romatoid artritlilerde daha fazla olup olmadığını inceleyen, eski tarihli bir yayından da olsa ilgi çekici bir örnekte, hastadan alınan ailedeki romatoid artrit hikayesi ile ilgili yanıtlara göre saptanan sonuç, aynı soruya aynı hastanın kardeşinden alınan yanıtlarla ulaşılan sonuç-



tan daha fazla çıkmıştır. Burada bu yanlılığı yaratan etken, hastanın kardeşinin, hasta kadar duyarlı olmadığından konuyu iyi bilmemesi, sorgulamamasıdır [5]. Onun için bilginin kimden alındığı, başlı başına bir sorundur.

Veri toplamayla ilgili değişik yanlılıklar söz konusu olabilir. Görüşmeyi yapan kişi, kullanılan yöntem, anket, görüşmecinin hikayeyi doğru verip vermemesi ile ilgili yanlılıklar olabilir. Ayrıca hasta daha önceki tedavilerinden memnun kalmamıştır, öfkeli olabilir ve bu nedenle hikayeyi doğru vermeyebilir. Yukarıdaki paragrafta verildiği gibi hafıza faktörü çok önemlidir. Bunların dışında, özellikle kohort çalışmalarında, eğer kafanızda sonuca yönelik bir etken ya da “bu etken olduğunda bu sonuç olur” benzeri bir düşünce varsa, o kişiyi daha çok sorguluyorsanız hata yapabilirsiniz. Ya da gelen romatoid artritli birine sigarayı, alkolü ya da kahveyi daha çok sorabilirsiniz. Tanımlar çok önemlidir. Tanımlar yıllar içinde değiştiğinden karşılaştırılabilirlik de önem taşır. Veri toplama yanlılığına yol açabilecek başka bir kaynak olarak bazen hastalar ya da çalışmaya katılanlar size kendilerini çeşitli nedenlerle iyiymiş ya da kötüyümüş gibi ifade edebilirler. Bu bazen sırf doktoru memnun etmek için, bazen de daha çok ilgi görmek için olabilir. *Ad hoc* analizlere çok dikkat etmek gerekir, sonradan analiz yapmamalıyız. Ama daha kötüsü, çalışmayı anlamlı göstermek uğruna sonradan anlamlılık değerini hiç değiştirmemeliyiz (*post hoc significance bias*). Türk literatüründe de çok ciddi bir sorun olan bir başka yanlılık (*rhetoric bias*) bazen tartışmanın bulguları aştığı ve bulguları örttüğü bir hata çeşididir. Çok güzel bir tartışma olabilir ama bulgularla aynı yönde değilse, içerik doğru bile olsa yapılan işlem yanlıştır. Retorik yanlılık adı verilen bu hata kısaca tartışmanın bulgularla eşit olmamasıdır. Yayın yanlılıkları (*publication bias*) da söz konusu olabilir. Örneğin sadece konu dikkat çektiği için yayın yapılmasıdır (*hot stuff bias*). Bazen okurken de hata yaptığımızı da unutmamak gerekir. Okumak istediğimizi okuyor olabiliriz. Örneğin “Bakın benim aklımda da bu vardı, bu yazar yapmış” diyebiliriz ama yazarinkini hiç önemsemiyoruz. Hatta “O da zaten yanlış yapmıştır” önyargısına düşebiliriz (*reading up bias*). Literatürü değerlendirirken hata yapabiliyoruz (*literature review bias*). Aradığımız

literatürün kütüphanemizde olmamasından ya da anahtar kelimelerin yanlış seçiminden kaynaklanan literatür yanlılıkları (*literature search bias*) olabilir. Bazen de tek yanlı kaynak yanlılığı (*one-sided reference bias*) yaparız. Burada yapılan kaynaklarımızı hep kendi varsayımımızı destekler yayınlar arasından seçmektir.

## Sonuç

Eğer elimizde yayımlanmış bir çalışma varsa ve interaktif toplantıda yaptığımız gibi yanlılık açısından kontrol ediyorsak, şunlara bakmak gerekir: Bir özellik nasıl çalışılmış, bilgi nereden toplanmış, değerlendirmeler hangi aşamada nasıl yapılmış ve analiz de dahil olmak üzere sonuçlar nasıl tartışılmış. Bunların hepsinde değişmemesi gereken özellik, grupların her zaman aynı şekilde değerlendirilmesi gerekliliğidir. Gruplar arasında fark yaratmak için her ikisi de aynı şekilde ölçülmeli, aynı şekilde değerlendirilmeli, aynı şekilde yorum yapılmalıdır.

Kendi çalışmamızı yaparken uygun ve standardize tanımlar ve ölçüm kriterleri kullanmalıyız. Elimizdeki en iyi, en geçerli, en güvenilir yöntemle ya da cihazla ölçmeliyiz. Her gruba, birine ne yaptıysak öbürüne de aynısını yapacak şekilde eşit davranmalıyız. Hem veri toplarken hem de analizde, her aşamada kalite kontrolü yapmalıyız. Yazarken, retorik yanlılığa hiç yol açmamalıyız. Sadece bulgularımız yönünde yazmalıyız. Okuduğumuz şeyi doğru okuyup, doğru tartışmaya çalışmalıyız. Bu şekilde, bu yanlılıklardan kurtulacağımızı varsayıyorum.

**H. Yazıcı:** Ben şimdiye kadar yanlılığı bu kadar iyi anlatabilen konuşma görmedim. Tebrik ederim. Hani çok şeyi bir arada söylemek çokça makbul değildir ama Banu yıllar içinde bunu o kadar iyi yapmaya başladı ki, hakikaten içtenlikle kutlarım.

**Y. Yazıcı:** Ne zaman yazı göndersek böyle bir yorum geliyor zaten hakemlerden, ben de yorumlarken tam tersini yapıyorum genelde: Mesela herhangi bir derleme makalesi yazarsak, ben prensip olarak sadece PubMed’e bakıyordum. Ve gönderdiğim zaman da niçin sadece PubMed’e bakıldığı, niçin Cochrane’e ba-

kılmadığı, Embase'e bakılmadığı şeklinde yorum geliyor. Her seferinde verdiğim cevap da şu: "Çünkü PubMed en kolay ulaşılabilir durumda ve de birisi bana PubMed'de bulunmayan makaleler ötekilerde bulunuyor, gibi bir şey göstermediği sürece ötekiler sadece fazladan iş çıkartmak amacıyla yapılmış bir şeydir." Hatta hakemlik yaptığım zaman, her seferinde "Niçin sadece PubMed'e bakmadınız? Niye ötekilere gidildi? diyorum. Gerçekten fark ediyor mu?" PubMed'in özellikle şu son halinde hem de çoğu makaleyi ücretsiz yayımlamaya başladıklarından beri yazıların da çoğunun tam metnine erişebiliyorsunuz zaten. Gerçekten PubMed dışında başka herhangi bir şeye bakmanın bir anlamı var mı?

**B. Çakır:** Konu bazında biraz değişebilir. Mesela ben halk sağlığı için söyleyeyim, bizim PubMed'de yayınlanmamış bir sürü yayımlarımız var. Bizim onları bulmamız çok zor oluyor. Bir, PubMed'e çıkabilmeniz için İngilizce yazabilmeniz lazım, çok kolay bir şey değil. Bu yanlılık var, değişik dil yanlılığı var. Ama onun dışında, biz yayınlanma yanlılığı (*publication bias*) diye bir şey olduğunu biliyoruz. Bir çalışma yapmışlar, PubMed, Embase vb. hepsi birlikte ve çalışmanın p değerlerine bakmışlar. Yayımlanmış yayınların p değerlerinin hepsi 0.01'den küçük. Hep sola yatık, sağda öbekteşen bir p değeri var. Demek ki biz daha ziyade pozitif şeyleri yayımlayabiliyoruz. Bu PubMed olabilir başka bir veritabanı olabilir; PubMed en kapsamlısı, haklısınız. Özellikle yayımlanmamış bilgiye ihtiyaç duyabilirsiniz, o zaman mesela Cochrane derlemelerinin çok yararlı olduğunu düşünüyorum çünkü onlar yayımlanmamışları da koyuyorlar. Onları değerlendirmekte yarar var. Gerekli midir? Bunun sonu yok ama. O anlamda haklı olabilirsiniz diye düşünüyorum. Yani PubMed en azından daha değerli. Ama özellikle de anlamsız bir şey bulacaksanız, o zaman diğer veritabanlarına bakmakta yarar var.

**K. Taşçılar:** O konuda aslında güzel bir yöntem var. Birkaç derlemede rastlamıştım. Birden fazla veritabanını tarayan araştırmacı, veritabanlarındaki yayınların ne kadar örtüştüğüne bakarak bir yakalama/tekrar yakalama (*capture/recapture*) analizi yapmış. Ve "acaba tüm literatürde ne kadar şeyi kaçırmış olabili-

rim?" diye bir sayısal analiz verebiliyor. Onu aslında daha sistematik yaparak, "bunun gerçekten bir anlamı olabilir mi?" diye kontrol edebilirtiz.

**G. Hatemi:** Bir çalışma var; gri literatürü dışarıda bırakmak, %15 kadar daha etkili gösteriyor ilaç çalışmalarında. Yani bu pozitif sonucu olan yayınların daha fazla yayımlanmasından dolayı, %15, olduğundan daha etkili görünüyor sadece PubMed'de. Bir de sistematik derleme yaparken biz bir şey yaptık Vedat hocayla, sadece PubMed'e bakmakla da ilgili değil aslında, ikimiz de PubMed'e baktığımızda, böyle 200 kadar yayında ne kadar aynı şeyleri buluyoruz diye; %1 civarında bir fark vardı.

**Y. Yazıcı:** Tabii bu PubMed yazı olarak almıyor, dergi olarak alıyor. Yani dergi PubMed'e girdiyse, orada yayımlanan her türlü yazı orada çıkıyor zaten. Hangi dergi var ki PubMed'de değil? Başka bir yerde ve de sonuçta ulaşacağımız sonucu değiştirecek yayınlar sırf oraya gidiyor. Benim öyle bildiğim bir şey yok. Tamam, bazı şeyler olabilir ama sonucu ne kadar değiştirebiliriz?

**B. Çakır:** Sonucu ne kadar değiştireceğini ben bilmiyorum, belki yabancı konularımız herhalde hem yakalama/yeniden yakalama ile ilgili konuşurken hem de Cochrane konusunda söyleyebilirler diye düşünüyorum.

#### KAYNAKLAR

1. Elwood M. Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials. 3rd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2007.
2. Rothman KJ, Greenland S (eds.). Modern Epidemiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998.
3. Choi BC, Noseworthy AL. "Classification, idrection and prevention of bias in epidemiologic research". J Occup Med 1992;34:265-271.
4. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. Lancet 2002;359(9300):57-61.
4. Schull WJ, Cobb S. The intrafamilial transmission of rheumatoid arthritis. 3. The lack of support for a genetic hypothesis. J Chronic Dis 1969;22:217-22.

---

## Cochrane İşbirliği ve Kütüphanesi

---

*P. Tugwell*

---

*Cochrane Musculoskeletal Review Group*

Herhangi bir metin güncel, eşdeğerlendirilmeden geçmiş ve kanıta dayalı ise mükemmeldir. Burada size bu başlıklar çerçevesinde Cochrane İşbirliği'ni anlatmaya çalışacağım.

### Eşdeğerlendirme

Eşdeğerlendirme hakem incelemesidir, birilerinin yazdıklarının değerlendirilmesidir. Yazılan makalenin bilimsel açıdan iyi yazılmış olup olmadığını değerlendirir. Hakem, yazar ile daha önce hiç birlikte yayın yapmamış olmalıdır. Yazar çoğunlukla hakemin kim olduğunu bilmez. Özetle hakem incelemesi, editör olarak makaleyi görüşüne saygı duyduğunuz, meslektaş bir bilim adamına göndermektir. Çoğu dergi, makale başına bağımsız iki değerlendirmeye ihtiyaç duyar. Bu değerlendirmeleri yapan hakemlerin ismi belli de olabilir, örneğin BMJ hakem isimlerinin açık olmasını teşvik etmektedir ya da çoğu dergide olduğu gibi hakem adı gizlidir. Hakem, değerlendirmesini yapmada bağımsız olmalıdır. Editörler gelen iki hakem değerlendirmesine bakarak kabul ya da red yönünde karar verir. Çağrılı derleme makaleler yayımlayan dergilerin çoğunda makaleler hakem incelemesine girmez. Fakat temel dergilerin Index Medicus'ta dizinlenmesi için eşdeğerlendirme yapıyor olmaları gerekir. Etki faktörü sadece makaleleri hakem incelemesinden geçiren dergilerden gelebilir.

Eşdeğerlendirme, bütün büyük dergilerin editörlerinin katıldığı toplantıları da kapsayan büyük bir endüstri yaratmıştır. Tıpkı diğer her şeyde olduğu gibi dergilerde de başı çeken, yaklaşık 15 büyük dergiden oluşan, adeta "mafya" benzeri insanlar vardır. Vancouver Grubu da buna dahildir. Bu grup bir makale yazma yöntemi olan Vancouver formatını önermiştir. New England Medical Journal, Lancet, JAMA ve şimdi de Public Library of Science'in (PLOS) yayımladığı PLoS Medicine gibi birçok dergi bunu izler. Onbeş dergilik bu gruba karşılık, diğer tarafta 3000 kadar dergi vardır; bunların çoğu küçük dergilerdir. Ben "mafya" ile yani büyük 15'liklerle yarışan küçük dergilerin başkanının temsilcisiyim. Dergilerdeki bu ve diğer dinamikler çok ilginçtir. Çünkü büyük dergilerden yaptıkları, bütün büyük

toplantılara katılmak ve en son çıkan ilginçlikleri elde etmeye çalışmaktır. Çünkü etki faktörü gerçekten de, örneğin H1N1 gibi çok heyecan verici makaleler sayesinde daha da artmaktadır.

### Kanıtı Dayalı Tıp

Sackett ve ark.'a göre kanıtı dayalı tıp, bir hasta karşısında o hasta için elde edilen en iyi ve kanıtı dayalı bilginin dikkatli ve mantıklı kullanımınıdır [1]. Burada vurgu, sadece ders kitaplarında olan bilgilerden ziyade, hastaya ait tahmini kararları kullanabilmenizdir. Kanıtı dayalı tıp uygulaması, bireysel klinik deneyimi, uzmanlığı, sistematik araştırmadan gelen geniş ve yerleşik ve konu dışı klinik kanıtla birleştirmek ve ardından uzmanlık yanlılığı olarak adlandırılan yanlılığı da dikkate almak anlamına gelir. Kılavuzlar kanıtı dayalı olmalıdır. Bu iş yıllar boyunca, kıdemli bir klinisyenin alınıp, çok iyi otellerde ağırlanıp, çok iyi beslendiği ve eğlendirildiği, ardından da kısa bir toplantı ile ortaya çıkarılan metinlerin dünyaya sunulması şeklinde yapıyordu. Birdenbire, Dünya Sağlık Örgütü tarafından, her şeyin kanıtı dayalı olduğu açıklamasıyla bir dönüşüm yaşandı. Dünya Sağlık Örgütü her yıl kanıtı dayalı 2000 kılavuz yayınlıyor! Bu sayı 3 yıl önce sıfırdı! Şimdi ise Dünya Sağlık Örgütü, dünyanın dört bir yanındaki çoğu ajans ve kuruluştan kanıt elde edene kadar yeni bir kılavuz yapılamıyor. Harika! Bu birinci adım. Fakat elde edilen kanıtı dış geçerlilik veya genellenebilirlik olmadan hastaya nasıl doğrudan uygulayabilirsiniz? Bazı insani noktaları da hesaba katmanız gerekir: Hasta ne anlıyor, hasta neye inanıyor ve hastanın bu kararı vermesine nasıl yardımcı oluyorsunuz? Buradaki kritik noktalar bir yandan kanıtın hesaba katılması diğer yandan da hasta için önemli olan değerlerin dikkate alınmasıdır. Hasta için kalp krizi geçirmemek mi yoksa aspirin almayı bırakmak mı daha önemlidir? Hastanın beklentileri nelerdir? Çok önemli bir soru: Öneriniz gerçekçi mi yoksa hayal mi? Eğer bir öneride bulunuyorsanız, aslında dört noktada ısrarcı olmalısınız: Birincisi, bu kanıtı nasıl elde ettiniz? İkincisi, fayda ya da yararlı etki kazancı nedir? Zararla karşılaştırma yap-

mak gerekir; yani iyiye karşı zarar. Üçüncüsü, hastaların değerleri nelerdir? Fayda ve zararlar bakımından, onlar için önemli olan nedir? Ve dördüncüsü de gerçekten olmasını sağlayan şeyin maliyeti ve lojistiği nedir? Grade benim de içinde bulunduğum, bu konudaki en heyecan verici gruplardan biri; web sayfalarına bir göz atmanızı öneririm.

Kanıtı dayalı tıbbın beş adımını sıralamak gerekirse bunlar, klinik bir soruyu formüle etmek, en iyi kanıtı aramak, kanıtı kritik değerlendirmek, kanıtı hastalara uygulamak ve performansını değerlendirmektir. Bunlar benim, üzerine düşünerek ve eğitim vererek zaman harcadığım beş alandır.

### Klinik Soru

Klinik bir soruyu formüle ederken kullanılacak yöntemi bize PICO açıklar. PICO, hasta (P; *patient*), girişim (I; *intervention*), karşılaştırma (C, *comparison*), sonuç (O; *outcome*) aşamalarını tanımlayan bir akronimdir. Klinik kılavuzları ve klinik kararları kullanırken PICO ile başlamak ve şu soruları sormak gerçekten çok önemlidir: O hastaya uyan kılavuzu kullandığınızda oldukça emin misiniz? Müdahale hakkında oldukça emin misiniz? Karşılaştırma hakkında oldukça emin misiniz? Sonuç hakkında oldukça emin misiniz?

PICO uygulayarak formüle edeceğimiz klinik soruya bir olgu ile örnek verelim: Bayan S. 48 yaşında bir öğretmen; 6 ay önce el bileklerinde, parmak eklemlerinde, diz ve ayak bileğinde simetrik poliartriti ortaya çıkmış. Erken romatoid artriti var ya da dilerseniz romatoid faktörü pozitif. Yarı zamanlı bir işte çalışması sayesinde gelişme kaydetmiş. Koksibler ve NSAID denemiş. NSAID'ler, eklem enflamasyonu ve ağrısını kısmen kontrol ediyor fakat bildiğiniz üzere romatoid artritin doğal seyrini değiştirmiyor. Bunun üzerine metotreksat denenmiş. Haftada 20 mg metotreksat ile biraz iyileşmiş fakat hastalık aktivitesi devam etmiş. Daha fazla radyolojik erozyon gelişimi dolayısıyla biyolojik ajan başlanmış.

Hasta (P) hakkında net bilgilere sahibiz; kırklarında, çalışan, profesyonel ve eğitilmiş, bi-

lek-parmak eklemi, diz ve ayak bileği simetrik poliartriti olan biri ve hastalığının yaşamdan zevk almasını etkilediğini söylüyor. Erken romatoid artrit ne olduğu büyük bir problem; hastanın erken romatoid artrit mi var yoksa altıncı ayında erken romatoid artrit mi var? Kaç kişi onu altıncı ayında erken romatoid artrit olarak sınıflandırır? Peki, 6 ay olduğunu söylediğinde, geçmiş erken romatoid artrit olduğunu kaç kişi söyler?

Sadece bu tanımın muazzam değişimine işaret etmek adına Paul Emery, ilk 6 haftalık eklem bilgisinin erken romatoid artrit olduğunu ve sonrasında öyle olmadığını söyler; bazı insanlarda altı ay devam eder, bazılarında bir yıl sürer, bazı insanlarda ise iki yıl. Eğer başlıkta erken romatoid artrit yazan çalışmaları görürseniz, geri dönün ve aslında bunu çalışmaya nasıl dahil ettiklerine bakın. Çünkü daha fazla hastaları olsun istemektedirler ve hepsi de bu iki yıllık tanıyı terk etmeye eğilimlidirler.

Yukarıdaki örnekte girişim (I) biyolojik ajanlarla; karşılaştırma (C) plasebo ile ve hasta süregelen NSAID'lerle stabil ve metotreksata devam ediyor. Peki sonuçları (O) nasıl değerlendiriyoruz? Amerikalılar hastayı değerlendirmek için hastanın ağrı, özürüllük, sedimantasyon verilerinden oluşan kombine endeks olan ACR 50 ve semptomların, özürüllüğün ve yürüme testinin kombinasyonunu içeren HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Avrupalılar ise DAS'ı (*Disease Activity Score*) geliştirdiler. DAS bildiğiniz gibi, hekim globalini içermez, sadece hastayı içerir. Ancak Kuzey Amerika'da bu kabul edilmiyor. O yüzden bu konuda bir uzlaşma arıyoruz. Bir diğer konu da, DAS özürüllüğü kapsamaz, HAQ'ı kapsamaz, fonksiyonu kapsamaz. Kuzey Amerika'da böyle olmayacağı düşünülür. Bu yüzden faydayla tezat oluşturmak için, zararlara (yan etkilere) bakmak gerekir. Biz de Cochrane derlemelerinde ciddi advers olaylara bakıyoruz.

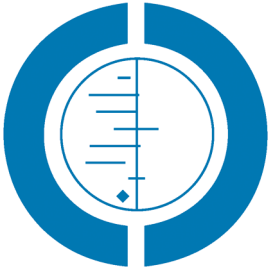
### Cochrane İşbirliği

Kanıt dayalı tıpta bundan sonraki aşama aşama, en iyi kanıtı aramaktır. Kanıtın kritik bir biçimde değerlendirilmesi gerekir. İşte burada

Cochrane Kütüphanesi devreye giriyor çünkü birileri bu işi sizin için yapıyor. Cochrane için muskuloskeletal grubunun çalışmalarını yürütüyorum. Sorumluluğum, önemli PICO'ların ne olduğunu bulmak. Şu anda dünyanın çeşitli yerlerinden, 20 farklı ülkeden, 20 hastamız var. Bize incelememiz gereken önemli soruların neler olduğunu söylüyorlar. Kanımca bize tedavinin fayda ve zararını ölçmeyle ilgili en iyi verileri bugün itibarıyla bu hastalar bize sağlıyor.

Şimdi Cochrane İşbirliği'ni daha yakından tanıyalım. Cochrane İşbirliği'nin amacı, sağlık ve sağlık hizmeti uygulama ve politikaları ile ilgili çalışmaların sistematik derlemelerine erişimi hazırlama, sürdürme ve destekleme yoluyla insanların iyi bilgilendirilmiş kararlar vermesine yardımcı olmak şeklinde tanımlanabilir. Cochrane Kütüphanesi'nin web adresi [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)'dur.

Cochrane İşbirliği ve Kütüphanesi'ne adı verilen Archie Cochrane, epidemiyolojinin bir bilim dalı olarak gelişmesine büyük katkıları olan bir bilim adamıdır. Dr. Cochrane, sigara kullandığından parmakları üzerindeki nikotin ile ve özellikle kömür madenlerindeki tüberküloz ve pnömokonyoz ile ilgilenen Galler kökenli bir hekimdi. İkinci Dünya Savaşı'nda Almanya'da savaş mahkumu olarak 4 yıl tutsak kaldı. 1948 yılında İngiliz hükümeti, Ulusal Sağlık Hizmeti adı verilen ve hükümetin sağlığa büyük para yatırımı yaptığı bir sistem oluşturmaya başladı. İşte bu evrede Dr. Cochrane büyük bir aktivist olarak ortaya çıktı ve kanıt dayalı tıp konusunun çok kötü bir durumda olduğunu toğluma duyurmaya başladı. "Altı çizili olan tüm etkili sağlık hizmetleri ücretsiz olmalıdır!" dövizini ile yaptığı protestoda devleti "Lütfen sadece yararlı olacağı kanıtlanmış şeyleri finanse edin!" sloganıyla uyarıyordu. Ardından bu konu üstüne çalışmaya başladı. İnanılmaz bir adamdı; ailesinden ona bir miktar para miras kalmıştı ve büyük beyaz bir Bentley otomobili vardı. Böylece anketler yaptı; şikayetlerin tamamını elde ettiğinden emin olmak için lüks otomobili ile gidip evlerden insanları topladı. Sağlık sorunlarındaki bu yaklaşımı bilirsiniz; örneğin tüm hipotansiyon çalışmalarında her zaman %80'i yakalamaya ça-



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

**Şekil 1:** Cochrane İşbirliği'nin logosu.

lırsınız. İnandırıcı olması için %80 oranına sahip olmanız gerekir. Ama Cochrane, anketlerin %100'ünü elde ederek, ankete katılan ilk kişilerin daha geç gelenlerden farklı olmadığını gösterdi.

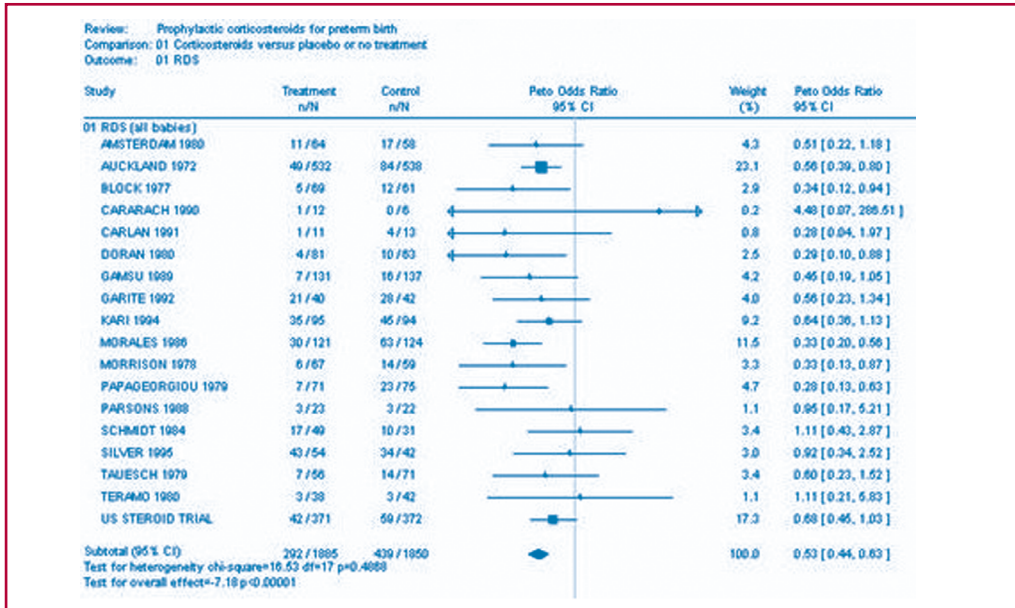
Cochrane logosu, Cochrane'i temsil eden C harfi ve onun simetriği ile birlikte küresel işbirliğini simgeleyen bir dış çerçeve ile iç tarafta yer alan ve verilerin sistematik derlemelerini simgeleyen yedi randomize kontrollü çalışmayı plasebo tedavisi ile karşılaştıran bir tasarımdan oluşmaktadır (Şekil 1).

Cochrane İşbirliği'nin kurucularından biri Iain Chalmers'dır. Hekim ve şairdir. Iain Chalmers, bir yemekte İngiltere Sağlık Bakanı'nın yanında otururken "Geçen yıl, anneleri erken doğum yaptığında, ölmemesi gereken 2000 bebeğin öldüğünün farkında mısınız?" sorusunu yöneltti. Yemeğin sonunda bakan "bana kanıtı gönder." dedi. Hikaye 70'lerde başlamıştı. Chalmers yayınları gönderdi. Fakat bu yayınlar tek tek çok az etki göstermişlerdi. Ama hepsi birden sistematik bir şekilde bir araya getirilip derlendiğinde elmas biçimindeki ünlü Cochrane işaretini almaya hak kazandı (Şekil 2). Yılda 2000 bebek gereksiz yere ölmektedir çünkü hiç kimse bu önemsiz gibi görünen şeyleri bir araya getirip insanlara anlatmamıştır. Bakan "Gerçekten mi?" dedi ve hiç vakit geçirmeden konuyu Ulusal Sağlık Hizmeti bütçesine bir madde olarak ekletti. Daha sonra, Lancet'teki aprotonin ile ilgili bir makale israfın tam boyutunu açıkça göstermiş oldu (Şekil 3).

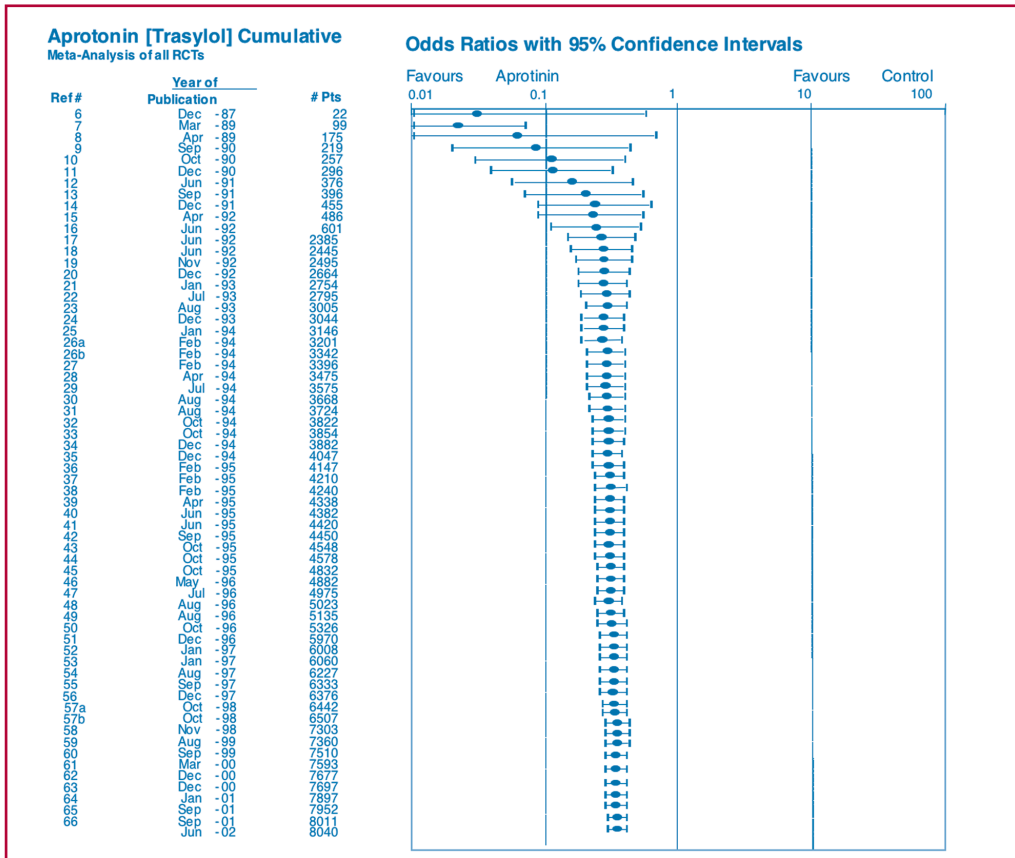
Ve böylece Cochrane, Iain Chalmers'a ve biz hekimlerden 50 kişiye geldi ve dünyaya dağıldık. "Bunu önemsiyor musun? Ve eğer bu işe girişersen, ölene dek devam edecek misin?" diyerek dünyayı dolaşıyor ve evet karşılığını alırsa sizinle el sıkışıyor. Cochrane hareketinin uygulanış şekli böyle. Elli kişiyle başladık ve şaşırtıcı bir şekilde otuz bine geldik.

Cochrane ilkeleri işbirliği, coşku, duplikasyonu önleme, yanlılığı en aza indirme, güncel kalma, uygunluk için çabalama, erişimi destekleme, kaliteyi sağlama, süreklilik ve geniş katılımı mümkün kılmasıdır. Archie Cochrane, "Effectiveness and Efficiency" adlı sevimli, küçük bir kitap yayımladı. 90 sayfa ve akşam-





Şekil 2: İlk sistematik Cochrane derlemesi.



Şekil 3: Aprotonin çalışmalarını derleyen ve Lancet'te yayımlanan derlemeye göre araştırma israfı.

ları okuyabilirsiniz, harikadır. Anafikri, tüm et-kili sağlık hizmetlerinin ücretsiz olmasıdır.

Cochrane bugün 27 bin aktif ve inaktif ka-yıtlı üyesi olan bir girişimdir. Benim de yaşamı-mı değiştirdi. Yüzden fazla ülkede var. 12 böl-gesel Cochrane merkezi ve bunların branşları var. 52 derleme grubu var. Musküloskeletal grubu bugüne kadar 134 derleme ve genel ba-kış yayımladı. Her iki yılda bir güncelleniyor. Söz konusu yayınların 5'in üzerinde etki faktö-rü (*impact factor*) var. Bunlar dışında en ilginç şeylerden biri, eğitici slaytların paylaşıldığı Cochrane Journal Club adında bir bölüm var. Bunların hepsini Cochrane web sitesinde bula-bilirsiniz.

Kanıtı dayalı romatoloji gut, lupus, osteoartrit, osteoporoz, romatoid artrit, omuz ağrısı, spondiloartropati, skleroderma ve vaskülit alanlarında konusunda çalışan gruplardan oluşuyor; ayrıca bel ile uğraşan arkadaşlarımdan oluşan başka bir grubumuz da var.

Son olarak, burada da bir Cochrane şubesi olmasını çok isterim. Böylece Behçet hastalığı-nı üstlenmek açıkçası inanılmaz olurdu, çünkü onu yapacak doğru kişiler sizsiniz.

**H. Yazıcı:** Sanırım Cochran'e girmek, der-neğimizin gündemindeki ilk şey. Sorum şu: Bir sonraki toplantınız, her neredeyse, nasıl ola-cak ve Cochrane olarak ne sıklıkla toplanıyor-sunuz?

**P. Tugwell:** Yıllık toplantılarımız var; yılda bir.

**H. Yazıcı:** Sormak istediğim şey, toplandı-ğınızda, bir sonraki toplantıda hangi başlıkla-rın inceleneceğine nasıl karar veriyorsunuz? İtici güç nedir? Ankilozan spondilitte şu ilaca veya romatoid artritteki bu ilaca mi bakmalıyız ya da Behçet hastalığını nasıl tedavi ederim gibi konu başlıklarına nasıl karar veriyorsu-nuz?

**P. Tugwell:** Çok güzel. Iain Chalmers, çoş-kuyu yakalamak istedi, o zaman ortada hiç pa-ra da yoktu, "Ne üzerine yazmak istersiniz" di-yerek başladı ve birçok insan geriye çekildi. Ama şimdi siz Behçet ile ilgilenen biri olarak gelip Behçet üzerine çalışmak istediğinizi söy-lerseniz, "Hele şükür! Harika, sonunda bir ara-

da işe yarıyor!" derim. Karar vericiler "Siste-matik bir öncelik mekanizmasına sahip olmalı-sınız" diyorlar. Artık süreç içindeyiz ve aradığı-mız, 20 ülkenin her birinden bilgilendirilmiş 20 hasta. On üç ülkeyi seçtik, siz de diğer 7 ülke-den biri olmak ister misiniz? Yirmi hasta tanım-ladık; İngilizce bilmek zorunda değiller. Be-nimle konuşabilmek için aralarından birinin İn-gilizce bilmesi gerekiyor. Ve böylece 20 hastalı 20 ülkemiz var ve onlara diyoruz ki, "Kütüpha-ne'ye bakar mısınız lütfen? Şu an neyimiz ol-duğuna bakıp, neyin eksik olduğunu bize söy-ler misiniz?" Ve böylece artık sürecin daha başlarında, 20 ülkeye gidiyor ve hastalar ile önde gelen romatologlara neyin eksik oldu-ğunu soruyoruz.

**H. Yazıcı:** Sorum şu: 20 ülkede bulduğunuz bu tür bilgilendirilmiş hekimleri kıyaslamaya çalış-tınız mı ve ne kadar uyumlu olduklarına resmi olarak baktınız mı?

**P. Tugwell:** Evet oldukça uyumlular. Şu gerçek ki hepimiz aynı ders kitaplarıyla eğitim verip alıyoruz.

**H. Yazıcı:** Yani uyumlu?

**P. Tugwell:** Eski ders kitapları. Kanıt te-melli olmayan ders kitapları.

**H. Yazıcı:** Uyumlu mu?

**P. Tugwell:** Evet.

**H. Yazıcı:** O zaman hastalarla neden meş-gul oluyorsunuz? Eğer uyumluysa hekimlere gidin.

**P. Tugwell:** Bunu genel olarak soruyorum. Hastalarla konuşmalı mıyız, yoksa onları gör-mezden mi gelmeliyiz?

**Y. Yazıcı:** Onları görmezden gelmemelisiniz fakat bence aşılarda hakkındaki daha önceki ko-nuşmaya göre, sanırım çoğu insan da öyle dü-şünüyor, bir aşığı almanız için hiçbir neden yoktur.

**P. Tugwell:** Sizce bulunmalı mıydınız?

**Y. Yazıcı:** Evet, uzun zaman önce. Fakat eğer hastalara aşılama sorarsanız, bunun hakkında TV'de konuşmalar yapmak öncelikli olmalıdır. Yoksa hastalar önemli olduğunun farkında olmadıkları, kendileri için önemli olan şeyleri sıklıkla atlayacaklardır.



**P. Tugwell:** Evet. İngiltere’de Ulusal Klinik Mükemmeliyet Enstitüsü (NICE), İngiltere’deki tüm ilaçlar hakkında karar veriyorlar. Büyük hasta panelleri düzenliyorlar, web sayfalarını ziyaret edip üye olabilirsiniz; zengin ya da fakir olup olmadığınızı ya da profesyonel olup olmadığını sorarlar. Her şeyi, makul geçmişle birlikte tüm değerlendirmeleri alıp bunlar arasından bir seçim yaparlar. Ardından bunun nasıl yapılacağı üzerine ve vatandaş konseyleri için ajansa tavsiyede bulunurlar. FDA de artık diyor ki, “bir hasta panelinden geçmeyen herhangi bir ilaç artık ruhsat alamayacak” İşte Cochrane buna sürece yardımcı oluyor.

**H. Yazıcı:** İkinci bir soru veya yorum: Biliyorum ki, yıllar boyunca kanıt isteyen şeyleri aramada oldukça gayretliydiniz. Fakat hiç kanıt isteyen maruziyetleri de açığa çıkarmayı düşündünüz mü?

**P. Tugwell:** Evet.

**H. Yazıcı:** Kanıta dayalı yayımlamak.

**P. Tugwell:** Hayır. Biz metaanaliz derlemeleri yayımlıyoruz. Çünkü, Iain Chalmers da hep bunu söyler, “bu, insanları utandırmak için harika bir yol.” Önemli olan şu: Hiç kanıt yok ve bu bir felaket.

**H. Yazıcı:** Peki yaklaşık olarak yüzdesi ne olacaktır?

**P. Tugwell:** Pekala, duraklamamın sebebi şu; eğer randomize kontrollü çalışmalarda ısrar ederseniz, bunların çoğu ilaç çalışması metaanalizi. Özellikle hasta eğitimi ve ilaç olmayan şeylere bakmada, aslında gözlemsel veriye de bakmanız gerektiğine ve diğer tasarımlara yönelik birçok yanlılık olduğuna inanıyoruz. Aslında, gözlemsel verileri Cochrane derlemelerine dahil etmemenin (ki bu çok önemli) böyle gözlemsel verilerin bir yerde gülünç olduğunu söyleyerek kazandığımız büyük bir kavranın içindeyiz. Yani sorunuza dönersek, ne kadar sık? Eğer bunlar randomize kontrollü çalışmalarla, bu MT’de yaklaşık 10’da 1 elde ederiz.

**H. Yazıcı:** Onda bir. Pekala, tamamdır. Teşekkürler.

**H. Direskeneli:** EULAR’ın şu an, *Management Guidelines* veya *Recommendation Supp-*

*lies* (Yönetim Kılavuzu veya Tavsiye Materyalleri) adı verilen kılavuzları var, Cochrane’den bir parça daha az bahsediyorlar... Kanıtı bir araya getirme ve ardından uzmanlara sorma yaklaşımına nasıl bakıyorsunuz? Anladığım kadarıyla Cochrane yaklaşımındaki her şey, literatür aramasında tamamlanmış durumda. Yani artık birçok romatoloğun iki kaynağı var; örneğin Behçet için, bildiğim kadarıyla yayınlanmış küçük bir Cochrane derlemeleri var, ayrıca EULAR yönetim kılavuzu da var.

**P. Tugwell:** Evet, soruyu tam olarak anlamadım.

**H. Direskeneli:** Yani demek istediğim...

**P. Tugwell:** Evet, dahil oluyoruz. Eğer gizlenmiş ve çok iyi bir sır ise, her şeyi yazmanın hiçbir anlamı yok. Kanıt oluşturmak bizim için sorun değil. Bunu sormak için insanlara sahip olmalısınız. Bu yüzden, EULAR panellerinde konuşarak, ACR panellerinde konuşarak, Avustralya panellerinde konuşarak, Kanadalı insanlarla yani karar veren insanlarla konuşarak dışarıda çok fazla zaman geçirmeniz gerekir. Ve bu iyi şey, Cochrane’i duymandır; çünkü sormak için bir şeyler bilmek gerekir. Peki, bunu nasıl teşvik edeceksiniz? Cochrane veya OMERACT’a ya da gerçekten bu panellere birçok insan dahil olduğu için çok şanslıyız; yani beni geliştirmek, daha fazla kanıt temelli hale gelmek için. Fakat daha yapacak çok işimiz var.

**H. Direskeneli:** Derlemelerinizin hekimler üzerindeki etkilerini öğrenme şansınız oldu mu hiç? Örneğin davranışlarda ya da topluluklarda?

**P. Tugwell:** Tekrar çok güzel bir soru. Eldeki veriler esas eğitimin hekimler daha öğrenciyken gerçekleşmesi gerektiği yönünde. Eğitimlerini tamamladıklarında veya uzmanlaştıklarında onları değiştirmek artık çok zor. Uygulamalarını yansıtmada en iyi oldukları şeylere bakarsanız, bunların eğitim boyunca elde ettikleri ve sınavlarda sorulan şeylerle ilgili olduğunu görürsünüz. Yani odaklanmamız gereken genç insanlar olmalı. Mesela benim gibi yaşlıları unutmamalısınız.

**H. Yazıcı:** Evet, Koray bitirelim.

**K. Taşçılar:** Cochrane İşbirliği'nde, çalışmalarınızı etkileyecek endüstri veya uzmanların etkisinden kaçınacak herhangi bir yönteminiz var mı?

**P. Tugwell:** Bu konuda çok değişik yorumlar olduğunu biliyorum. Endüstriden gelen heyecan verici gelişmeler olmasa bu salonda olmazdım. Endüstri tıp uygulamasına çok önemli katkılar yapmıştır. Endüstri enerjiktir, çaba gösterir ve bilimseldir. Ancak, endüstriyle yapıcı bir etkileşim kurmak istiyorsak çok net kurallar olması çok önemli. Biz endüstriden bilim adamlarını Cochrane'e katılmaya davet ediyoruz ve onlara diyoruz ki: "Eğer geliyorsanız üzgünüm ki şu an üzerinde çalıştığınız ya da bir süredir çalışmakta olduğunuz kendi ilacınız üzerine ilk yazar olamayacaksınız. Fakat işvereninizi eleştirin -tıpkı Cochrane'e geldiğimde benim de yaptığım gibi- ve masada bize katılın; uzmanlığınıza ihtiyacımız var. Bize katıldığınızda, herkes esas konumunuzu bildiği için, sizi bizden daha dikkatli dinleyecek." Özetle açık ve şeffaf temel prensipler dahilinde – özellikle de yayın aşamasından bunlara çok dikkat ederek- endüstriyle çok iyi ve yapıcı işbirliği gerçekleştirilebilir.

**A. Mahr:** Peter, heterojenlik büyük bir mesele ve metaanalizlere bu konuda ne yapıyorsunuz?

**P. Tugwell:** Evet, herkes heterojenliği anlıyor mu?

**A. Mahr:** Çalışmalar arası heterojenliği kastediyorum...

**P. Tugwell:** Eğer tüm elmaslar çizginin altına giderse, herkes aynı tahmini, aynı ölçümü söyler, sen de "ne güzel r" dersin ve tüm *I-squared* denen şeyi yaparsın değil mi? Ve eğer sadece göz kararı yapmak istiyorsan,

*I-squared*'in %50'den az çıkması için dua edersin. Ve devam ederse, herkes aynı şeyi söyler, bu homojendir. Hayat böyle değil. O zaman hep orada olurlar, birazı orada, birazı burada... Heterojenlik böyle bir şey, aynı değil.

**A. Mahr:** Peki, bunu nasıl idare ediyorsun? Bazıları, çok heterojen verilerden oluşan meta-analizlerin yayımlanmaması gerektiğini söylüyor. Diğerleri iise bir parça heterojenliğe sahip olmanın iyi bir şey olduğunu, çünkü yaşamın heterojen olduğunu ve hastaların farklı olduğunu belirtiyor. Ben de bir parça heterojenliğe sahip olmanın kesinlikle avantajlı olduğunu düşünüyorum. Ama çok fazla heterojenliğe sahip olmak bir sorun olabilir. Bu kullandığınız ya da ölçtüğünüz bir şey mi?

**P. Tugwell:** Kesinlikle evet. Önce "konik taslak" (*funnel plots*) adını verdiğimiz bir şey kullanırız. Bu konuda bazı noktalar eksikse bunların sonucu negatif çıkmış ama yayımlanmamış çalışmalardan geldiğini düşünürüz. Bunun yanında metaanalizlerde veri heterojenitesini ölçen *I-squared* adı verilen çok güzel bir istatistik yöntem var. Ancak önemli olan yayın aşamasında okuyucuya bunları açık olarak anlatmak. Örneğin bir metaanalize giren çalışmalarda doz çok önemli; ünlü VIGOR çalışmasında ilaç dozu mutad kullanılan dozun üstündeydi. Bunun yanında bu çalışmayla ilgili esas tartışma yan etkiler etrafında olmuştur. Heterojenite her yerde, fizyoterapi çalışmalarında da var. O nedenle biz tüm çalışmaekiplerimize biyoistatistikçiler yanında klinisyenler ve hastaları da dahil ediyoruz.

#### KAYNAK

1. Sackett et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.

---

## Hastalık Aktivitesinin Gerçek Yaşamda ve Klinik Çalışmalarda Rapor Edilmesi

---

Y. Yazıcı

---

*New York Üniversitesi Romatoloji  
Bölümü, New York, NY, ABD*

EULAR ya da ACR'nin yayımladığı öneri dokümanlarında neden sadece randomize kontrollü çalışmalara önem verilmemesi ve özellikle gerçek hayatta hastaların ne yaptığını sunan gözlemsel verilere de, en azından randomize kontrollü çalışmalar kadar önem verilmesi gerektiğini, romatoid artrit ve bununla ilgili çalışmalardan örnekler vererek savunan bu bölümde önce, çoğunluk tarafından bilinse de, romatoid artrit tedavisinde gerçekten ciddiye alınması gereken çalışmalar kısaca anımsatılıp, randomize kontrollü çalışmalarda sıkça kullanılan ek sayılar, sedimentasyon, romatoid faktör, CCP gibi sonuç ölçümleri ve doktor tarafından yapılan şiş ve ağırlı eklem sayımındaki zayıflıklardan söz edilecek ve sonra gerçek hayatta bunlardan ne kadarının, nasıl kullanabildiği ve nasıl kullanabileceği vurgulanmaya çalışılacaktır.

2008 yılında, biri Arthritis & Rheumatism'de, diğeri de Rheumatology (Oxford)'da yayımlanmış iki derleme ile başlamak uygun olacak [1,2]. İlk derlemede “Monoterapi olarak kullanıldığı zaman metotreksatın eklem yapısını koruyucu etkisi, metotreksat özellikle hiç DMARD kullanılmamış hastalarda kullanılsa bile TNF blokerlerine göre daha azdır” yorumu yer almaktadır [1]. İkincisinde de, “TNF artı metotreksat tedavisini, metotreksatın kendisiyle karşılaştırdığımızda, metotreksat klinik semptomları kontrol etmede başarı gösterse bile, az ya da hiç ekstra etkisi yoktur” şeklinde bir ifade bulunmaktadır [2]. İstatistik sonuçların klinik gerçeklerle örtüşmediğini göz ardı eden bu şartıcı cümleleri, hakemler ve yazarlar konusunda tereddütlere yol açacak ifadeler olarak kabul etmek gerekir.

Randomize çalışmalarda, güvenlik konusunu bir kenara bırakırsak, dikkate alınması gereken iki önemli parametre vardır. Bunlardan biri klinik aktivite, diğeri de radyografik değişimdir.

### Klinik Aktivite

TICORA adlı çalışma, biyolojikler ortaya çıkmadan önce yapılan bir çalışmadır [3]. Burada hastaların hepsi aynı tedaviyi almışlardır. Hastalık aktivitesinin ölçüldüğü grupla ölçül-

mediği grup karşılaştırıldığı zaman ölçülen gruptakilerin %65'i (EULAR) remisyonda bulunmuştur. Rutin olarak bakılan yani normalde herkesin yaptığı ölçüm yapılmadan takip edilen hastalarda bu oran %16'dır. ACR açısından bakıldığında sonuçlar, biyolojikler öncesi olmasına karşın şu ana kadar yapılmış bütün romatoid artrit çalışmalarındaki en iyi ACR 20/50/70 sonuçlarıdır.

Daha sonra aynı grup, TICORA 2 çalışmasında, ilk çalışmadaki deneyimle ölçüm yapılması gerektiğini göz önüne alıp iki grupta da DAS'a bakarak ölçüm yapmayı planlamıştır [4]. Burada tedaviye tek ilaçla mı, kombinasyonla mı başlamak gerektiğini test etmek için kombine tedavi grubunda eski kombinasyonla, üçlü tedaviyle başlanmıştır. Sonuçta, iki grup arasında hastalık aktivitesi ölçüldüğü sürece remisyona girme açısından ve ACR 20/50/70 açısından fark bulunamamıştır. Önemli olan agresif olarak tedavi etmektir.

BeSt çalışması bilindiği gibi 4 kolu olan bir çalışmadır. İki yıl arayla iki yazı olarak yayımlanmıştır [5,6]. Birinci yazıda ilk primer sonuç HAQ'dir. Burada 12 aya bakıldığında üçüncü ve dördüncü yani tedaviye kombinasyonla başlayan grubun HAQ'indeki iyileşme, birinci ve ikinci gruba yani tek tedavi ile başlayıp ilaçların arttırıldığı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlıdaha fazla bulunmuştur. Ama ikinci yılın sonunda bakıldığı zaman, arada o farkın da kalmadığı görülmüştür. Yani BeSt çalışmasına göre de hastanın hangi tedavi protokolüne başladığı önemli değildir; hastalar agresif olarak tedavi edildiklerinde sonuç olarak iyi bir yere gelmektedirler. Buradaki kombine tedavi gruplarından 4. grupta baştaki kombinasyon tedavisinde infliksimab da olup bu grubun çoğunluğu, ilk başladığı kombinasyonda kalmıştır. Tek tek ilaçları deneyen 1. grubun ise %60'tan fazlası sonunda TNF'ye, yani infliksimab eklenmesine geçmiştir. Fakat bunda zaten bir sorun yoktur, normalde yaptığımızın da o olması gerekir. Bir hastaya bir ilaç verdiğimizde işe yaramıyorsa ikinciyi ekleriz, işe yaramıyorsa üçüncü bir ilaç ekleriz. Sonuç olarak çalışmada, bu ilaçlara gelirse de o ilacın baştan başlanması ya da sonradan eklenmesinin hasta için en azından iki yıl içinde bir fark yaratmadığını görüyoruz.

BeSt çalışmasının sonuç bölümünde, hastaların hepsi sonuçta klinik olarak aynı yere gelmiş olsa da kombine tedavi alanların, istatistiksel anlamlılık bakımından eklem yapısını koruyucu etki (radyografi skoru) açısından daha iyi yerde oldukları belirtilmiş ve bu nedenle, kombine tedavinin kullanılması önerilmiştir. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı olsa da bu verinin klinik açıdan bir anlamı yoktur.

TEAR çalışması, sadece ACR'da ve EULAR'kongre kitaplarında özeti bulunan, henüz yayımlanmamış bir çalışmadır [7]. Burada da, erken romatoid artritli ve hiç ilaç kullanmamış ordu mensubu hastaların oluşturduğu 4 değişik grup yer almaktadır. Hastalar metotreksat ve etanerserpt ile başlanan (Grup 1), doğrudan üçlü kombinasyona başlanan (Grup 2), önce metotreksat ile başlanıp yanıt alınamazsa etaneseptin eklendiği (Grup 3) ve metotreksat ile başlanıp yanıt alınamazsa üçlü tedaviye geçilen (Grup 4) olmak üzere gruplanmaktadır. Burada da sonuçta benzer şekilde, hastalık aktivitesi ölçümü açısından ikinci yılın sonunda herkes aynı yerde bulunmaktadır. Bu da yine ne ile başlandığı değil, nereye varıldığının önemli olduğunu gösteren bir çalışmadır.

Prospektif bir kohort çalışması olan DREAM çalışmasında, erken hastalar alınıp, herkeşe önce metotreksat verilmiş (1. hafta), sonra metotreksat dozu yükseltilmiş (8. hafta), sonrasında da sulfasalazin eklenmiş (12. hafta) ve bir sonraki aşamada dozu yükseltilmiş (20. hafta) ve en sonda da adalimumab'a geçilmiş (24. hafta) ve böylece 5 tedavi aşamasının her birinde kaç kişinin remisyona girdiğine bakılmıştır [8]. Sonuç olarak 24 haftanın sonunda %38, 48 haftanın sonunda %51 hasta remisyona girmiştir. Fakat %51 hastanın sadece son %3'lük bölümü adalimumab eklendikten sonra remisyona göstemmiştir. Yani %48 hasta son aşamaya gelmeden remisyona girmişlerdir. Bunlar gayet iyi remisyon oranlarıdır; örneğin bu %51/%48 oranı, COMET'teki etanerserpt+metotreksat kombinasyonundaki remisyonla aynı orandadır. Burada ise aynı şey metotreksat+sulfasalazin ile yapılmıştır. Sonuç olarak önemli olan hastaların agresif olarak tedavi edilmeleridir.

## Radyografik Değişim

Radyografik değişim üzerine çok tartışma vardır. 2004 tarihli TEMPO çalışmasında da, diğer birçok çalışmada olduğu gibi metotreksatın ya da biyolojinin kendi başına çok benzer sonuçlar vermesi yanında, bu iki ilacın birlikte kullanılmasından ikisinin de tek tek kullanılmasından daha iyi sonuçlar alınmıştır [9]. ACR 20/50/70’te metotreksat, etanersertp ile aynı iken ama kombinasyon daha iyi bulunmuştur. Radyografik değişime bakıldığı zaman en çok ilerleme, 2.8 ünite ile metotreksatta görülmüştür. Biyolojik kendi başına daha az ilerleme göstermiş, fakat kombinasyonda ilerleme olmamış ve hattaeksiye gelmiştir. Burada iyileşmenin olup olmaması tartışmalı bir konudur. Ama iyileşme olmamış olsa bile kombinasyon, hem metotreksattan hem de etanersertpten kendi başına daha iyi bir sonuç vermiştir.

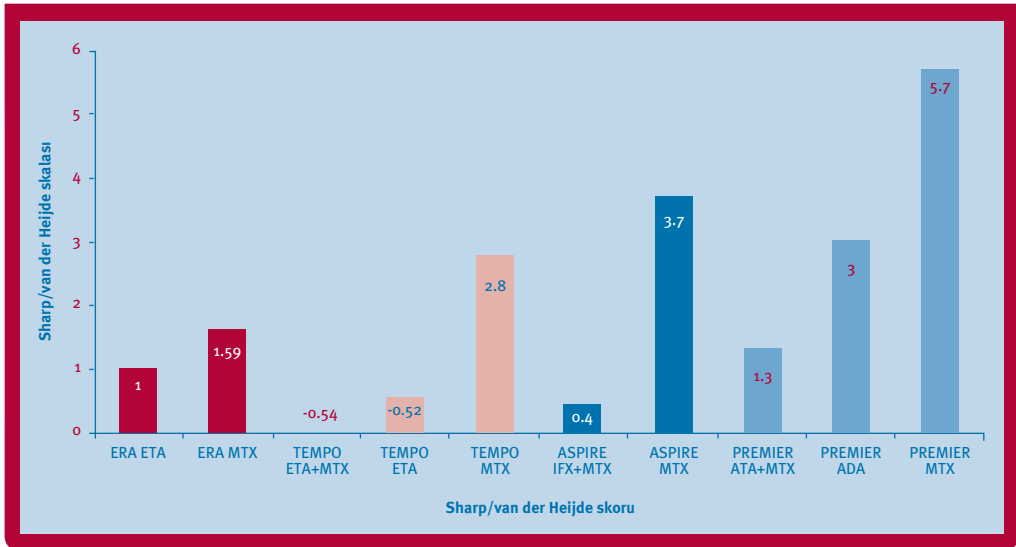
Adalimumab ile yapılan PREMIER çalışmasında da bir öncekine benzer sonuç alınmıştır [10]. ACR 20/50/70’e bakınca, kombinasyon tek ilaçtan daha iyi sonuç vermiş, hatta ACR 20’de metotreksat adalimumabdan kendi başına daha iyi bile görülmüştür. Radyografik değişime bakıldığında, birinci yıl sonunda metotreksatta 5.7 ünite, kendi başına adalimumabta 3 ünite ve kombinasyonda da 1.3 ünite iler-

leme saptanmıştır. Yani istatistiksel olarak farklılık söz konusudur.

Her iki yazıda da, klinik olarak aynı olsalar bile, radyografik olarak daha fazla yavaşlama sağladığı için TNF, metotreksattan daha üstündür sonucuna varılmıştır.

Biz de DMARD naif erken romatoid artrit hastalarının kullanıldığı bütün TNF çalışmalarına bakıp, radyografik değerlendirmelerin yorumlanmasına göre bir grafik yapmıştık [11]. Burada 4 çalışmanın her bir koluna ait Sharp/van der Heijde skoru birlikte verilmekte idi (Şekil 1). Skorların hepsi birbirinden istatistiksel olarak farklı bulunmuştu. Fakat verilerin en büyüğü 5.7 idi. Ama Sharp/van der Heijde’nin “klinik olarak önemli farkı” 5 ünite olduğundan, 5 ünitenin altındaki herhangi bir değişikliği insanın radyografik olarak görmesi olanaklı değildir.

TEMPO çalışmasının sonuçlarına bakıldığında, metotreksat, etanersertp ve kombinasyon alan hastalar olmak üzere düzenlenen üç grup hastada da, yaklaşık %80’e kadar radyografik skorların kötüleşmediği görülmektedir. Diğer %20’lik hasta diliminde ise bu skorlar, ortalama bakıldığında, tek başına metotreksat ya da tek başına etanersertp alanlarda



**Şekil 1:** Daha önce hiç metotreksat kullanmamış erken romatoid artrit hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda alınan radyografik sonuçların karşılaştırılması.

artarken , kombinasyon tedavisi alanlarda daha iyi durumda çıkmıştır. Ancak her üç gruptaki her bir hastanın durumlarını da tek tek gösterebilen kümülatif olasılık eğrileri (*probability curves*) incelendiğinde, özellikle son %20'lik dilimde hasta temelinde örneğin metotreksat alıp, kombinasyon alan bir hastadan radyografik açıdan daha iyi durumda olan örnekleri de görmek olanaklıdır. Ama sonuç verileri ortalama verildiği için bu örneklerin hiçbir klinik ilişkisi bulunmamaktadır. Yine bu bakışla, bu %20'lik dilimde yer alan metotreksat grubundaki bir hastanın çok uç bir örnek sergileyerek, 160'ın üzerinde bir ünite değeri ile radyografik ilerlemesinin çok kötü bir durumda olduğu görülebildiğinden, metotreksat kolundaki ortalama ilerlemenin %25'inin sorumlusu olarak belki de istatistiksel farkın temel sorumlusu olabilir. Bu hasta çalışmanın başında, metotreksat yerine şans eseri etanercept ya da kombinasyon grubuna randomize olmuş olsaydı belki o istatistiksel farkın bile kalmayacağı farklı bir tablo ile karşılaşılabilirdi de düşünülmelidir. Sonuç olarak sadece ortalamalara bakarak tedavi gruplarının birbirlerine üstünlüğünün klinikle ilişkili olmayabileceği bir gerçektir.

Bu bakışı PREMIER çalışması sonuçları açısından ele aldığımızda, potansiyel değişebilecek üst sınırın 448 olduğu Sharp/van der Heijde skorunun, en çok radyografik ilerlemenin görüldüğü tek başına metotreksat kolunda 5.7, en az ilerlemenin görüldüğü kombinasyon kolunda ise 1.3 olması göz önüne alınarak oranlama yapıp karşılaştırıldığında ( $1.3/448=0.003$ 'e karşı  $5.7/448=0.01$ ) aradaki farkın ( $0.01-0.003$ )  $0.007$  olduğu görülebilir. Bu da radyografik skor açısından kombinasyon tedavisi metotreksattan daha iyidir demek

ve önermek için klinik açıdan yeterli bir fark gibi görünmemektedir. Bu, sözcülemi 49.8'lik bir ağrı skorunun bir çalışmanın diğer kolunda 49.1'e inmiş olması dolayısıyla öne sürülebilecek herhangi bir üstünlüğün bulunmamasından farklı bir durum değildir.

O nedenle ya artık radyografik değerlendirme yerine daha duyarlı bir kriter kullanılmalı ya da kullanılacaksa ne demek olduğu anlamlandırılmalıdır. Klinik fark olmaksızın, radyografik farkların ilaç tercihlerinde rol oynaması doğru bir yaklaşım değildir.

### Sedimentasyon

Sedimentasyon da DAS ya da diğer klinik aktivite ölçümlerinde çok kullanılan bir parametredir. Wolfe'un 1994 yılında yayımladığı veriye göre, romatoid artritlilerde eritrosit sedimentasyon hızı kadınların %63'ünde, erkeklerin ise %55'inde 28 mm/h'den yüksektir [12]. Diğer bir deyişle sedimentasyon yaklaşık %40 hastada normal bulunmuştur. Bizim lupuslu, romatoid artritli ve osteoartritli hastalarda yaptığımız sedimentasyon ölçümlerine göre, anormal sedimentasyon değerleri tüm gruplarda %50-60 gibi oranlardadır [13]. Yani %70'e bile varmamaktadır. Hatta bu üç hastalık grubu arasında fark bulunmaması dolayısıyla sedimentasyona bakarak, hastaları romatoid artritli, lupuslu ya da osteoartritli diye bir ayrıma tabi tutamayız. Bulgularımıza göre aynı profil CRP için de geçerlidir (Tablo 1).

Finlandiya Jyväskylä'dan Sokka ve ABD Tennessee, Nashville'den Pincus'un birlikte karşılaştırdıkları verilere bakıldığında yine çok benzer sonuçlar görülmektedir [14]. Burada anormal sedimentasyon %55'e %45, anormal

**Tablo 1:** Üç farklı hastalık grubunda saptanan anormal ve klinik olarak yükselmiş eritrosit sedimentasyon hızları.

	ESR			Yükselmiş		CRP		Yükselmiş	
	N	n	%	n	%	n	%	n	%
Sistemik lupus	381	236	61.94	122	32.02	175	45.93	94	24.67
Romatoid artrit	748	343	45.86	133	17.78	344	45.99	203	27.14
Osteoartrit	176	59	33.52	22	12.50	76	43.18	45	25.57
<b>Toplam</b>	<b>1305</b>	<b>638</b>	<b>48.89</b>	<b>277</b>	<b>21.23</b>	<b>595</b>	<b>45.59</b>	<b>342</b>	<b>26.21</b>

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein



CRP de %56'ya %44 oranlarında yer almakta-  
dır. Kısaca %60'ın altında hastada, neredeyse  
kullanılan bütün bu sedimentasyon ve CRP öl-  
çümleri normal bulunmuştur.

Sedimentasyonla ilgili bu verileri sunma  
amacım, son bölümde irdeleyeceğimiz yeni  
teklif edilen ACR-EULAR romatoid artrit tanı  
kriterleri konusu ile ilişkilendirmektir.

Romatoid artritte anti-CCP (*anti-cyclic cit-  
rullinated peptide*) antikorları ve romatoid fak-  
töre bakıldığında, *Annals of Internal Medici-  
ne*'da 2007'de yayımlanan bir derlemeye göre,  
doktorlar tarafından romatoid artrit tanısı kon-  
muş hastaların en azından üçte birinde ne anti-  
CCP ne de romatoid faktör saptanmıştır [15].  
Anti-CCP pozitif romatoid artrit, anti-CCP nega-  
tif romatoid artritren daha farklı bir hastalıktır  
deme eğilimi ayrı bir eğilim olarak ortaya çık-  
tıysa da kanımca aralarında hiçbir fark bulun-  
mamaktadır. Çünkü hastayı tedavi ettikten  
sonra, tedavi değişmediği sürece hastanın ta-  
nısının tam ne olduğunun o kadar önemi yok-  
tur. Romatoid faktör, anti-CCP, sedimentasyon  
ya da CRP'den hiçbirinin pozitifliği %70'in üze-  
rinde değildir. Ama aynı hastalara HAQ ya da  
bir ağrı ölçeği değerlendirmesi uygulandığında  
%90'ın üzerinde fonksiyon bozukluğu ve ağrı  
olduğu görülür. Özetle yukarıda sayılan kan  
testelerini kullanmaktansa klinik değerlendir-  
me formlarını kullanmak çok daha iyidir çünkü  
bu durumda hastalar için pozitif olarak yap-  
cağımız katkı çok daha fazla olacaktır.

### **Eklemler Sayısı**

ACR kriterleriyle DAS kriterleri arasındaki  
fark, doktor globalinin ACR'da yer alıp DAS'ta  
olmamasıdır. Ama DAS'ta daha büyük bir so-  
run olan eklem sayısı konusu vardır. Çünkü ek-  
lem sayısı ile ilgili bazı sorunlar söz konu-  
sudur. Bunlardan birincisi eklem sayısının rölatif  
etkinlik olarak hasta globali ya da doktor glo-  
balinden daha zayıf bir ölçüm olmasıdır. Diğeri  
tekrarlanabilirlik sorunudur. Bir diğer sorun,  
özellikle 28'e indirilmiş bile olsa, eklem sayısı  
saymanın uygulamada zor olmasıdır; Ameri-  
ka'daki romatologların %15'inden daha azı her  
vizitte romatoid artrit hastalarına 28 eklem sa-  
yısını yapmaktadırlar. Bu tabii, eklemleri mu-

ayene etmedikleri anlamına gelmemekte ama  
dizi şiş olarak gelen hastada o dizin dışındaki  
diğer 27 eklem sayılması gerçekleşmemekte-  
dir.

Strand ve ark.'nın yayımladığı ve bütün lef-  
lunomid çalışmalarını bir araya getirerek her  
ölçümün plasebo etkilerini ortaya koyduğu  
grafiğe bakıldığında, doktor tarafından topla-  
nan, şiş eklem, ağrılı eklem ve doktor globali-  
nin, sırasıyla %21, %20 ve %12 plasebo yanıtı  
verdiği görülmektedir [16]. Yani plasebo alan  
hastaların %20'sinde eklem sayısı iyileşmiştir.  
Burada hastadan toplanan verilere bakıldığın-  
da, ağrıda ve fonksiyonda plaseboda bir iyileş-  
me olmadığı ve bunun sedimentasyon ve CRP  
sonuçları ile paralel olduğu görülmektedir.  
Özetle bu şu anlama gelmektedir: Hastaya,

sırf ağrısına bakarak, "Sence, sen plasebo  
mu alıyorsun yoksa ilacı mı alıyorsun?" diye  
sorulduğunda, hasta plasebo alıp almadığını  
çok daha iyi biliyor konumdadır. Eklemleri sa-  
yan doktora "Bu hasta plasebo mu alıyordu  
yoksa ilacı mı almıştır?" sorusu yöneltildiğin-  
de, doktor plasebo alanlardan %20 hastaya  
ilaç almıştır diyecektir. Sorun, ilaçtan ya da  
pasebodan kaynaklanmamakta, doktorun ek-  
lem sayısı uygularken ne yaptığında yatmakta-  
dır.

Sonuç olarak eklem sayısı aslında çok kötü  
bir ölçümdür. Burada plasebo yanıtı sıfır olan  
bir ölçü gerekmektedir. Klinik çalışma için ge-  
reken hasta sayısı hesaplanırken, test edilen  
ilaç hasta tarafından alındığında, örneğin ge-  
nelde kabul edilen %20 kadar plasebo yanıtı  
olacağı varsayılmaktadır. İlacın da örneğin  
%30 oranında iyileşme sağlayacağı varsayıla-  
rak %50'ye etki görülme oranına ulaşıldığında  
farkı sağlamak için sözgelimi 100 hastaya ge-  
reksinin olacaktır. Oysa hiç plasebo yanıtına  
sahip olmayan bir ölçüm olduğunda, çalışma  
sadece %30 varsayılan ilaç etkisi düşünülerek  
önceki örnekten daha az sayıda hastayla, daha  
kısa sürede ve daha ucuz maliyetlerle gerçek-  
leştirilebilecektir. Bu aynı zamanda etik açıdan  
da önemli bir durumdur. Çünkü eğer aynı çalış-  
ma 100 hasta yerine 50 hastayla yapılabilirse,  
daha az hasta yan etki riskine girmiş olur.

## Gerçek Hayatta Ne Oluyor, Ne Olmalıdır?

Gerçek hayatta ne olduğunu bence en iyi gösteren çalışma bir İngiliz grubun 2008 tarihli çalışmasıdır [17]. Çalışma aslında bu soruyu araştıran bir çalışma değildir. Fakat gerçek dünyada ne olduğuna ilişkin bulgular bu çalışmanın içinden başka bir veri grubu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada özetle “Remisyondaki hastalarda eklem hasarı ilerliyor. Bunu da göstermek için, remisyondaki hastaları alalım ve 1 yıl boyunca takip edelim. Hepsine başta, 6. ayda ve 12. ayda radyografi, ultrason ve MRI yaparak eklemelere ne olduğunu görelim.” denmektedir. Bu amaçla doktorlara çağrıda bulduklarında, çalışmaya doktorlar tarafından remisyonda olduğu söylenen 102 hasta gönderilmiştir. DAS’ı uygulandığında sadece 50 tanesi yani yarısı remisyonda bulunmuştur. Diğer bir deyişle, buradan çıkan sonuç, bir doktora “Hastan remisyonda mı değil mi?” diye sorulduğunda alınan yanıtın yazı tura atmaktan pek farklı değildir. Sorun kuşkusuz hekimlerin hastalarını izlerken nesnel ölçüler kullanmalarına bağlıdır. Geriye kalan 50 tane gerçek remisyonda olan hastaya bakıldığında ise, 12 ay sonra bunların 44 tanesinde radyografik hiçbir ilerleme olmadığı, 6 tanesinde bir miktar radyografik ilerleme yaşandığı görülmüş ve bu yüzden “Bu hastalar klinik olarak iyi görünseler de, hastalıkları ilerlemektedir ve bu nedenle MRI ve ultrason yapılmalıdır” sonucuna varılmıştır.

Ben ise tam tersini savunuyorum. Hangi ölçümü alırsanız alın, küçük bir olumsuz pay ola-

caktır. Yüzde yüz mükemmelere varmak zaten olanaksızdır. Ama klinik olarak 50 hastanın 44’ünün gerçekten remisyonda olduğunu ve hiçbir hastalık ilerlemesi göstermediğini söyleyebiliyorsak, kanımca ek bir şey kullanmaya gerek yoktur.

Bütün bu randomize çalışmalara ne tip hastaların girdiğine bakılırsa, Sokka ve Pincus’un ve bizim gösterdiğimiz verilere göre, çalışmalara alınan hastaların gerçek hayatta görülebilecek hastaların %10’undan daha az olduğu ortadadır [18-21]. Bu durumda %90 hastanın dış geçerliliğinin (*external validity*) yani o sonucu alıp gerçek hastalara, bizim hastalarımıza uygulama oranının da düşük olduğunu her zaman hatırlamak gerekir.

Romatoid artritli hastanın değerlendirilmesindeki sorun, sadece tek bir testin olmamasıdır. Birçok ölçümün bir araya getirilmesi gerektiğinden bilinen ACR temel veri seti (*core data set*) ortaya konmuştur (Tablo 2). Bunlardan herhangi bir üçlü ya da dörtlü ölçüm bir araya toplandığında aslında işe yaramaktadır. Hepsinin birbiriyle karşılaştırılmış çalışmaları bulunmamaktadır ama olanlara bakıldığında, korelasyonlarının genelde 0.65-0.70 arasında olduğu yani klinik ölçümler için çok iyi bir korelasyon gösterdikleri bilinmektedir. Diğer bir deyişle birbirlerinin yerine kullanılabilirler.

ACR 20/50’nin sorunu, bir değişim skoru olmasıdır. Yani birinin ACR 50 yanıt verdiğinin bize söylenmesinin çok bir anlamı yoktur. Çünkü hastanın nerede başladığını bilmezsek, “%50 iyileşmiş olması” çok bir anlam ifade etmez. Klinik çalışmaların çoğu 30’la başlar. ACR

**Tablo 2:** Romatoid artrit aktivitesi ölçümü için ACR temel veri seti.

	ACR20	DAS28	SDAI	CDAI	GAS	ERAM	RADAI	RADARA	RAPID3
Fonksiyon	+				+			+	+
Ağrı	+				+		+		+
Hasta Global	+	+	+	+		+	+		+
Doktor Global	+		+	+		+			+
Ağrılı eklem	+	+	+	+	+		+	+	
Şiş Eklem	+	+	+	+		+		+	
ESR veya CRP	+	+	+						

*SDAI = Simplified Disease Activity Index; CDAI = Clinical Disease Activity Index; GAS = Global Arthritis Score, ERAM = Easy Rheumatoid Arthritis Measure; RADAI = Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index; RADARA = Real-Time Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis; RAPID = Routine Assessment of Patient Index Data.*



50 göstermiş hastaların, çalışmanın sonunda hala 15 tane şiş eklemleri ya da ağrılı eklemleri olabilir. Yani yanıt vermişlerdir ama sonuç olarak iyi bir durumda değillerdir. ACR 20 aslında, aktif ilaçla plasebo arasındaki farkı göstermek için yeterli bir ölçümdür ki zaten onun için yapılmıştır. O yüzden %20 minimum yanıt, %20 orta yanıt, %70 remisyona yakındır diye yorumlamamak gerekir. Çünkü bunlar bu amaçla değil, sadece bir ilacı bir başka ilaçla karşılaştırmak için geliştirilmişlerdir.

Tek bir sayı çıktığı için DAS, bence de ACR'lardan daha iyidir. Sonuç olarak benim DAS ya da DAS28'i diyelim 5.2 olan bir hastam varsa ve sizin de DAS'ı 5.2 bir hastanız varsa, büyük olasılıkla birbirlerine çok benzer hastalar olacaklardır. Bu nedenle DAS daha iyi bir fikir verebilmektedir. Ama DAS'ın zorlukları, 78 ve 44 eklem sayılmasıdır. Bu nedenle DAS28, daha kolaylaştırıp 28 eklem saymaktadır ama kimsenin onun formülünü ofiste, en azından Amerika'daki ortalama hasta sayısı günde 25-30 kez yapmasına neredeyse olanak yoktur. Daha fazla hasta gören yerlerde ise zaten yapılamaz. Bir de aynı zamanda, sedimentasyon ya da CRP'nin de aynı gün elinizde olması gerekir. Bu da çok olağan bir şey değildir. Tabii 28 eklem de sayılması gerekliliği de hesaba katılınca uygulanmasının zor olduğu ortadadır. Bunu kolaylaştırmak için, Avusturyalılar'ın çıkardığı SDAI ile CDAI adı verilen, DAS'taki ölçümlere çok benzeyen kriterler geliştirilmiştir. Neredeyse aynı kriterleri kullandığından SDAI ile DAS-28 arasındaki korelasyon %85 çıkmıştır. Buradaki kolaylık, özellikle CDAI'da, akut faz yanıtına gerek olmayışıdır. Yani bir laboratuvar testine gerek yoktur. Sadece eklem sayılır ve hasta ile doktorun global değerlendirmesi alınır.

Buradaki yapılandırılmasıyla ilgili akla gelen soru doktorun ve hastanın globali 10'a kadar giderken ağrılı ve şiş eklemlerin sayısının 28'e kadar gidiyor olması arasındaki uyumsuzluktur; eklem sayısı doktor ve hasta globallerinin neredeyse 3 katı daha değerli sayılmaktadır. Kanımca bu doğru bir şey değildir. Ama sonuç olarak fark yaratmamaktadır.

En doğrusu olduğu iddiasında olmamakla birlikte biz MDHAQ (*Multi-Dimensional Health*

*Assessment Questionnaire*) kullanmaktayız. Burada veriler hasta yordamıyla toplanır. Kolaylığı bütün işi hastanın yapıyor olmasıdır. Hasta doktora gelmeden önce, bekleme odasında ya da benzeri bir yerde formu doldurur. Kullandığımız versiyon iki sayfadır ve iki sayfa da fonksiyonla ilgilidir (Şekil 2). Zaten iki sayfayı da geçmesini arzu etmemekteyiz. En önemli farkı kısa sürmesidir. Hasta için de ama özellikle doktor için gerçekten zaman kaybına yol açmaması dolayısıyla değerli görmekteyiz. Aynen hastanın laboratuvara gönderilip, sonuçların doktora gelmesinde olduğu gibi, hasta burada aktivitesini muayeneye gelmeden kendi ölçmekte, doktor ise gerekli yorumlamayı yapmaktadır.

Bütün bu ölçümlere bakıldığı zaman, özellikle bu MDHAQ'le yapılan fonksiyon değerlendirilmesi, 10 yıllık fonksiyonu, işe devamı, bütün maliyetleri, cerrahi ve mortaliteyi hem laboratuvar testlerinden, hem de radyografiden çok daha iyi öngören ölçümleri içermektedir. Hasta "Ben 10 yıl sonra nasıl olacağım? Bunu öngörebilecek bir kan testiniz var mı?" diye sorduğunda ve eğer başta tek bir şey yapılacaksa "Kan testimiz yok ama şu anketi doldurursan sana 10 yıl sonra nasıl olabileceğini gösterebiliriz" yanıtını verebiliriz.

MDHAQ, sadece romatoid artritte değil, hepsi ile ilgili yayınlar olan birçok hastalıkta kullanılmaktadır (Tablo 3) ve o hastalıkların daha geleneksel ölçümlerine bakıldığında onlar kadar işe yarayan bir ölçümdür [22]. MDHAQ'dan, fonksiyon, ağrı ve hastanın global değerlendirilmesiyle ilgili üç soruyu alarak, RAPID-3 (*Routine Assessment of Patient Index Data*) adı verilen bir ölçüm haline getirilmiştir. Bu DAS'la da kategorileri de çok iyi uyan ve gayet iyi korelasyon gösteren bir ölçümdür [23,24]. Bu durumda DAS28 için 28 tane eklem saymak gerekiyorsa RAPID-3'ü yapmak çok daha kolaydır. En büyük avantajı ise, klinikte zaman tutarak DAS, HAQ ve RAPID-3'ü uygulama süreleri açısından karşılaştırdığımız bir çalışmanın sonucuna göre RAPID-3'ün, tabii hastanın doldurduğu veri hazır olduğu için ortalama 10 saniyede bitilebiliyor olmasıdır [25].

ACR'in iki yıl önce çıkardığı tedavi kılavuzuna bakıldığında, burada artık ACR'in da bu-

V3 MDHAQ														
Your Name: _____			Date of Birth: _____			Today's Date: _____								
Your SEX: <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Female		ETHNIC GROUP: <input type="checkbox"/> Asian <input type="checkbox"/> Hispanic <input type="checkbox"/> Other		MARITAL STATUS: <input type="checkbox"/> Single <input type="checkbox"/> Married <input type="checkbox"/> Divorced <input type="checkbox"/> Widowed <input type="checkbox"/> Separated		Your weight: _____ lbs, height: _____ inches								
1. Please check (✓) the ONE best answer for your abilities at this time:														
OVER THE PAST WEEK, were you able to:														
			Without ANY difficulty			With SOME difficulty			With MUCH difficulty			UNABLE to do		
Dress yourself, including tying shoelaces and doing buttons?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Get in and out of bed?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Lift a full cup or glass to your mouth?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Walk outdoors on flat ground?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Wash and dry your entire body?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Bend down to pick up clothing from the floor?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Turn regular faucets on and off?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Get in and out of a car, bus, train, or airplane?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Walk two miles?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Participate in sports and games as you would like?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Get a good night's sleep?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Deal with feelings of anxiety or being nervous?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
Deal with feelings of depression or feeling blue?			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
2. How much pain have you had because of your condition OVER THE PAST WEEK? Please indicate below how severe your pain has been:														
NO PAIN			PAIN AS BAD AS IT COULD BE											
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20														
3. When you awakened in the morning OVER THE PAST WEEK, did you feel stiff? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes. If "Yes," please indicate the number of minutes _____ or hours _____ until you are as limber as you will be for the day.														
4. How much of a problem has UNUSUAL fatigue or tiredness been for you OVER THE PAST WEEK? Please indicate below:														
FATIGUE IS NO PROBLEM			FATIGUE IS A MAJOR PROBLEM											
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20														
5. How do you feel TODAY compared to ONE WEEK AGO? Please check (✓) only one.														
(1) Much Better <input type="checkbox"/>			(2) Better <input type="checkbox"/>			(3) The Same <input type="checkbox"/>			(4) Worse <input type="checkbox"/>			(5) Much Worse <input type="checkbox"/>		
6. Considering all the ways in which illness and health conditions may affect you at this time, please indicate below how you are doing:														
VERY WELL			VERY POORLY											
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20														
7. How often do you exercise aerobically (sweating, increased heart rate, shortness of breath) for at least one-half hour (30 minutes)? Please check (✓) only one.														
<input type="checkbox"/> 3 or more times a week			<input type="checkbox"/> 2-3 times per week			<input type="checkbox"/> 1-2 times per month			<input type="checkbox"/> Do not exercise regularly			<input type="checkbox"/> Cannot exercise due to disability/handicap		
8. How many years of school have you completed? Please circle the number of years of school.														
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20														
9. At this time, are you? Please check (✓) all that apply:														
<input type="checkbox"/> Working full time			<input type="checkbox"/> Retired			<input type="checkbox"/> Working part time			<input type="checkbox"/> Student			<input type="checkbox"/> Homemaker—full time		
<input type="checkbox"/> Disabled			<input type="checkbox"/> Other (describe): _____			Your occupation is/was _____								
10. Please check (✓) if you have experienced any of the following over the last month:														
<input type="checkbox"/> Fever			<input type="checkbox"/> Lump in your throat			<input type="checkbox"/> Paralysis of arms or legs			<input type="checkbox"/> Cough			<input type="checkbox"/> Numbness or tingling of arms or legs		
<input type="checkbox"/> Weight gain (>10 lbs)			<input type="checkbox"/> Shortness of breath			<input type="checkbox"/> Painful spots			<input type="checkbox"/> Swelling of hands			<input type="checkbox"/> Swelling of ankles		
<input type="checkbox"/> Weight loss (<10 lbs)			<input type="checkbox"/> Wheezing			<input type="checkbox"/> Pain in the chest			<input type="checkbox"/> Heart pounding (palpitations)			<input type="checkbox"/> Swelling in other joints		
<input type="checkbox"/> Feeling sickly			<input type="checkbox"/> Headaches			<input type="checkbox"/> Trouble swallowing			<input type="checkbox"/> Stomach pain or cramps			<input type="checkbox"/> Back pain		
<input type="checkbox"/> Unusual fatigue			<input type="checkbox"/> Unusual bruising or bleeding			<input type="checkbox"/> Nausea			<input type="checkbox"/> Use of drugs not sold in stores			<input type="checkbox"/> Head pain		
<input type="checkbox"/> Swollen glands			<input type="checkbox"/> Other skin problems			<input type="checkbox"/> Vomiting			<input type="checkbox"/> Depression - feeling blue			<input type="checkbox"/> Anxiety - feeling nervous		
<input type="checkbox"/> Loss of appetite			<input type="checkbox"/> Loss of hair			<input type="checkbox"/> Constipation			<input type="checkbox"/> Problems with thinking			<input type="checkbox"/> Problems with memory		
<input type="checkbox"/> Skin rashes or hives			<input type="checkbox"/> Dry eyes			<input type="checkbox"/> Diarrhea			<input type="checkbox"/> Problems with sleeping			<input type="checkbox"/> Sexual problems		
<input type="checkbox"/> Unusual bruising or bleeding			<input type="checkbox"/> Other eye problems			<input type="checkbox"/> Dark or bloody stools			<input type="checkbox"/> Burning in sex organs			<input type="checkbox"/> Problems with social activities		
<input type="checkbox"/> Problems with hearing			<input type="checkbox"/> Problems with urination			<input type="checkbox"/> Problems with balance			<input type="checkbox"/> Burning in sex organs			<input type="checkbox"/> Problems with social activities		
<input type="checkbox"/> Ringing in the ears			<input type="checkbox"/> Gynecological (hensile) problems			<input type="checkbox"/> Muscle pain, aches, or cramps			<input type="checkbox"/> Muscle weakness			<input type="checkbox"/> Muscle weakness		
<input type="checkbox"/> Stuffy nose			<input type="checkbox"/> Dizziness			<input type="checkbox"/> Dry mouth			<input type="checkbox"/> Problems with smell or taste					
<input type="checkbox"/> Sores in the mouth			<input type="checkbox"/> Loss of your balance											
<input type="checkbox"/> Dry mouth			<input type="checkbox"/> Muscle pain, aches, or cramps											
<input type="checkbox"/> Problems with smell or taste			<input type="checkbox"/> Muscle weakness											
11. Please place a check (✓) in the appropriate spot to indicate the amount of pain you are having today in each of the joint areas listed below:														
			None			Mild			Moderate			Severe		
LEFT FINGERS			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			RIGHT FINGERS			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
LEFT WRIST			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			RIGHT WRIST			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
LEFT ELBOW			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			RIGHT ELBOW			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
LEFT SHOULDER			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			RIGHT SHOULDER			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
LEFT HIP			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			RIGHT HIP			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
LEFT KNEE			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			RIGHT KNEE			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
LEFT ANKLE			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			RIGHT ANKLE			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
LEFT TOES			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			RIGHT TOES			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
NECK			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			BACK			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3		
12. Please write below all the drugs or medicines you have taken over the last 2 weeks.														
NAME OF MEDICINE			DOSE			HOW MANY PER DAY OR WEEK			NAME OF MEDICINE			DOSE		
1. _____			_____			_____			5. _____			_____		
2. _____			_____			_____			6. _____			_____		
3. _____			_____			_____			7. _____			_____		
4. _____			_____			_____			8. _____			_____		
13. DRUG ALLERGIES _____														
OVER THE LAST 6 MONTHS, have you had: [please check (✓)]														
<input type="checkbox"/> An operation or new illness			<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			<input type="checkbox"/> Side effects of any drugs			<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		
<input type="checkbox"/> A patient visit or stay at a hospital			<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			<input type="checkbox"/> Smoke cigarettes regularly			<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		
<input type="checkbox"/> An important new symptom			<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			<input type="checkbox"/> A fall, accident or other trauma			<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes			<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		
Please explain any "Yes" answers below: _____														
DO NOT WRITE BELOW THIS—FOR DOCTOR'S USE ONLY														
VERY WELL									VERY POORLY					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20														
Patient Diagnosis: _____						Physician Signature: _____								

Şekil 2: İki sayfalı MDHAQ formu.

nun biraz farkına varıp, tek bir ölçümü önermediği görülmektedir. ACR; DAS28, CDAL, SDAL, RADAI, PAS ve RAPID olmak üzere 6 ölçümden—ama aslında PAS ile RAPID aynı şeyler olduklarından 5 ölçümden— bir tanesinin kullanılıp, tedavinin ne kadar süredir devam ettiğine göre, tedaviye karar verilmesi gerektiğini önermektedir [26].

2010 Haziran ayında çıkan yeni EULAR önerilerine bakıldığında, ilk olarak metotreksat kullanılması gerektiği, metotreksat olmazsa sulfasalazin, leflunomid veya IM altından bir tanesinin kullanılması gerektiği vb. önerilmektedir (Tablo 4).

Ama bunlar arasında örneğin, "ilk biyolojik ajan olarak TNF eklenmelidir" önerisi bizce doğru değildir. Eğer verilere bakarsanız, en azından iki tane daha biyolojik ajanın TNF'ler kadar verisi olduğu görülür. Yani metotreksattan sonra biyolojik ekleyeceksek, illa TNF olmasına gerek yoktur. Çünkü abatasept ve rituksimabla da benzer veriler söz konusudur. Ayrıca BeSt verilerine bakarak "remisyon durumunda hem steroidler hem de biyolojik ajanları azaltıp durdurabilirsiniz" önerisi göze çarpmaktadır. BeSt verilerinde remisyona girmiş

hastaların bütün ilaçları durdurulduktan sonra hastaların %50'si remisyonda kalmış, remisyonda kalmayanlarda ise tekrar ilaçlara başlanmıştır. Onların da yarısı remisyonda kalmış ama diğer yarısı remisyona girmemiştir. Bunlar tam yarı yarıya olmasa da %20'ye yakın bir sayıdır. Yani %20 hasta eskiden remisyonda iken ve hiçbir yan etki de yaşamazken, sırf ilaçları durdurulduğu için tekrar remisyona girememişlerdir. BeSt yazarlarının yorumu, ilaçların durdurulması gerektiği, bizim yorumumuzsa, durdurulmaması gerektiği yönündedir. %20 çok yüksek, hatta %5 bile çok yüksek bir orandır. Eğer hasta remisyonda ve yan etki görmüyorsa bu hastalar bence hayat boyu bu ilacı alacaklardır. Nasıl hipertansiyonlular, diyabetliler alıyorsa, bu hastaların da almaları gerekir. Son olarak, tedavi sırasında hastalık aktivitesi yanında radyografik skor da göz önüne alınmalıdır önerisi de yukarıda söz ettiğimiz radyografik skorun klinik olarak hastalık aktivitesini ölçmede bence pratik hiçbir yararı olmamasından dolayı doğru değildir.

ACR-EULAR romatoid artrit kriterleri de yukarıda söz ettiğimiz gibi çok büyük olasılıkla serolojik ve kan testlerine bağlı hale gelmiş

durumdadır (Tablo 5). Bu kriterlerin 3 tanesinin %30 hastaya tanı koyarken pek bir yararı yoktur. O yüzden şimdi bunun başka hastalık gruplarında doğrulamasını da yapmaya çalışıyoruz. Kanımca eski kriterler yenilerden çok daha iyiydi.

## Sonuç

Sonuç olarak, randomize kontrollü çalışmalar evet metodoloji olarak randomize oldukları için, çift kör oldukları için iyidirler ama doğru ölçümler kullanılmazsa, oradan çıkacak sonuçlar da randomize kontrollü çalışmalardan daha aşağı seviyede olan diğer tip çalışmalardan daha yanlı olabilirler. Randomize kontrollü çalışmalarda sadece DAS-28 ya da başka bazı örnek ölçümlerin kullanılıyor olması onların gerçek hayatta kullanılması gerektiği sonucunu getirmez. Gerçek hayatta neyin yapılabileceği ya da neyin yapılamayacağı, görülen hasta sayısı ve tipiyle çok sınırlı olabilir. Hastalardan toplanacak veriler daha kolay elde edilebilir, daha az zaman alan özellikte ve iş akışını daha az engelleyebilecek olduklarından onların tercih edilmesi gerekir. Yukarıda belirttiğimiz gibi, hastanın aktivitesi ölçüldüğü süre radyografi skoru, sedimentasyon, romatoid faktör ya da anti-CCP'si ne olursa olsun, hastalar aynı şekilde iyileşip, aynı oranda remisyona girip aynı şekilde iyi sonuçlar verebilmektedirler.

**P. Tugwell:** Eğer doğru anladıysam, yeni ACR kriterlerini bir kenara atıp eski kriterlere geri dönüyorsunuz.

**Y. Yazıcı:** Yani yeni kriterlerin o kadar da gelişmiş olduğunu düşünmüyorum. Çünkü seroloji ve laboratuvar testine çok bağımlı. Testler hastaların %40'ına kadar negatif veya normal olabilir.

**P. Tugwell:** Bence gözünüzden kaçan diğer bir önemli mesele de, DAS'la ilgili dedikleriniz. O halde gerçek hayatta ACR<sub>20/50/70</sub>'e meraklısınız. Size katılmıyor ve diyorum ki, "sakatlık ve fonksiyon ölçümünü içermeyen bir ölçümü nasıl destekleyebilirsiniz?"

**Y. Yazıcı:** Tam da bu yüzden RAPID-3'ü öneriyoruz.

**Tablo 3:** MDHAQ'ın kullandığı hastalıklar.

- Romatoid artrit
- Sistemik lupus eritematozus
- Osteoartrit
- Fibromiyalji
- Ankilozan spondilit
- Psoriatik artrit
- Gut
- Skleroderma
- Polimiyozit
- Vaskülit
- Behçet sendromu
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı artrit

**Tablo 4:** EULAR 2010 önerileri.

- DMARD tanı konduğunda başlamak
- Remisyon veya düşük hastalık aktivitesi hedeflenmeli
- MTX ilk kullanılmalı
- MTX olmazsa sulfasalazin, leflunomid veya IM altın
- DMARD monoterapi kombinasyondan önce
- Glukokortikoid başlangıçta kısa süreli, kombinasyon
- Kötü prognoz (RF+, anti-CCP+, erken erozif, yüksek hastalık aktivitesi) varsa biyolojik ajan ile yoksa başka DMARD ile başlanı
- İlk TNFi + MTX.
- Yanıt yoksa TNFi, abatacept, rituksimab veya tosilizumab
- Daha sonra kontraendikasyon, yetersiz cevap halinde azatioprin, siklosporin A, siklofosfamid
- Her hastada intensif tedavi stratejisi
- Remisyon durumunda steroidler ve biyolojik ajanlar azaltılıp durdurulabilirler
- Ardında remisyon devam ederse diğer DMARD da durdurulabilir
- DMARD naif hastalarda (kötü prognostik belirtiler) MTX + biyolojik ajan
- Tedavi sırasında hastalık aktivitesi yanında radyografik skor, komorbid hastalıklar ve güvenilirlik de göz önüne alınmalıdır

**Tablo 5:** Yeni ACR/EULAR romatoid artrit kriterleri.

RA skor $\geq$ 6:		
• Eklem (0–5)		
- 1 büyük eklem		0
- 2-10 büyük eklem		1
- 1-3 küçük eklemler		2
- 4-10 küçük eklemler		3
- >10 eklem (en az 1 küçük eklem)		5
• Seroloji (0–3)		
- negatif RF ve negatif anti-CCP		0
- düşük pozitif RF veya anti-CCP		2
- yüksek pozitif RF veya anti-CCP		3
• Semptom süresi (0–1)		
- < 6 hafta		0
- $\geq$ 6 hafta		1
• Akut faz (0–1)		
- Normal CRP ve ES		0
- Anormal CRP veya ESR		1

**P. Tugwell:** Yani DAS'dan da hoşlanmıyorsunuz, ACR'yi sevmiyorsunuz ancak RAPID'i beğeniyorsunuz çünkü...

**Y. Yazıcı:** Fakat benim temel nedenim DAS'daki gibi değil, fonksiyondaki gibi olduğu için değil, ortak sayımlara fazlasıyla bağımlı olduğu için.

**P. Tugwell:** Belirteceğimiz son husus, sizin de belirttiğiniz gibi, diğer kilit mesele de şu an 2.6 ile DAS remisyon kriterleriyle; remisyon-dan bile çıkmış oldukça rahatsız bir hastanız bile olabilir. Yeni versiyon kriterler sanıyorum ki bundan kaçınacak. Gerçekten beğendim, çok teşekkürler.

**Y. Yazıcı:** Ben teşekkür ederim.

**M. Melikoğlu:** Yusuf, bu DAS ile HAQ kavgasında bir noktaya gelip takılıyorum. RAPID-3 ile beraber HAQ'ı da bu işin içerisine, yani gerçek hayatın yansımaları olarak hasta tarafından katıyoruz. Peki, şöyle bir bilgi var mı? Korele ettiğini gördüm biraz önce, yani DAS ile HAQ skorları, 20 veya 70 her ne ise, bizim ölçütümüz nesnel olarak matematiği koyduğumuzda ve bu işin hasta tarafında ve doktor tarafında subjektif olan ölçütü de koyduğumuzda, iyi korele ediyor gözükmüyorlar. Ama şu var mı? DAS'ta minimum klinik olarak anlamlı değişim, HAQ'a yansıyan, yani DAS'ta ne kadar bir değişiklik olacak ki, yani lupusta aynı sorun var. Yani sensitifler mi, değişkenlikleri iyi gösterebiliyorlar mı? Yani bu iki, nesnel ve subjektif hayatın birbirleriyle matematik ilişkisi hiç test edilmiş mi?

**Y. Yazıcı:** Grup olarak var, test edilmiş. Ama bütün bu ölçümlerdeki sorun, hepsi gruplarda yapıldığı için gruplarda işe yarıyor. Ama tek hastaya gelindiği zaman, mesela DAS'ta oluyor, mesela sedimentasyonu çok yüksek bir hasta geliyor, eklem sayıları o kadar yüksek değil, DAS-28'i 4.2'ye kadar çıkabiliyor. Ama şimdi hiçbirimiz o hastaya bakıp da, "sen kötü durumdasın, şunu değiştiririm, şunu ekleyelim" demez. Orada hastanın değişimi de farklı çünkü sedimentasyon 20'den 10'a indiği zaman DAS orta seviyeden düşüğe inebiliyor, ki en azından bizim laboratuvardaki normali 20-25. 20'den 10'a indi ama aslında kimsenin umurunda değil normal için de. Ama o, DAS

skorunu etkiliyor, şimdi orada öyle bir sorun var.

**M. Melikoğlu:** Etkiliyor ama, yani şunu demek istiyorum. Mesela ACR-20 yanıtının HAQ'taki yani hastaya yansıyan yönü nedir? Gerçek hayatta hastayı HAQ'la ölçtüğünüz zaman, DAS'taki değişikliği nasıl algılıyor HAQ?

**Y. Yazıcı:** DAS'taki değişikliği HAQ algılamıyor; özellikle, uzun süreli hastalığınız varsa, diye söyleniyor. Çünkü HAQ, hasardan çok etkileniyor, DAS-28 etkilenmiyor. Ama o da doğru değil, geçen sene ACR'da söylemiştik; 5 yılın üzerindeki hastalara bakıldığı zaman ve hasar endeksi olarak bakıldığı zaman, hasar endeksi DAS'ı da aynı şekilde etkiliyor, HAQ'ı da aynı şekilde etkiliyor. Ama o tam sayı nedir onu bilmiyorum, eğer onu soruyorsan.

**H. Direskeneli:** Provokatif bir şey sormak istiyorum. Şimdi üç tane önemli gözlemim var. Birincisi, hastalık için sadece randomize kontrollü çalışmalarla değil, gözlemsel seriler çok önemli. Bunları izlerken, doğrulanmış sonuç ölçümlerini kullanmalıyız, ki RAPID'i ve DAS'ı söylüyorsun. Üçüncüsü de, bunları ne kadar sık uygularsak, o kadar iyi takip sağlarız ve daha başarılı olur, doğru mu?

**Y. Yazıcı:** Evet, ama tabii haftada bir değil.

**H. Direskeneli:** Ama yine çalıştığımız bir alan için düşünürsen, Behçet'te bunu niye yapmıyoruz? Behçet'te randomize kontrollü çalışmalar var, kimse seri yayınlamıyor. Sonuç ölçümlerinin standardizasyonu üzerine hiç konuşmuyoruz. Ve asıl tabii merak ettiğim, aslında sorunun temeli olacak; sence yakın takip yapsak, mesela MDHAQ'ı Behçet'te de uyguladığını söylüyorsun, daha iyi takip sağlar mı?

**Y. Yazıcı:** Evet.

**Y. Karaaslan:** Benim sorum, bu RAPID-3'ü Türkiye'de hekimler ve hastalar kullanabiliyor mu? Bu doğrulandı mı? Çünkü şöyle bir şey var; ben kendi pratiğimde görüyorum, bu kılavuzlar filan çok iyi de, hasta geldi, lipidine bakmış doktor; çok da başarılı doktor. Yüksek çıkınca hemen lipitor vermiş. Ama hasta 26 yaşında ve 350 kolesterolü var. Hasta nefrotik sendrom. Bir başkası da dosyasını almış gelmiş, onlar da DAS-28'i hesaplamışlar. Sonra vazgeçip SDAI hesaplamışlar. Tutmuş biyolojik

vermişler, hasta hiç istifade etmemiş. Tanının doğru olması lazım. Tanı doğru değilse, yani yanlış insanların elinde bu tanımlar yanlış tedavilere yol açabilir. Onun için Türkiye’de...

**Y. Yazıcı:** O daha temel bir sorun ama. O doğru, o olabilir ama Türkiye’de mesela şimdi Necati Abi RAPID’i kendi çalışmalarında kullanıyor.

**Y. Karaaslan:** Bize gönderir misin?

**Y. Yazıcı:** Tabii, Gülen, Nefsun ve Recep Tunç da kullanıyor olacak, kullanacaklar çok yakında. Size de kullanabilirsiniz tabii, Türkçe-si de var zaten.

**S. Yurdakul:** Yusuf, benim bildiğim, istatistikçiler de var burada, aşırı uçlardaki değerleri çıkarmamız gerekiyor, değil mi?

**Y. Yazıcı:** Evet, ama orada hesaplanırken çıkartılmıyor.

**S. Yurdakul:** İşte o nedir? O öbür büyük veri istatistik hatası değil mi?

**Y. Yazıcı:** Hata mı, değil mi bilemeyeceğim. Ama benim dediğim, yazıda yayınlarken yayınladıkları o.

**S. Yurdakul:** Biliyorum, işte burada düşün-  
dükçe, çok aşırı bir değer var. Onu uçlardan, hem sağdan hem soldan çıkarmak gerekiyordu.

**Y. Yazıcı:** Ama işte *intention-to-treat* olunca onu çıkartamıyoruz.

**S. Yurdakul:** Ama çıkartmaya da hakkımız yok mu?

**Y. Yazıcı:** Yaparlar. Daha yeni başladı, 1 ay önce.

**A. Dinç:** Bu gerçek dünya ile çalışmalar arasındaki farktan bahsederken, bir gerçek dünya daha var ondan bahsetmediniz. Her yer Amerika değil. Mesela iki tane ülkeyi örnek vereceğim, biri Macaristan, diğeri Polonya; İzzet de bilir. Macaristan’da 1.2 düşmesi gerekiyor biyolojinin devam etmesi için, geri ödeme kurumunun. Ve her 6 ayda bir bu 1.2’nin düşmesinin devam etmesi gerekiyor, hatta bazen negatif yazıyorlarmış. Polonya’da da DAS 2.6’nın altına düşünce, mutlaka ilacın kesilmesi gerekiyor. Yani bunlar öneri değil, bir yerde bile dayatma haline geliyor. O yüzden, başlan-

gıçta bunları çok yakından takip edersek, hastalara çok faydalı olur diye çıkıyoruz. Ama sonradan geri ödeme kurumları, bunu bizim aleyhimize kullanıyorlar ve belki de sonunda daha fazla hasta takip etmek zorunda kalabiliriz.

**Y. Yazıcı:** Aynısı bizde de oldu. Şu anda mesela her sene beş tane eğitsel ölçümlerden birinin ölçülmesi gerekiyor. Ve belli derecede iyileşme olmazsa, o zaman devam etmiyorsunuz. Abataseptte hiç yan etki görülmediği için infüzyonda, abatasept infüzyonunu saline/serum infüzyonuna çevirdiler. Böyle olunca, infüzyon başına diyelim ki 500 dolar 3 dolara indi. Çünkü onu artık ilaç olarak kabul etmiyor hiç yan etki görülmediği için ama öyle bir şey yok tabii. Her türlü veriye karşı olarak kendi aralarında, “bunda bir şey görünmüyor, o yüzden sadece 3 dolar vereceğiz artık” diyorlar. O yüzden de özelde olan bir sürü insan bu infüzyonu yapmamaya başlıyor böyle olunca. Öyle olunca da insanlar infüzyon alamıyorlar; mantıklı değil.

**A. Dinç:** Mesela o toplantıda İsrail’den bir temsilci vardı, “biz hiç aktivite kriteri kullanmıyoruz çünkü bunun başımıza bela olmasını istemiyoruz. Biz hekim olarak ‘evet bu uygun-dur’ deyip devam ediyoruz” dedi.

#### KAYNAKLAR

1. Schett G, Stach C, Zwerina J, Voll R, Manger B. How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2936-48.
2. Emery P, McInnes IB, van Vollenhoven R, Kraan MC. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:392-8.
3. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9430):263-9.
4. Saunders SA, Capell HA, Stirling A, et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: a randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum* 2008;58:1310-7.
5. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in



- patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
6. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:406-15.
  7. Moreland L, et al. ACR 2009 Philadelphia #1895.
  8. Kuper I, et al. Presented at: 2008 EULAR Annual Meeting; June 11-14, 2008; Paris, France. Abstract OP-0003.
  9. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-81.
  10. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
  11. Yazici Y, Yazici H. Tumor necrosis factor alpha inhibitors, methotrexate or both? An inquiry into the formal evidence for when they are to be used in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:449-52.
  12. Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol* 1994;21:1227-37.
  13. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:814-9.
  14. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 3%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol* 2009;36:1387-90.
  15. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
  16. Strand V, Cohen S, Crawford B, et al. Patient-reported outcomes better discriminate active treatment from placebo in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:640-7.
  17. Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:2958-67.
  18. Sokka T, Pincus T. Most patients receiving routine care for rheumatoid arthritis in 2001 did not meet inclusion criteria for most recent clinical trials or American College of Rheumatology criteria for remission. *J Rheumatol* 2003;30:1138-46.
  19. Sokka T, Pincus T. Eligibility of patients in routine care for major clinical trials of anti-tumor necrosis factor lpha agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:313-8.
  20. F. Göğüş, Y. Yazıcı, H Yazıcı. Inclusion criteria as widely used for rheumatoid arthritis clinical trials: patient eligibility in a Turkish cohort. *Clin Exp Rheum* 2005;23:682-4.
  21. I. Kulman, Y. Yazıcı (EULAR 2004)
  22. Pincus T, Sokka T. Can a Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores be informative in patients with all rheumatic diseases? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:733-53.
  23. Pincus T, Hines P, Bergman MJ, Yazici Y, Rosenblatt LC, MacLean R. Proposed severity and response criteria for Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID3): results for categories of disease activity and response criteria in abatacept clinical trials. *J Rheumatol* 2011;38:2565-71.
  24. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol* 2008;35:2136-47.
  25. Yazici Y, Bergman M, Pincus T. Time to score quantitative rheumatoid arthritis measures: 28-Joint Count, Disease Activity Score, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Multidimensional HAQ (MDHAQ), and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores. *J Rheumatol* 2008;35:603-9.
  26. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.

## Romatolojik Hastalıkların Prevalans Çalışmalarında Yakalama (Capture) ve Tekrar Yakalama (Recapture) Tekniği

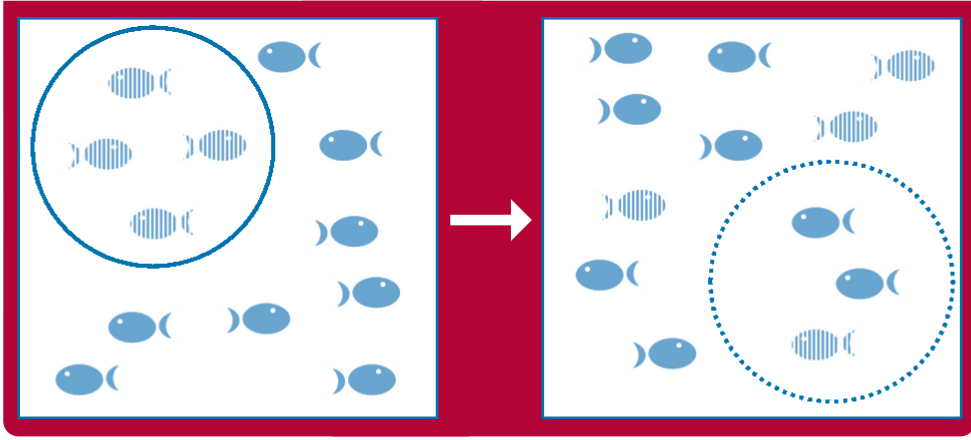
A. Mahr

Hôpital Cochin, İç Hastalıkları Bölümü, Paris, Fransa

Yakalama (*capture*) ve tekrar yakalama (*recapture*) tekniği aslında oldukça geniş çapta, birçok alanda kullanılmış olan bir yöntemdir. Birçok alanda uygulansa da ben romatolojik hastalıkların ve özellikle de ağır romatolojik hastalıkların prevalansı ile ilgilendiğimden bu konuya odaklanarak bu tekniğin ardındaki rasyonel istatistiğin metodolojisini veya felsefesini örneklerle açıklamaya çalışacağım.

### Tanım ve İlkeler

Bir çeşit işaretleme tekniği olan bu yöntem olasılıkla 50 yıldan daha fazla bir süredir kullanılmaktadır. Fakat tarihsel olarak ilk defa demografik çalışmalar için ve vahşi yaşam popülasyonlarını sayma amacıyla kullanılmıştır [1]. Yöntemin nasıl işe yaradığını açıklamada en yaygın biçimde kullanılan örnek balık havuzudur (Şekil 1). Teknik basittir; ilk balık örneklerini yakalarsınız. Diyelim ki dört balık yakaladınız, bunları önce etiketler ardından serbest bırakırsınız. Böylece bu havuzda diğer balıkların yanında işaretlemiş ve salmış olduğunuz balıklar da olur. Aynı havuzun başka bir yerinden tekrar rastgele seçilmiş sayıda balık örneği, örneğin 3 balık yakalarsınız. İkinci yakalananlara baktığınızda, aralarında işaretlenmiş olanlardan tekrar yakalanmış bir balık görürsünüz. Yakalama/tekrar yakalama tekniği olmaksızın nominal olarak dersiniz ki, “Pekala, dört tane olduklarını biliyordum, şimdi iki tane daha yakaladım, daha önce yakaladığım balığı saymazsam en az 6 taneler.” Yakalama/tekrar yakalama analizinin yaptığı şey, basit üçlü kuralı uygulamaktır (Şekil 2a) [2]. Bu örnekteki gibi ikinci yakalamada, üç taneden biri tekrar yakalanmış olduğundan, yani üçte biri ilk yakalama örneğine benzediğinden havuzdaki tüm balıkların sayısını hesaplamak, en azından matematik sevenler için kolaydır. Eğer bunu bir formül olarak yazarsanız, bu basit bir üçlü kuraldır; yani bu, ulaştığınız formüldür. Eğer az önce verdiğim örneğe dönerseniz, bu formül, havuzda 12 balık olduğunu hesaplayacaktır (Şekil 2b). Küçük örnek sayılarına izin vermesi için bazı insanların ulaştığı bir başka formül daha vardır (Şekil 2c). Bunların yanı sıra güven aralıklarını hesaplamak için de bir yol geliştirilmiştir (Şekil 2d).



Şekil 1: Yakalama/tekrar yakalama analizinin ilkesi.

Söz konusu yöntemi insan epidemiyolojisi-ne uyguladığımızda yaptığımız yaptığımız, örneğimizdeki hayvan yakalamalarının yerini değişik bilgi kaynakları alır. Bunlar hastaneye yatışları, belirli araştırma veya hasta kayıtları ya da hasta ile ilgili laboratuvar testleri gibi çeşitli bilgiler olabilir. Aradığınız hastalığı ya da hasta tipini tanımlamanıza yardımcı olabilecek herhangi bir bilgi kaynağı olabilir. Sonrasında da tam olarak, önceki balık yakalama örneğine benzer şekilde, bilgi kaynaklarını çapraz kontrole alıp örtüşmeleri yani duplikasyonları ararsınız. Yapılan iş aradığınız hastalığı hastanın farklı bilgi kaynaklarıyla yakalamak ve elde ettiğiniz farklı hasta listeleri arasında duplikasyon olup olmadığına bakmaktır. Sonunda ise, daha önce yapıldığı gibi toplam popülasyon boyutu hesaplanır.

Bundan sonraki aşama bir parça karmaşıktır çünkü yöntemin tüm istatistiksel testler için

a	Capture A: $n_1 = 4$ Capture B: $n_2 = 3$ Recapture: $n = 1$
b	$\rightarrow N = \frac{n_1 * n_2}{n} = 12$
c	$\rightarrow N = \left[ \frac{(n_1 + 1) * (n_2 + 1)}{n + 1} \right] - 1 = 9$
d	$\rightarrow \text{Var}(N) = (n_1 n_2 (n - n_1) (n - n_2)) / n^3$

Şekil 2: Yakalama/tekrar yakalama analizinin ilkesi: Üçlü kuralı.

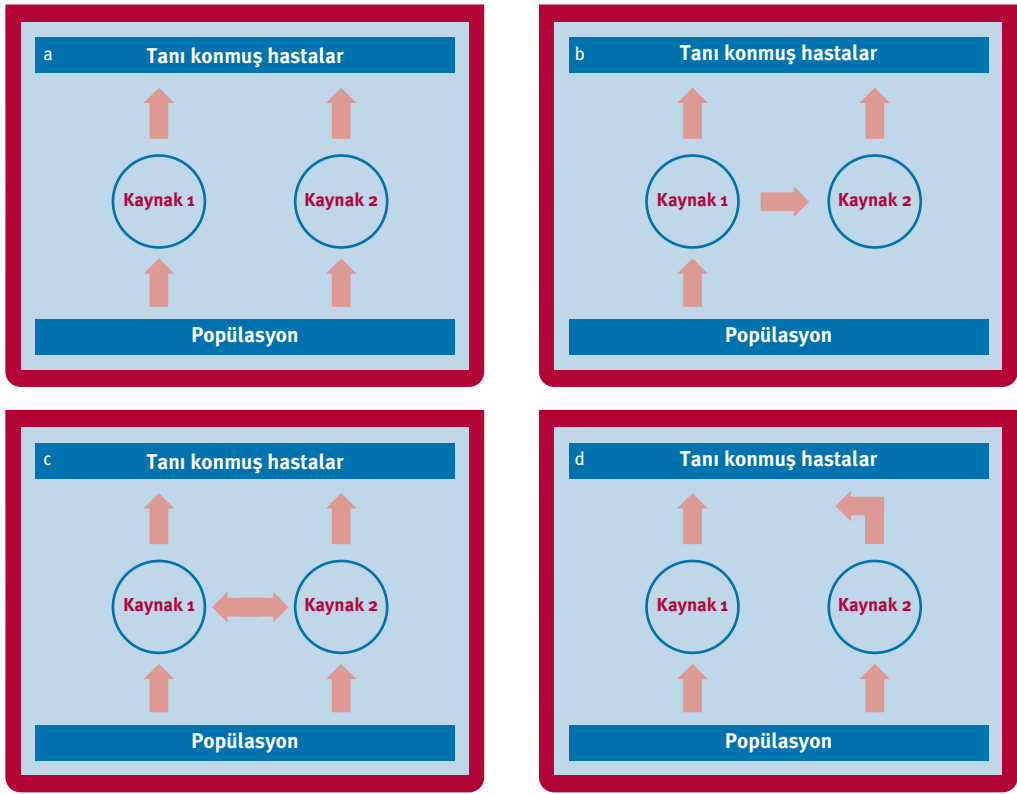
geçerli olması gereklidir. Yerine getirilmesi gereken dört geçerlilik koşulu vardır. Bunlardan ilki popülasyonun yakın çevreden alınmasıdır. Bu koşulu vahşi yaşam popülasyonlarında gerçekleştirmek daha zordur.

İkinci koşul duplikasyonların doğru bir biçimde tanımlanmasıdır, ki bunun vahşi yaşam popülasyonundaki anlamı, etiketlediğiniz hayvanın etiketini kaybetmemesi gerektiğidir. Fakat bu, insan araştırmalarında çok daha kolaydır. Diğer iki varsayım bakması ve izlemesi biraz zor olan kaynak bağımsızlığı ve eşit avlanabilirlik kavramlarıdır.

### Kaynak Bağımsızlığı

Kaynak bağımsızlığı, herhangi bir kaynaktan yakalanma olasılığının diğer kaynaklardan yakalanma olasılıklarından bağımsız olması, etkilenmemesidir. Hayvanlara veya sadece balıklara geri dönersek, bunun anlamı, bir hayvanın ilk yakalamada ele geçirilmesi gerçeğinin, onun ikinci seferde de yakalanabileceği olasılığını etkilememesidir. Bağımsızlığın etkilenmesi pozitif veya negatif bir bağımlılık şeklinde yanlılığa neden olabilir. Pozitif bir bağımlılıkta, eğer bir hayvan, yaşlı bir hayvan olması veya görmesinin azalmış olması ya da buna benzer nedenlerden dolayı ilk seferde yakalanırsa, olasılıkla ikinci seferde de yakalanacaktır. Öte yandan negatif bağımlılık, bunun tam tersidir. Hayvanı ilk seferde yakalamadığınız durumda, akıllanıp ikinci seferde yakalanamayabilecek-





**Şekil 3:** Bir hastalığın prevalansının incelendiği popülasyonda tanı konmuş hastaları bulmak için kullanılan iki bilgi kaynağının ilişkisine dair örnekler. (a) Bağımsız bilgi kaynakları. (b) Pozitif bağımlılık. (c,d) Negatif bağımlılık.

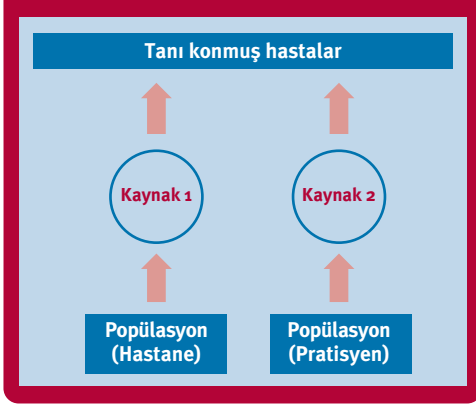
tir. Pozitif bir bağımlılık varsa, duplikasyonların sayısı yapay olarak artar. Bu, popülasyonun toplam sayısına dair eksik tahmine (*underestimate*) neden olur. Eğer negatif bağımlılık varsa, duplikasyonların sayısı yapay olarak azalır ve bu arada popülasyonun toplam boyutu olduğundan fazla tahmin (*overestimate*) edilerek yanlış hesaplanmış olur.

Bir hastalığın prevalansını incelemeye çalıştığımızda bunun ne anlama gelebileceğine ilişkin birkaç örnek verelim. Şekil 3a'da bir hastalığın arandığı popülasyonda tanı konmuş hastaları bulmak için kullanılan bağımsız iki bilgi kaynağının ilişkisi şematik olarak gösterilmektedir. Burada her iki kaynak da hastalarını bilgilendirmektedir ve aralarında hiçbir bağlantı yoktur yani bağımsız kaynaklardır. Şekil 3b'de ise pozitif bağımlılık örneği gösterilmektedir. Burada kaynak 2, tamamen kaynak 1 ile doldurulmaktadır. Birinin, bir başka kaynaktan bir hasta hakkında tüm bilgileri aldığı bir laboratuvar hayal edebiliriz ve bu tama-

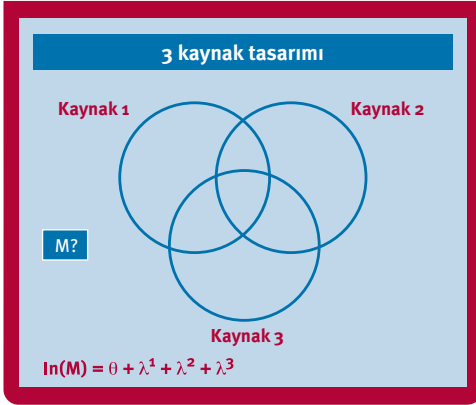
men pozitif bağımlılıktır. Buradaki iki kaynağı da kullanmak bile makul değildir çünkü açık bir biçimde bağımsız değildirler. Şekil 3c'de negatif bağımlılık örneği yer almaktadır. Söz konusu hasta birinci kaynağa ya da ikinci kaynağa gitse bile, ikisinde de olmayacaktır. Şekil 3d'deki bağımlılık örneği ile de karşılaştırılabilir. Burada ikinci kaynak birinci kaynağın bildirimlerine yönelmiştir.

### Eşit Yakalanabilirlik

Bu kavram zor görünse de bir önceki ile aynı ilkeye dayanmakta, arkasında aynı fikir bulunmaktadır. Bazı insanlar buna homojen olgu yakalaması adını verir. Burada da havuzun farklı alanlarını ve farklı balık popülasyonlarıyla vahşi yaşam örneğini zihnimize canlandırabiliriz. Havuzun bazı alanlarında su biraz ılıktır ve daha genç balıklar oraya gitmeyi tercih eder. Bir başka alanda ise su biraz daha düştür ve daha yaşlı balıklar oraya giderler.



Şekil 4: Eşit olmayan yakalanabilirlik örneği.



Şekil 5: 3 kaynak örneğinde eksik olgu hesaplama.

Yani bir balığın yakalanması olasılığı, her bir yakalama için eşit değildir.

Bunu insanlardaki hastalığa uyarlayacak olursak, herhangi bir kaynak için yakalanma olasılığı eşit olmalıdır. Bir diğer deyişle balıklar, hastalıkların özellikleri, yaş, hastalık şiddeti, etnik geçmiş vb. bakımlardan tüm kaynaklar için yakalama anlamında eşit olmalıdır. Eğer bu doğru değilse, o zaman kaynaklar arasındaki duplikasyon yapay biçimde azalır ve popülasyon tahmini tekrar gereğinden fazla (*overestimate*) olur.

Şekil 4'te eşit yakalanabilirlik açısından kaynakların farklı popülasyonlardan hasta yakalama olasılığının eşit olmadığına ilişkin şema yer almaktadır. Buradaki ilk popülasyon kutusunu bir hastane, diğerini de genel pratisyen olarak düşünürsek, buradaki kaynaklar doğası gereği daha ağır hasta popülasyonlarını yakalayacaklardır. Bu bir eşit olmayan yakalanabilirlik örneğidir.

Bunun ardındaki istatistik aşırı derecede karmaşık değildir. İstatistikler ya toplam olgu sayısını ya da eksik olguların sayısını hesaplamaya izin verir fakat ikisi de aynı şeydir. İstatistik yaklaşım binomial ya da multinomial olabilir. En azından bir üçlü kuraldan hemen önce iki kaynak hesaplamasının bir tür kullanımıdır. Yapabileceğiniz en iyi şey, üç veya daha fazla kaynağınız varsa, regresyonunuzda multivaryans analizi yapmaktır.

Sonuçlar, genellikle bir Venn diagramı olarak gösterilir (Şekil 5). Burada her bir değişken, bir halkayı temsil eder ve duplikasyonlar kesişim alanlarına konur. Burada hesaplanan eksik olguların sayısıdır ve log-lineer (logaritmik doğrusal) regresyonun aslında hesapladığı şey budur. Eğer bu varsayım gerçekten yerine getirilmişse kaynak bağımsızlığı olup olmadığını, bağımsızlığın ihlal edilip edilmediğini bilmek için önerilen farklı stratejiler vardır. Odaklanılmak istenen tek şey, log-lineer regresyon modellerini kullanmaktır.

Her bir kaynağın aynı hasta popülasyonlarını yakalayıp yakalamadığını öğrenmek için önerilmiş olan eşit yakalanabilirlik, seçtiğiniz değişkenlerin sayısıdır. Bunlar örneğin yaş, cinsiyet, hastalık şiddeti vb. olabilir. Farklı kaynaklardaki hastaların özelliklerini karşılaşt-

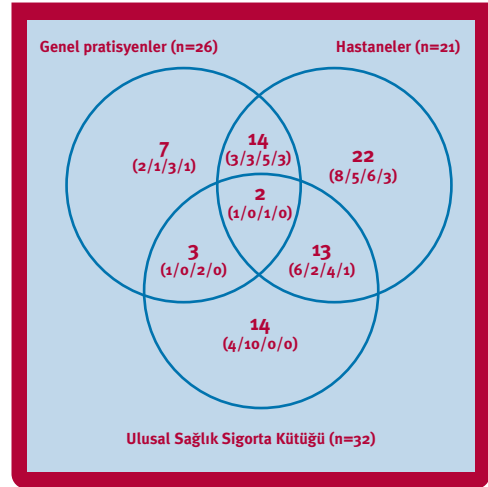
tırırınız ve bir fark olup olmadığına bakarsınız. Baktığınızda kullandığınız kaynaklardan birinin farklı bir hasta popülasyonunu yakalamaya yönelik olduğunu fark edebilirsiniz.

Özetle, yakalama (*capture*) ve tekrar yakalama (*recapture*) tekniği popülasyonları sayan bir tekniktir. Tüm kaynaklar tarafından göz ardı edilmiş bir sayıyla ve/veya bir takım eksik olgu ile gerçekleştirilir. Bu stratejinin temeli, kaynaklar arasındaki örtüşmenin derecesine dayanır; kaynaklar arasındaki örtüşmelere ve böylece aralarında ne kadar dupliksayon olduğuna bakılır. Kaynak bağımsızlığı ve eşit yakalanabilirlik olmak üzere iki temel varsayımı bulunmaktadır. Uygun istatistik 3 kaynak tasarımı ya da log-linear analiz ile yapılır.

### Çoklu Etnik bir Fransız Popülasyonunda PAN, Mikroskopik Polianjiit, Wegener Granülomatozu ve Churg-Strauss Sendromu Prevalansı: Bir Yakalama ve Tekrar Yakalama Analizi Örneği

Yakalama ve tekrar yakalama tekniğini kullanarak on yıl önce yaptığımız ilk çalışmada Paris yakınlarındaki, yaklaşık 1.400.000 kişi yaşadığı bir alanda yer alan bir “havuz” ve içinde poliarteritis nodosa (PAN), mikroskopik anjiit, Wegener granülomatozu ve Churg-Strauss sendromu tanısı olan “balıklar” yani vaskülitler vardı. “Balık ağımız” yani yakalamalar şu kaynaklardan elde edildi: Birincisi genel pratisyenler, ikincisi ilgili hastane bölümleri ve üçüncüsü de Ulusal Sağlık Sigorta Sistemi Kütüğü (*National Health Insurance System Registry*) idi [3].

Sonuçta 75 farklı hasta bulduk. Bunlardan ikisi, her üç kaynak tarafından da, 30 tanesi ise en az iki kaynak tarafından bildirilmişti (Şekil 6). Sonuçları SAS (*Statistical Analysis Software*) aracılığıyla analiz ettik. Analizimiz bize üç kaynak arasında hiçbir bağımlılık olmadığı bilgisini verdi; hepsi de bağımsızdı ve eksik olgu sayısını da 23.8 olarak verdi. Sonuçta bu 23.8’i, bulduğunuz 75 sayısının üstüne ekleyip ve yaklaşık 99 sayısı bulundu. Bu bölgede söz konusu dört hastalığı olan 99 hasta olduğu tahmini yapılmış oldu.



Şekil 6: Çalışmada saptanan hastaların kaynaklara göre dağılımı.

## Romatolojide Yakalama ve Tekrar Yakalama

PubMed'de *capture/recapture* sorgusuyla arama yapıldığında, bu tekniği kullanan yüzlerce çalışma sonucuyla karşılaşılır. Yakalama ve tekrar yakalama gerçekten de geniş çapta kullanılan bir tekniktir. Bu tekniği kullanan romatoloji alanında yürütülmüş diğer bazı çalışmaları ve özelliklerini de içeren listeler Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

Bu çalışmaların bazılarında sadece 2 kaynak kullanılmıştır. Bazen ikiden fazla kaynak bulmak zordur. Genellikle 3 kaynak söz konusudur. Üçten fazla kaynak kullanan çalışmaların bazılarında kaynaklar birleştirilmek suretiyle 3'e indirilmiştir. Bu durumda genellikle kaynak bağımsızlığı ortadan kalkmaktadır. Tablo 1'de yer alan, olgu bulmadaki tamlık sütunu, yakalama ve tekrar yakalama analiziyle toplam rakam tahmini üzerinden araştırmacıların kendi başlarına buldukları olgu oranını göstermektedir. Bu oran bizim iki çalışmamızda [3,4] %70-75 civarında idi.

Log-lineer regresyon kullanan bizim çalışmalarımızın dışında iki çalışma daha vardı (Tablo 2). Yine bizim çalışmalarımızın dışında kaynak bağımsızlığını denetleyen sadece bir çalışma saptadık. Ve eşit olmayan olgu yakalamasını bizim grubun dışında kimse uygulamamıştı.

Olasılıkla önemli bir sorun olmasa da bunun kesinlikle insanların dikkat etmesi gereken bir şey olduğunu düşünüyorum.

## Sonuç

Yakalama ve tekrar yakalama tekniği eksik olguların düzenlenmesini sağlayarak olgu bulmada eksiksiz tahmin sunan, çalışmalar arasında sonuçların karşılaştırılmasını destekleyen ve uygun maliyetli bir yöntemdir. İki ya da daha fazla kaynağa gereksinim duyması, anlaşılması ve yürütülmesinin karmaşık olması, uygun istatistik modeli seçerken yanlılığın devreye girmesi gibi kısıtlılıkları söz konusudur.

İnsidans ve prevalans çalışmalarında veri toplayacak farklı kaynaklara da sahip olduğunuzda bu yöntemin kullanımı önerilir. Kaynaklar arası olası bağımlılıklar için kesinlikle ayarlama yapılmalı, en azından eşit yakalanabilirlik aranmalıdır.

Anlaşılması çok önemli olan nokta, eksiksiz olgu bulma çabasını ve kaynakların doğru seçimini hiçbir şekilde değiştiremeyecek olmasıdır. Fakat unutulmaması gereken, eğer çalışma tasarımı kötüyse, yakalama ve tekrar yakalama analizinin kötüyü telafi edemeyeceğidir.

**H. Özdoğan:** Kapalı popülasyon hakkında biraz daha yorum yapabilir misiniz? Demek is-

**Tablo 1:** Yakalama/tekrar yakalama tekniği kullanılarak yapılan romatolojik çalışmalar.

Yazar	Yıl	Hastalık	Kaynak sayısı	Olgu bulmadaki tamlık
Mahr et al. [3]	2004	Vaskülit	3	%76
Le Guern et al. [4]	2004	Sistemik skleroz	4 (3)	%69
Mayes et al. [5]	2003	Sistemik skleroz	5	%87
Mendez et al. [6]	2003	Juvenil dermatomyozit	2	%68
Voss et al. [7]	1998	Lupus	4 (3)	%96-100
Gourley et al. [8]	1997	Lupus	6 (3)	%86
McCarty et al. [9]	1995	Lupus	3	%85

**Tablo 2:** Yakalama/tekrar yakalama tekniği kullanılarak yapılan romatolojik çalışmaların analiz özellikleri.

Yazar	Tasarım	Log-lineer regresyon	Kaynak bağımsızlığı
Mahr et al. [3]	3 Kaynak	Var	Var
Le Guern et al. [4]	3 Kaynak	Var	Var
Mayes et al. [5]	Belirtilmemiş	Yok	Yok
Mendez et al. [6]	2 Kaynak	Yok	Yok
Voss et al. [7]	2 Kaynak	Yok	Yok
Gourley et al. [8]	3 Kaynak	Var?	Yok
McCarty et al. [9]	3 Kaynak	Var	Var

tediğim, örneğin bunu İstanbul'da yapma hakkında konuşun, kapalı popülasyon dediğinizde ne anlamalıyız?

**A. Mahr:** Bir kez etiketlendiğinizde, etiketi kaybetmemeniz gereken kapalı popülasyonu gösterdiğiniz varsayımlar. Demek istediğim, eğer etiket kaybederseniz, elbette tüm teknik artık işe yaramayacaktır. Kaynak bağımlılığı ve eşit yakalanabilirlik; vahşi yaşam popülasyonlarından başlangıçta bu gelir. Ormanda bir yerlerde kuşları saymak istediğinizde popülasyon kapalı değildir. Emin olamayıp "bir ormanda belirli türde bir kuştan kaç tane olduğunu bilmek istiyorum" diyebilirsiniz. Fakat kuşlar ormanı terk edebilir ve dışarıdan başka kuşlar gelebilir yani popülasyon gerçekten kapalı değildir. Bu durumda bir havuza gittiğinizde, buradan çıkan bir nehir ve o çıkış noktasından sonra iki havuz hayal edebilirsiniz, bu iki havuz aslında birbiriyle bağlantılıdır; yani her şeyi tamamen karmaşıktırır. Sanırım insanlarda bu gerçek bir sorun olmaz. Baktığınız coğrafi bölgeyi tanımlarsınız. Bir kesitsel çalışma yaparsınız.

**H. Özdoğan:** Sanıyorum ki çok önemli...

**A. Mahr:** Evet, insanlarda zaten rakamlarla, doğum günleriyle, ad ve soyadın baş harfleriyle, cinsiyetle vb. etiketleme yollarımız mevcut. Yani bu pek de problem değil.

**A. Dinç:** Ülkemizdeki problem, farklı güvenilir kaynaklar edinmek. Bunun başlangıçta bir tür vahşi hayvan popülasyonu olduğunu söyletiniz. Fakat biz biliyoruz ki insanlar da başkalarıyla ilişki içinde. Her şeyden önce, sadece bir kaynaktan örneğin 100 olgu bulduk ve onlara "sizinle aynı hastalığa sahip bir başkasını tanıyor musunuz?" sorusunu yönelttik. Peki sonra, bu mantıklı geldi mi? Yani demek istediğim, toplumda sadece bu hastaların popülasyonunun bulunması?..

**A. Mahr:** Bana mantıklı gelen şey, hasta kuruluşuna gitmek. Hasta kuruluşunu kullanabiliriz.

**A. Dinç:** Çünkü eğer birisi zaten bu 100 kişilik popülasyondan birini tanıyorsa, belki mantıklı gelebilir.

**A. Mahr:** Teorik olarak evet. Hasta sayısı hakkında bir parça şüpheliyim, bu kaynağı tanımlayabilir. Deneyimimize göre bir hasta kuruluşunuz olsa bile, bu hasta kuruluşunun katkısı çok büyük değildir çünkü en sonunda sadece çok az sayıda hasta gerçekten... Yani belki de sisteminiz işe yarayabilir. Ben hiç görmedim ama teorik olarak bu mümkün.

#### KAYNAKLAR

1. Petersen CGJ. Yearly immigration of plaice into the Limfjord from the German Sea. *Rep Dan Biol Stn* 1895;6:1-48.
2. Sekar CC. The effect of the change in mortality conditions in an age group on the expectation of life at birth. *Hum Biol* 1949;21:35-46.
3. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-9.
4. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillevin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1129-37.
5. Mayes MD, O'Donnell D, Rothfield NF, Csuka ME. Minocycline is not effective in systemic sclerosis: results of an open-label multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:553-7.
6. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al.; NIAMS Juvenile DM Registry Physician Referral Group. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum* 2003;49:300-5.
7. Voss A, Green A, Junker P. Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort. *Scand J Rheumatol* 1998;27:98-105.
8. Gourley IS, Patterson CC, Bell AL. The prevalence of systemic lupus erythematosus in Northern Ireland. *Lupus* 1997;6:399-403.
9. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995;38:1260-70.



## Vaskülitlerin Epidemiyolojisi

*A. Mahr*

*Hôpital Cochin, İç Hastalıkları  
Bölümü, Paris, Fransa*

Burada, vaskülitlerle ilgili iyi epidemiyoloji uygulamasını nasıl yapabileceğimiz ve hastalıklar hakkında daha fazla şeyi anlamak için epidemiyolojiyi nasıl kullanabileceğimiz konusunda fikir verecek bilgiler paylaşmaya çalışacağım.

Tablo 1 tüm vaskülitleri kapsamasa da bilinen primer sistemik vasküler hastalıkların listesini içermektedir. Sunulan sınıflama baskın olarak etkilenmiş damarların boyutlarına göre yapılan sınıflamadır ve temel olarak bütün ders kitaplarında ve birçok makalede kullanılmaktadır. Vaskülitlere gün geçtikçe yeni tablolar eklenmekte ise de bu temel sınıflama yakın gelecekte de değişecek gibi görünmemektedir.

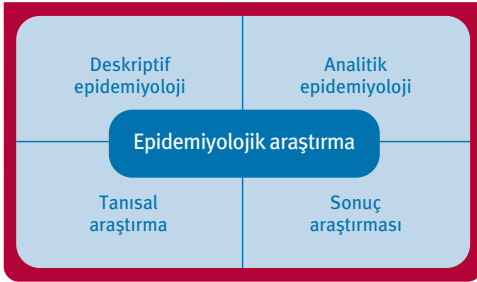
Bu vaskülitlere birkaç örnek vermek gerekirse, dev hücreli arterit, 50'den daha yaşlı ve çoğunlukla da 70'ten daha yaşlı kişilerin bir hastalığıdır. Kesin tanı enflamasyonu gösteren temporal arter biyopsisi temel alınarak konur. Poliarteritis nodoza 1866'da tanımlanmış en eski vaskülitir. Birçok olgusu artık ayrı bir hastalık olarak düşünülmektedir. Poliarteritis nodoza bugün, Hepatit B virüsü ile ilişkili olan ve hepatik arterde mikroanevrizma oluşumuna yol açan bir hastalık olarak tanımlanabilir. Orta boy bir damar vaskülitini olan Kawasaki hastalığı, poliarteritis nodozayı içerir ancak çoğunlukla 5 yaşından küçük çocukların bir hastalığıdır. Asya'da daha yaygındır. En korkulan komplikasyonu olarak koroner arterlerde dev anevrizma oluşumuna yol açabilir. Wegener granülo-matozu kulak-burun-boğaz bölgesi patolojileri, akciğer nodülleri, polinöropati ve deri patolojileriyle kendini gösteren bir küçük damar vaskülitidir. Hastaların önemli bir kısmında bulunan ANCA dolayısıyla, mikroskopik polianjiit ve Churg-Strauss sendromu ile birlikte ANCA ile ilişkili vaskülitler olarak tanımlanan bir grup oluşturur. Behçet sendromu da bu listenin önemli elemanlarından biridir ve bu konuda literatüre en önemli katkılar Türkiye'den ve özellikle de Hasan Yazıcı ve ekibinden gelmiştir.

### Sıklık

Vaskülitler, yaş vb. birçok faktör açısından ele alındığında heterojen bir hastalık ailesidir. Buradaki tüm bu hastalıkların ortak bir etiyolo-

**Tablo 1:** Primer sistemik vaskülitler.

- Dev hücreli artrit
- Takayasu arteriti
- Poliarteritis nodoza
- Kawasaki hastalığı
- Wegener granülomatozu
- Mikroskopik polianjiit
- Churg-Strauss sendromu
- Kriyoglobulinemik vaskülit
- Henoch-Schönlein purpurası
- Behçet hastalığı
- Goodpasture sendromu

**Şekil 1:** Epidemiyolojik araştırma alanları.

ji ve epidemiyolojiye sahip olması oldukça olasılık dışıdır. Bu da konuyu karmaşıklaştıran temel bir nedendir. Ortak bir epidemiyoloji paydası bulmak, şu an için gerçekten zordur. Bunun bir diğer sebebi de epidemiyolojinin kendisinin oldukça karmaşık bir alan haline gelmiş olmasıdır. Epidemiyolojinin çeşitli alanları vardır (Şekil 1). Bunlardan deskriptif epidemiyoloji insidansı ve prevalansı kapsar. Diğer analitik epidemiyolojidir ve hastalıkların risk belirleyicilerini araştırır. Bunların dışında daha çok klinik epidemiyoloji olarak sınıflayabileceğimiz tanısal (*diagnostic*) araştırmalar ve sonuç (*outcome*) araştırmaları vardır.

Vaskülitler nadir görülen hastalıklardır. Bu konuda fikir vermesi amacıyla Tablo 2’de, diğer bazı romatolojik ya da otoimmün hastalıklarla birlikte vaskülitlerin prevalans tahminleri sunulmuştur. Buradaki liste yukarıdan aşağıya doğru azalan prevalansları göstermektedir. Nadir hastalık için Avrupa Tanımına göre sınır “bir milyon nüfus başına 500 veya daha az prevalanstır.” Görüldüğü gibi Behçet hastalığı ayrıcalığı dışında vaskülitler bu kategoriye girmektedir. Behçet hastalığı ile ilgili olarak Türkiye’de bazı çalışmalar gerçekten yüksek insidanslar bulmuştur.

Tablo 3’te ise vaskülitlerin insidansı yine otoimmün hastalıkların verileriyle birlikte sunulmaktadır. Burada da benzer şekilde romatoid artrit, Graves hastalığı ve lupusun daha yüksek, vaskülitlerin düşük insidansa sahip oldukları görülmektedir.

### Vaskülit Sıklığı Artıyor mu?

Vaskülitlerin epidemiyolojik açıdan son zamanlarda artış gösterip göstermedikleri sorusu hem hastaların hem de araştırmacıların sorunudur. Yeterince büyük seriler gerçekten makul tahminler ve akla yatkın istatistikler ile sürmektedirler. Fakat çalışmaların çoğu olasılıkla örnekleme alanları ile ilgili veya tip 1 hatalar nedeniyle pozitif sonuçlar verdiklerinden yetersiz kalmaktadır.

İsveçliler tarafından yayımlanmış olan bir çalışmada, 1975-2001 arasındaki 25 yıllık dönemde Wegener granülomatozu insidansında net bir artış görülmektedir [2]. Buradaki soru,



**Tablo 2:** Bazı diğer hastalıklar ile birlikte vaskülitlerin prevalansı.\*

Hastalık	Çalışma sayısı	Prevalans (1,000,000'de)
Grave hastalığı	1	11,515
Romatoid artrit	21	8,600
Behçet sendromu	14	3 – 4,200
Multipl skleroz	64	583
SLE	16	238
Wegener granülomatozu	8	24 – 160
Dev hücreli arterit	1	87 – 94
Mikroskopik polianjiit	4	0 – 94
Miyastenia gravis	8	51
Poli-/Dermatomyozit	2	51
Sistemik skleroz	6	44
Poliarteritis nodoza	5	2 – 33
Churg-Strauss sendromu	4	2 – 14

\* Vaskülit tabloları ayrı renkte belirtilmiştir. (1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

**Tablo 3:** Bazı diğer hastalıklar ile birlikte vaskülitlerin insidansı.

Hastalık	Çalışma sayısı	İnsidans (1,000,000'de)
Romatoid artrit	6	237
Grave hastalığı	7	139
SLE	10	73
Multipl skleroz	16	32
Poli-/Dermatomyozit	3	18
Mikroskopik polianjiit	6	1.5 – 24.5
Dev hücreli arterit	1	9 – 17
Wegener granülomatozu	8	1.3 – 14.4
Sistemik skleroz	3	8
Henoch-Schönlein purpurası	2	3.4 – 14.3
Behçet sendromu	3	2.4 – 7.5
Miyastenia gravis	2	4
Poliarteritis nodoza	5	0 – 16 (77)
Churg-Strauss sendromu	7	0 – 4

(1 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

bu artışın insidanstaki gerçek bir artış mı yoksa hastalığın daha iyi tanınmasının buna neden olduğudur. Olasılıkla her ikisinin de katkısı söz konusudur. Burada ANCA tanımlamasının rolü de önemlidir. Belli bir tarihten itibaren bu hastalığı tanımlamak için daha fazla tanınmal teste sahip olduğumuz bir gerçektir.

Dev hücreli arterit için, Mayo Clinic çevresindeki Olmsted County, Rochester, Minnesota'dan sunulan, yaklaşık 40 yıllık bir döneme ait veriler de insidansta bir tür artışı işaret etmektedir [3].

Japonya'da 1964-1998 arasında Kawasaki hastalığı tanısı koyulan olguların sayısında da belli bir artış göze çarpmaktadır. Burada, kesin

bir epidemi oluşturmayan ancak hastalığının etiyolojisine hangi çevresel faktörün dahil olduğuna dair ipucu verebilecek üç salgın söz konusudur [4].

### Dönemsellik

Vaskülitlerin periyodik ya da dönemsel değişim özelliklerine yönelik yapılan incelemelerde geçici oynamalar saptanmıştır. Mayo Klinik çalışmasında dev hücreli arterit [3] ile ilgili olarak insidansta her 7 yılda bir görülen zirve paterni hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olarak bulunmuştur. Fakat aynı ekibin sonraki güncellemesinde benzer patern tanımlanamamıştır.

Bir hastalığın başlangıcının mevsimselliğini araştırırken pek çok hastalık için geçerli bir çok etki söz konusu olabilir. Bu yüzden bazı hastalıkların yazın mı yoksa kışın mı daha sık başladığını anlamak ve hastalığın etiyojisi üzerine çıkarsama oluşturmak için çalışmalar yaptık.

Wegener granülo-matozunda, hastalığı kışın başlayanların hastalara oranının beklenenden yüksek çıktığını öne süren bazı çalışmalar yayımlandı. Fakat sonrasında Wegener granülo-matozunda kesin bir mevsimsel kalıp bulamayan diğer çalışmalar da çıktı. Biz de Wegener granülo-matozu tanısı alan hastalarımızdan bazılarını inceledik [5]. Tüm hastalara anket göndererek neyi araştırmaya çalıştığımızı açıklamaya çalıştık ve ardından da telefonla görüştük. Spesifik sorulardan oluşan bir anket listemiz vardı. Temel soru "Hastalığınız aslında ne zaman başladı?" idi. Bulduğumuz sonuç, gerçekte umduğumuz şey değildi. Hastaların çoğunda hastalık başlangıcı yaz ortasında, Ağustos ayında bulundu ve diğerleriyle karşılaştığımızda yaz mevsiminde başlayan hastalığı olan çok fazla hasta olduğu ortaya çıktı. Bunun ne anlama geldiğini gerçekten bilemedik ve o yüzden büyük olasılıkla hastalıkta bir tür allerjik mekanizmanın varlığını tartıştık. Bu mümkün olabilirdi. Ayrıca ortaya çıkan tablo örneklem alanı ile de ilgili olabilirdi çünkü rakamlar buna izin veriyordu. Wegener granülo-matozundaki bu mevsimsellik hikayesinin daha geniş incelenmesi gerektiği sonucuna vardık.

Kronik hastalıklarda karşılaştığımız sorun, hastalığın başladığı kesin zamanı belirlemenin aşırı derecede güç olmasıdır. Çünkü, bazen insanlar haftalarca, hatta aylarca veya yıllarca ıstırap çekseler de hastalıklarının retrospektif olarak gerçekten ne zaman başladığını hatırlamaları oldukça zordur. Bazen hastalığı başlatan bir çeşit travmanın varlığından dolayı hastalığın başladığı günü söyleyebilecek insanların olduğu çok ilginç birtakım hikayelerimiz olsa da bu hastalığın etiyojisinin ne olduğuna dair gerçekten kesin bir fikir veya ipucu edinmenin zor olduğunu düşünüyorum.

## Coğrafi Dağılım

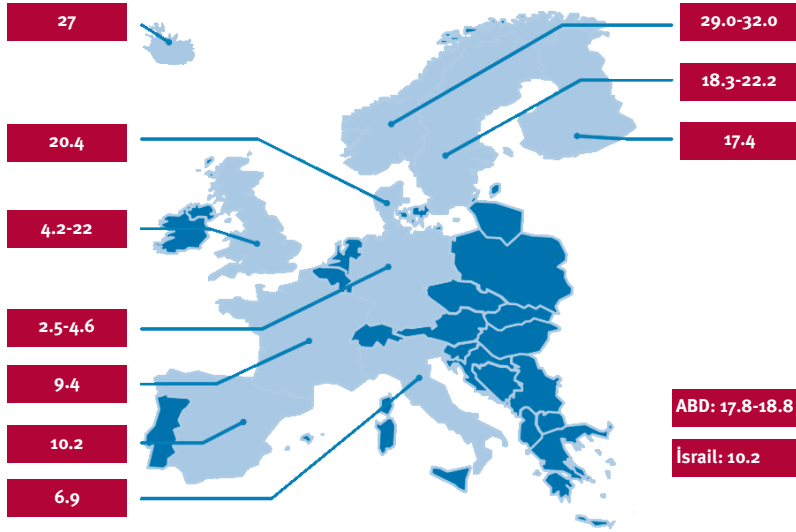
Vaskülitlerin coğrafi dağılımı zor bir konudur. Dev hücreli artritte Kuzey-Güney yönünde azalan bir gradyan söz konusu gibi görünmektedir. En yüksek insidans oranları, İzlanda, Norveç, İsveç, Finlandiya gibi kuzeydeki İskandinav ülkelerinden bildirilmekte ve Avrupa'da güneye doğru gidildikçe, diğer ülkelerden çok fazla veri bulunmadığından, daha düşük hastalık oranı görülmektedir (Şekil 2).

Aynı şey Wegener granülo-matozu için de geçerlidir (Şekil 3). Prevalans verilerinin birçoğu yine İskandinav ülkeleri için en yüksek tahminlerle Avrupa'dan gelmekte ayrıca ABD, Avustralya ve Yeni Zelanda'dan da bir miktar veri bulunmaktadır. Neden böyle bir gradyanın var olduğu gerçekten bilinmiyor ancak bilinebilmesi en azından ilginç olurdu. Japonya'dan Wegener granülo-matozu ile ilgili bir prevalans tahmini henüz yayımlanmadı. Japonya'da neredeyse hiç Wegener görülmeyeceğini gösteren bazı veriler mevcut. Ama yeni veriler de olacak gibi görünüyor. Wegener granülo-matozu değil ama ona çok yakın olan çok sayıda mikroskopik polianjiit olgusu göreceklere tahmin ediyorum. Tabii bunun doğrulanması gerekiyor. En azından çok ilginç bir hikaye olacağını düşünüyorum.

Behçet hastalığı, bana göre, vaskülit çalışmak için prevalans açısından şimdiye kadarki en iyi verilerin olduğu alandır. Oldukça çok sayıda çalışma vardır. Söylendiğine göre, en yüksek prevalans tahminleri şu an Türkiye'den gelmektedir. Prevalans Orta Doğu'da ve Japonya'da daha yüksek ve Avrupa'da çok daha düşüktür. Ben prevalansın Güney Avrupa'ya kıyasla Kuzey Avrupa'da daha da düşük olduğuna inanıyorum.

Bir bölgede farklı etnik kökeni olan insanların yaşıyor olması hastalık prevalansını farklı etnik kökene göre katmanlandırır.

Bundan önce yakalama ve tekrar yakalama tahmininde söz ettiğim çalışmada da bu vardı [6]. Paris bölgesindeki Avrupalı olmayanların çoğunlukla Kuzey Afrika'dan, bir miktar Asya'dan ve Afrika'nın Alt Sahra bölgesinden geldiklerini bilerek, Avrupalı olmayanlara kıyasla Fransız veya diğer Avrupa kökenli olanlarda



\* İnsidans (100.000 kişi 50 yaş)

Şekil 2: Dev hücreli artrit insidansının coğrafi dağılımı.\*

hastalığın iki katı daha yaygın olduğunu bulduğumuz bu çalışma, vaskülitler için yaptığımız bir araştırma idi. Bu kez aynı şeyi Behçet hastalığı için de yaptık ve iki yıl önce yayımladık [7]. Bu daha da ilginçti. Etnik kökene göre bölgemizdeki Behçet hastalığı prevalansında büyük bir farklılık bulduk. Bu elbette şaşırtıcı değildi; temel olarak Fas, Tunus ve Nijerya'dan gelen Kuzey Afrikalı kişiler, Fransızlar veya Avrupa kökenli olmayan diğer Avrupalılar'dan 17 kat daha yüksek bir prevalansa sahipti. Prevalans Asyalılar'da da daha yüksekti. Daha sonra bunun bir parça ötesine ilerledik ve Fransa'ya göç etmiş bu yüksek riskli popülasyonların, yaşla ilişkili prevalans değişikliğinin olup olmadığını sorguladık. Kişilerin bir bölümü Fransa'da doğmuştu ve bir bölümü ise buraya daha sonra göç etmişti. Bazıları yetişkindi. Ancak bu katmanlaşmaya uygun olarak prevalansta farklılık bulamadık. O yüzden sanırım burada gerçekten bir tür kısıtlılığımız söz konusudur. Fakat bunun temelindeki fikir, Fransa'da yaşadığınızda ve yüksek riskli bir bölgeden bir etnik kökeniniz olduğunda, göç yaşı, Behçet hastalığı edinme riskinizi etkilemese bile bu riski taşıyabilir olduğunuzdur.

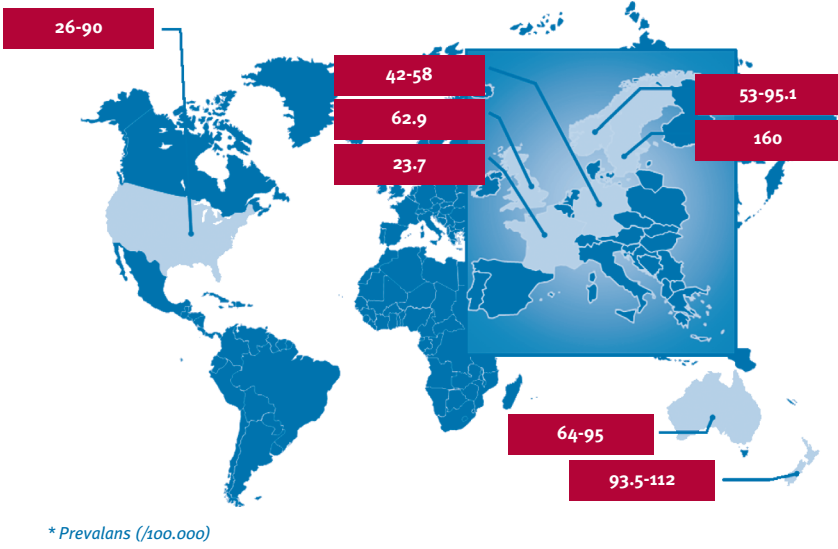
Benzer konuyu araştırın diğer iki çalışmadan biri, ABD ve Birleşik Krallık'ta yaşayan ço-

cuklardaki Kawasaki hastalığının insidans tahminini sunmaktadır. Sonuçlar literatürden beklenecek kadar yüksek olmayan olası oranıyla yine Asyalılar'da en yüksektir. Benze durum Birleşik Krallık'ta Henoch-Schönlein pururasında da gözlemlenmiştir; etnik farklılıklar bulunmaktadır [8,9]. Bence bu, kesinlikle incelenmeye değer ilginçlikte bir şeydir.

### Nedensellik

Coğrafi farklılıklar, geçici farklılıklar ve belki mevsimsel farklılıklar söz konusu olduğuna göre, bu hastalıkların aslında nereden geldikleri hakkında bir fikir sahibi olmak için tüm bu verilerden bir ipucu elde etmenin temelinde yatan fikir, bu hastalıkların kalıtım yoluyla mı yoksa çevresel olarak mı edinildiği sorusu etrafında döner. Bunun bir yanıtı bulunmamaktadır. Genellikle aradığımız risk etkeni, başta çevresel bulaşıcılar, mesleki maruziyetler, ilaçlar ve diğer faktörler gibi tamamını geniş kategorilerde grupladığımız genetik olan veya olmayan etkenlerdir.

Kesinlikle net olan, vaskülitlerin büyük olasılıkla kompleks hastalık oldukları, tek bir risk etkeni kaynaklı olmadıklarıdır. Mutlaka, çoklu etiyolojik faktörler arasındaki bir tür etkileşime bağlıdır. Nedenselliğe bir yanıt bulmayı



\* Prevalans (/100.000)

Şekil 3: Wegener granülomatozu prevalansının coğrafi dağılımı.\*

deneyebilmek amacıyla kullanabileceğimiz tek yaklaşım ve yöntem, olgu kontrol çalışmalarıdır.

Bradford Hill'in, bulunan bir ilişkinin nedenselliğe yol açtığını söylemek için nasıl bir adım atılabileceğini tartışan 1965 tarihli makalesine göre bir hastalıkta iki fenomen ya da risk etkeninin ilişkili olması hemen bu faktörlerin nedensellik ilişkisi içinde oldukları anlamına gelmez [10]. Farklı bir karıştırıcı söz konusu olabilir. Bu durum çevresel ve genetik risk faktörleri için de geçerlidir. Bradford Hill, nedensellik için gereken bir dizi kriter belirlemiştir. Bunlardan biri güçtür (*strength*); ilişkinin daha güçlü olması demek, daha yüksek risk oranı anlamına gelir. Ayrıca bulguların tutarlılığı ve yinelenmesi (*consistency*), özgüllüğü (*specifity*), ortaya çıkış sırası (*temporality*), inandırıcılığı (*plausibility*) ve ayrıca epidemiyolojideki bulgular için bazı deneysel (*experimental*) ve akla yakın verilerin varlığı gibi diğer kriterler de söz konusudur.

Bir ilişki saptandığında "Tamam, bu hastalığın nedenidir" demek doğru değildir. Bazen anlaşılması zor olsa da, risk oranının istatistiksel olarak anlamlı olması bunun kesinlikle risk faktörü, hastalığa sebep olan bir etki olduğu anlamına gelmemektedir.

Şimdiye kadar vaskülitlerle ilişkili olmuş farklı çevresel ve genetik faktörlerin başında enfeksiyon gelmektedir. Vaskülitin bir enfeksiyöz faktör tarafından tetiklenebileceği hakkında pek çok yayın vardır. Fakat şimdiye kadar tanımlanmış tek gerçek ilişki, Hepatit B ve Hepatit C virüsü ile olan ilişkililerdir. Hepatit B virüsü, Hepatit B virüsü pozitif poliarteritis nodoza, Hepatit C virüsü ise kriyoglobulinemi ile ilişkili bulunmuştur. Bunların dışındaki enfeksiyöz ajanların vaskülitlerle ilişkili olduğuna inanmak için hiçbir güçlü kanıt bulunmamaktadır.

Dev hücreli arterit ile hastalık öyküsünün öncesinde kardiyovasküler bir hastalığın (ateroskleroz) bulunduğu yazılmıştır [11]. Bu ilginç çalışmada dev hücreli arteritli kadınlar genelde sigara kullanan kişilerdir.

Vaskülitlerde çevresel faktör bakımından en tutarlı olan ilişki, romatoid artrit ve sistemik skleroz gibi diğer romatizmal hastalıklar için de geçerli olan silika maruziyetidir. Yapılan çalışmalarda, başta Wegener granülomatozu ve ANCA ilişkili sistemik vaskülit olmak üzere farklı vaskülitlerde kontrollerle karşılaştırıldığında oldukça yüksek maruziyet ve odds oranları saptanmıştır. Silikanın bu hastalıkların gelişiminde gerçekten etkili olabileceğine inan-

mak için bir başka kanıt da, ANCA pozitif vaskülitli hastalarda bir tür doz-etki ilişkisi bulunduğunu gösteren 2005 tarihli bir çalışmadır [12]. Maruziyet ne kadar yüksekse risk oranının da o kadar yüksek olduğunun saptandığı bu çalışma gerçek bir risk faktörü olabileceğini düşündürecek bir başka kriter olan doz-etki ilişkisi olarak nitelendirilmiştir.

Wegener granülo-matozunun genetik ilişkisi bulunduğunu öne süren çok sayıda çalışma vardır. Genetiğin gerçekten de hastalığın nedenselliğine dahil olduğunun ipuçlarını veren bazı epidemiyolojik veriler de bulunmaktadır. Wegener granülo-matozunun ailesel kalıtımını inceleyen ve yaklaşık 7000 hastanın kütük kayıtlarının kullanıldığı çok ilginç bir İsveç çalışmasında, beklenen genetik ilişkinin kontrol popülasyonundan daha fazla olduğu fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığıdır [13]. Bu çalışmada çıkarılan sonuç şudur: Eğer Wegener granülo-matozuna sahipseniz, o halde birinci derece bir akrabanızın bu hastalığa yakalanması riski %56 gibi artmıştır. Bu esasında pek yüksek değildir ve söz konusu çalışma, Wegener granülo-matozunda genetik etkinin o kadar da yüksek olmayabileceği yönünde yorumlanabilir.

Vaskülitler ve genetik faktörler arasındaki ilişkilerden örnek vermek gerekirse; bunlardan biri dev hücreli arterit ve HLA-DR4 ilişkisi-dir. Bu sanırım romatoid artrit ile ilişkili aynı HLA grubudur. Bununla ilgili yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Wegener granülo-matozu ve PTPN22 ilişkisi diğer bir örnektir. Bu da multipl skleroz, tip 1 diyabet ve farklı otoimmün hastalıkla ile de ilişkili görülen ünlü bir aleldir. CTLA-4 de Wegener granülo-matozu ile ilişkili otoimmün genidir.

Wegener granülo-matozu ve alfa 1 antitripsin eksikliği ile ilgili genetik ilişki çok ilginçtir ve beni çok ilgilendirmektedir. Alfa 1 antitripsin eksikliğinin siroz veya amfizem açısından önemi bilinir. Bu enzimin en azından Z aleli ve Wegener granülo-matozu arasında bir ilişki olduğu yönünde yayımlanmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunu ABD popülasyonund incelemek için, ABD'den meslektaşlarımızla birlikte 400 hasta ve 400 kontrolle çalışma

yaptık [14]. Burada benim için ilginç olduğumu düşündüğüm nokta, yine bir tür gen-doz ilişkisiydi, öyle ki homozigot SS, ZZ ya da bileşik heterozigot olan kişiler, heterozigot olan kişilere kıyasla daha yüksek Wegener granülo-matozuna yakalanma riskine sahipti. Bu yine, ilişkinin gerçekten doğrudan olabileceğini gösteren dolaylı bir göstergedydi. Burada belirtmek istediğim bir diğer husus da, eğer popülasyona atfedilebilir risk olarak adlandırdığımız oranı hesaplıyorsanız, bu, önlenmesi gereken hastalık oranı ya da rakamı olarak anlaşılması gereken risk faktörü hakkında fikir verebilir. Tabii ki burada risk faktörü gen olduğundan ortadan kaldırılması mümkün değildir fakat yine de hesaplama yapılabilir ve hesaplama yapmak gerçekten çok kolaydır. Alfa 1 antitripsin eksikliği geninin, en iyi olasılıkla, Wegener granülo-matozlu hastaların %8'inde bulunduğunu hesaplayabiliriz. Bunlarında dışında elbette hala, genetik bir faktör olan HLA-B5(1) ile Behçet sendromu arasındaki oldukça güçlü ilişki önemlidir. Erişilebilir literatürdeki 80 çalışmayı bir araya getirdiğimiz bir metaanalizde, HLA-B5 veya HLA-B5(1)'in pozitif olduğu olgularda Behçet hastalığına yakalanma riskinin 6 kat arttığını bulduk. Bu gözlemsel çalışmaların bir metaanalizi idi. Bu sebeple birtakım alt-grup analizleri yapıldığında da hastalık ilişkisi hemen hemen aynıydı.

## İlaçlar

Vaskülitte etiyolojik bir faktör olarak ilaçların rolüne bakacak olursak, bu konuda kanımca bir çeşit bakış açısı yanlılığı söz konusudur. Bir örnek Churg-Strauss sendromu ve lökotrien reseptör antagonistleri ilişkisidir. Bu konuda oldukça çok sayıda olgu bildirisi bulunmaktadır; adeta bir olgu sunumu bombardımanı söz konusudur. Herkes, daha önce anti-astım ilacına, yeni bir anti-astım ilacına maruz kalan kendi Churg-Strauss sendromu olgusunu rapor etmektedir. Fakat Churg-Strauss sendromunun astımla birlikte ortaya çıktığını ve ilerlediğini unutmamamız gerekir. Bu konuda benim favori yöntemim olan olgu geçiş tasarımı (case-crossover design) söz etmek istiyorum. Bu, hastalıklı olguların ve hastaliksız kontrol-

lerin kullanıldığı geleneksel olgu kontrol çalışmasının bir varyasyonudur. Burada aynı hasta zaman içinde incelenerek hastalığın başladığına inanılan zamanın hemen öncesindeki endeks periyot adı verilen dönem ile onun öncesindeki kontrol dönemleri karşılaştırılır (Şekil 4). Diğer bir deyişle aynı hastada, önceki dönemlere kıyasla hastalığın başlamasından hemen önceki dönemdeki maruziyet incelenir.

Fransa’da olgu geçiş tasarımı ile Churg-Strauss sendromu ve Singulair adı verilen ilacın ilişkisini inceledik [15]. Bu ilaç şu an ticari olarak satışta olan tek lökotrien reseptör antagonistidir. Hastalık başlangıcından önceki üç ay içindeki ilaç maruziyeti ile hastalık arasında bir ilişki vardı. Fakat ayrıca uzun etkili beta agonsitleri, inhale kortikoidler veya oral kortikosteroid gibi diğer birtakım astım ilaçlarına baktığımızda da pozitif risk oranı bulduk. Çalışma bittiğinde, bunun sadece bu Singulair isimli ilaca özgü olmadığı izlenimini aldık. Şiddetli astımı olan insanlarda kullanabileceğiniz tüm ilaçlara özgüydü. Churg-Strauss sendromunda astımın sıklıkla çok şiddetli olduğu doğrudur. Düşüncemize göre tüm olay endikasyondan doğan yanlışlık (*confounding by indication*) ile açıklanabilirdi. .

2006’da yayımlanmış bir editöre mektupta, daha önce omalizumab adı verilen bir başka yeni astım ilacına maruz kalmış bir Churg-Strauss sendromu olgusunu tanımlanmakta idi [16]. Bu yayında omalizumabın Churg-Strauss

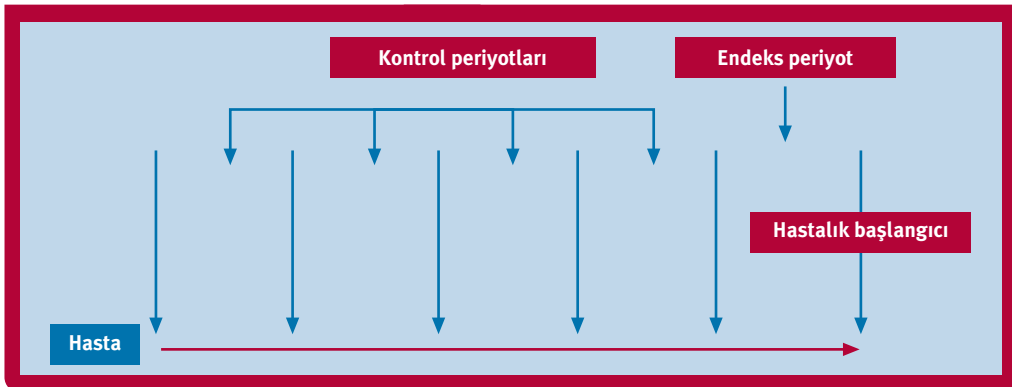
sendromuna yol açan bir neden olduğu söyleniyordu. Kanımca bu tür bir yayınlı sunulan bilimsel kanıt seviyesi sıfırın altında yani negatif bir etkiye sahiptir.

## Sonuç

Vaskülit epidemiyolojisinin artık kullanılabilir verileri var. Artık bu hastalıkların uzunlamasına ve geçici dağılımlarında olasılıklar ve birkaç potansiyel risk belirleyicisini tanımladık. Ancak daha yapılacak çok şey var. Daha fazla çalışmaya ihtiyacımız var ve elbette daha fazla iyi çalışmalara ihtiyacımız var. Bu çalışmaların pek çoğu için örnek boyutunu artırabilmek amacıyla uluslararası ağlara ihtiyacımız var. Aynı yörelerden gelen verileri ayrı ayrı değerlendirmemiz gerekiyor; hepsini bir araya toplamak mantıklı değil. Çünkü bu farklı hastalıklar için tek bir etiyolojik faktör tanımlayabilecek olduğumuzdan emin değilim. Ve belki gelecekte bir noktada, “gen-çevre” etkileşimlerini inceleyebilir olacağız.

## KAYNAKLAR

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. Clin Immunol Immunopathol 1997;84:223-43.
2. Knight A, Ekblom A, Brandt L, Askling J. Increasing incidence of Wegener’s granulomatosis in Sweden, 1975-2001. Rheumatol 2006;33:2060-3.



Şekil 4: Olgu geçiş tasarımı.

3. Salvarani C, Gabriel SE, O'Fallon WM, Hunder GG. The incidence of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota: apparent fluctuations in a cyclic pattern. *Ann Intern Med* 1995;123:192-4.
4. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;107:E33.
5. Mahr AD, Neogi T, Merkel PA. Epidemiology of Wegener's granulomatosis: lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2 Suppl 41):S82-91.
6. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-9.
7. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum* 2008;58:3951-9.
8. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002;360(9341):1197-202.
9. Davis RL, Waller PL, Mueller BA, Dykewicz CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome in Washington State. Race-specific incidence rates and residential proximity to water. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:66-9.
10. Hill HB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.
11. Duhaut P, Pinede L, Demolombe-Rague S, et al.; Groupe de Recherche sur l'Artérite à Cellules Géantes. Giant cell arteritis and cardiovascular risk factors: a multicenter, prospective case-control study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1960-5.
12. Beaudreuil S, Lasfargues G, Lauériere L, et al. Occupational exposure in ANCA-positive patients: a case-control study. *Kidney Int* 2005;67:1961-6.
13. Knight A, Sandin S, Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease. *Arthritis Rheum* 2008;58:302-7.
14. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2010;62:3760-7.
15. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al. The leukotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax* 2008;63:677-82.
16. Winchester DE, Jacob A, Murphy T. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;355:1281-2.





## Eşdeğerlendirme ile İlgili Kişisel Bir Deneyim

*F. Esen, H. Yazıcı*

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul*

Önceki toplantılarımızdan birinde, British Medical Journal'ın önceki Editörü Richard Smith eşdeğerlendirmeden ayrıntılı söz etmişti. Yıllardan beri hem bizim yazıları hem de başkalarının yazılarını eşdeğerlendirirken (HY) aklımda hep, çok seneler önce, Amerikan Yüksek Mahkemesi'nden çıkan şu ilginç çalışma vardı: Buna göre yargıçlar, öyle sanıldığı gibi her olguya göre karar vermiyorlar; çok bağımsız değiller. Çalışma, yargıçların karar verirken bir şablonları olduğunu ortaya koymuştu. Örneğin Amerikan Yüksek Mahkemesine Ohio'dan yeni atanan bir yargıcın belirli bir konuda önüne gelen bir davada ne karar vereceği bir şablona oturtulabiliyordu. Hukuk literatüründe bunların sayısal olarak hesaplanıp hesaplanamayacağına yönelik, yıllardan beri yapılan çalışmalar var.

Benzer durumu eşdeğerlendirme için de düşünebiliriz. Hakem olarak şimdiye kadar yaptıklarımız, bundan sonra yapacaklarımızın göstergesi olabilir mi? Eşdeğerlendirme üzerine yapılmış çalışmalar var ve böyle çalışmaları özellikle JAMA'da bulabilirsiniz. Ayrıca kongreleri var. Ama buralardaki çalışmalar çoğu kez aynı makaleyi başkalarının nasıl değerlendirdiği gibi çalışmalar. Oysa bildiğimiz kadarıyla, eşdeğerlendirme yapan bir hakemi alıp da o nasıl yapmış diye araştıran çalışmalar yok.

Eşdeğerlendirme esasında çok ilginç bir olay; bir defa ölümcül olabiliyor. İnternette çok güzel bir hikaye var; tıp dışından: Kuzey Amerika'da sanırım mühendislikten bir kadının yazısını reddediyorlar. O da Brezilya'ya gidiyor ve yazısını reddedeni bıçaklıyarak öldürüyor. Ama sonradan kadının aklının yerinde olmadığı öğreniliyor. Bunlar olabiliyor yani hakemlerine kızan tipler var.

Eşdeğerlendirmenin işe yaramadığı hakkında çok şey söyleniyor. Richard Smith'in kitabında da var: "Demokrasi gibi ideal değil ama elimizdeki en iyi şey." Ama acaba öyle mi?

Bununla birlikte birçok soru ve bu soruları araştıran birçok çalışma var. Lancet'in yaptığı gibi, sadece içeride, yani dergi editörleri arasında, mı değerlendirilmeli ya da dışarıya çok az değerlendirme mi gönderilmeli? Ya da dışarıya gönderildiğinde yazarın ismi kapatılmalı mı? Hakemin ismi kapatılmalı mı? Kaç hakeme gönderilmeli? Bir mi, 2 mi, 3 mü? Örneğin, İtalyan

Clinical and Experimental Rheumatology’de, İtalyanlar’ın “mutlaka 3 hakeme gönderme” önyargıları var. Değerlendirmeciler yaşlı mı genç mi olmalı? Gençlerin genellikle yaşlılardan daha iyi değerlendirdiğine ilişkin çalışma sonuçları var. Tabii en sonunda da eşdeğerlendirme işe yarıyor mu sorusu ile birlikte esasında eşdeğerlendirmeyi yapan tam olarak ne yapıyor sorusu var.

### Amaç

Esasında eşdeğerlendirmede karar verirken, çok fazla kritere dayanmadan değerlendirme yapıyoruz. Varsayımımız her hakemin esasında kendisine özgü ve az sayıda kriterle, ve bir yerde yukarıda sözünü ettiğim yargıçlar gibi, belirli şablonlar dahilinde değerlendirme yaptığıydı. Buradan yola çıkarak, gerçekten öyle olup olmadığını görmek için pilot bir çalışma gerçekleştirdik. “Ben ne yaptım?” sorusu yaklaşımıyla bakmaya çalışarak tek bir hakemin (HY) eşdeğerlendirme raporlarını inceledik.

Belki yaptığımız iş çok makbul bir iş olmayabilir çünkü bazı dergiler bir zamanlar, “gönderilen değerlendirmeleri saklama, at” önerisinde bulunurlardı. Ama şimdi birçok derginin web sayfasında zaten raporlar kayıtlı duruyor.

### Yöntem

Hasan Yazıcı’nın 2005-2010 arasındaki sadece orijinal makalelere ilişkin raporları ele aldık; olgu bildirimlerini veya değerlendirmeleri ve derlemeleri değerlendirme dışı bıraktık. Sonuçta 122 raporu değerlendirdik. Dergilerin %85’i romatoloji, %15’i de diğer dergiler idi (Tablo 1). Beklendiği gibi değerlendirmelerin %75’i Behçet hastalığı konusunda idi. Ondan sonra sırada konu olarak fibromiyalji geliyordu (Tablo 2).

### Bulgular ve İrdeleme

Değerlendirme kriteri olarak en fazla tekrarlanan konuların 8 temel başlık altında toplandığı görüldü. Bunlar şu şekilde sıralanmaktadır:

**Tablo 1:** Eşdeğerlendirme raporu hazırlanan makalelerin geldiği dergilerin dağılımı.

Dergi	Makale sayısı (n)	%	IF (2008)
Annals of the Rheumatic Diseases	28	22.95	7.188
Rheumatology International	23	18.85	1.327
Clinical Rheumatology	17	13.93	1.559
Rheumatology (Oxford)	13	10.66	4.136
Arthritis and Rheumatism	9	7.38	7.677 (2007)
Arthritis Research & Therapy	5	4.10	4.49
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi	2	1.64	?
Arthritis Care and Research	2	1.64	7.677 (2007)
Clinical and Experimental Rheumatology	2	1.64	2.27 (2007)
The Journal of Rheumatology	2	1.64	3.151 (2007)
Acta Dermato-venereologica	1	0.82	2.456
American Journal of Clinical Dermatology	1	0.82	1.554
Clinical and Experimental Dermatology	1	0.82	1.779
Journal of European Academy of Dermatology and Venereology	1	0.82	2.276
Gastroenterology	1	0.82	12.561
Scandinavian Journal of Immunology	1	0.82	2.186
Cytokine	1	0.82	2.214
Medical Science Monitor	1	0.82	1.61
Swiss Medical Weekly	1	0.82	1.31
Yonsei Medical Journal	1	0.82	0.784
Journal of Proteome Research	1	0.82	5.684
Brain	1	0.82	9.603
British Journal of Ophthalmology	1	0.82	2.859
Acta Ophthalmologica	1	0.82	2.138
Oral Medicine	1	0.82	1.581
Oral Diseases	1	0.82	2.087
Journal of Clinical Rheumatology	1	0.82	1.416
Lupus	1	0.82	2.244
Seminars in Arthritis and Rheumatism	1	0.82	4.379

IF: Etki faktörü

- Ölçülerin tekrarlanabilirliği
- Kuvvet sorunları
- Hastalıklı kontrol gruplarının varlığı
- İstatistiksel problemler: (Çoklu test, ANOVA veya diğerleri)
- Hastalık aktivitesinin iyi tanımlanmaması
- Hasta grubu seçimindeki sorunlar
- Kontrol grubu seçimindeki sorunlar
- İlaç kullanımının tanımlanması

Ek olarak 4 başlık daha saptadık:

Bunlardan bir tanesi, nesnel bilgilerin doğruluğu. Örneğin, “Behçet hastalığı kadınlarda daha ağır seyreden bir hastalık” diye başlayan bir makale ise, gerisine pek bakmaya gerek kalmadan “yanlış” ifade olduğunu söylüyoruz. İkinci önemli bir kriter orijinallik; gayet açık bir şekilde “orijinal çalışmaya atıfta bulunmayan” ya da ifade kendisininmiş gibi davranan makalelerin reddi söz konusu oluyor. Üçüncü bir kriter de, demografik verilerde eksiklik olup olmadığı. Yaşın, cinsiyetin vb belirtilmemesi olumsuz bir durum. Son olarak yazının hazırlanışı da çok önem taşıyor. Hangi dilde yazılırsa yazılsın, yazının okunduğunda anlaşılması önemli.

Sonrasında bu kriterler, dergiye önerilen red kararındaki oranlarına göre A, B, C şeklinde bir sıralamaya tabi tutuldu. Reddedilen grupta, sıklığı ne olursa olsun, bir faktör, oranı eğer bu yukarıda sayılan 12 faktörden 3 veya daha fazlasını kapsıyorsa A, eğer 2 veya 3 ise B ve 1 ise C ile tanımlandı.

Çalışmamızda buna göre 12 kriterden; tekrarlanabilirlik, kuvvet hesabı, hastalık aktivitesinin tanımlanması ve hasta seçimi ile ilgili sorunlar A sınıfında gruplanırken, orijinallik ile ilgili sorunlar B sınıfında; hastalıklı kontroller, istatistik, kontrol grubu seçimi, yazının tarzı, ilaç kullanımı öyküsü ve nesnel bilgilerin doğruluğu ile ilgili sorunlar C sınıfında yer almıştır. Yani en önem verilen kriterler ölçülerin tekrarlanabilirliğindeki sorunlar, kuvvet hesabı eksikliği, hastalık aktivitesinin iyi tanımlanmaması ve hasta seçimindeki hatalar olmuştur. Orijinallığe, sanıldığından daha az önem verildiğini gözledik. Demografik verilere ise hemen hiç önem verilmemiş olduğu saptanmıştır.

Hakem olarak varılan sonuç kararı, toplam 122 raporun 87 tanesinde red, 33 tanesinde kabul (22 majör revizyon, 7 minör revizyon ve 4

**Tablo 2:** Eşdeğerlendirme raporu hazırlanan makalelerin konu dağılımı.

Hastalık	n	%
Behçet hastalığı	93	76.23
Fibromyalji	15	12.30
Periyodik ateş, hiperlgD	7	5.74
Ankilozan spondilit	1	0.82
FMF	1	0.82
Hemofagositoz	1	0.82
HSP	1	0.82
Psoriatik artrit	1	0.82
Romatoid artrit	1	0.82
Sjogren sendromu	1	0.82
SLE	1	0.82
Sistemik skleroz	1	0.82
Takayasu arteriti	1	0.82
Doku kültürlü çalışması	1	0.82

doğrudan kabul) şeklinde iken kalan 2 tanesinden birinde red ya da mektup, diğerinde ise belirsiz olarak yer almaktaydı (Şekil 1).

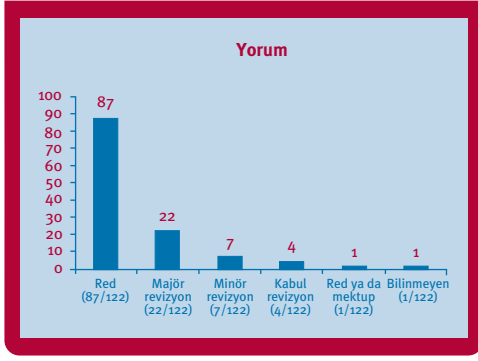
Saptanan makale başına düşen sorunların, makalelerin red ya da kabul kararlarında oynadıkları rol açısından bakıldığında, t testine göre kararları bir miktar etkilemiş olduğu saptandı (Şekil 2). Ancak en az bir sorunun saptandığı makaleler kabul ve majör revizyon kararları açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil 3).

## Sonuç

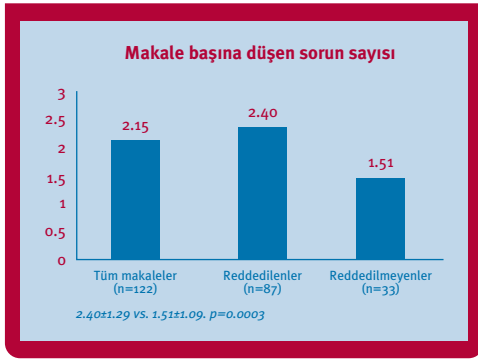
Sonuçların tekrar ileriye dönük sınanması gerektiği düşüncesindeyiz. On-onbeş yıl gibi daha uzun sürelerde iki gözlemci ile test edilebildiğinde veriler daha sağlam olacaktır.

Sonuç olarak, kanımızca hakemlerin, eşdeğerlendirmeyi yaparken nesnel olarak ne yaptıklarını gözden geçirip eleştirmelerinin önemli olacağına karar verdik. Bu veriler ileride daha nesnel bir değerlendirme sürecine yol açacaktır diye düşündük.

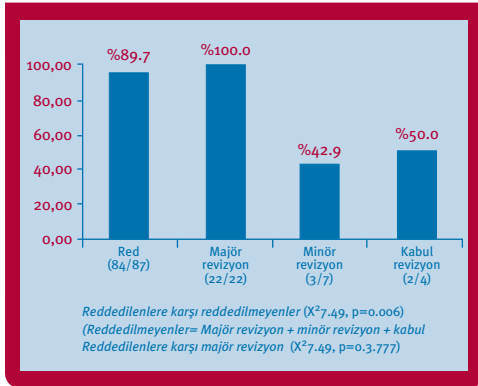
**Y. Karaaslan:** Şimdi, ben kendimden örnek vereyim; benim hanım bir ara benim sekreterliğimi yapıyordu. Benim bazı gözlemlerimi çok net keşfetmiş. Hasta, “beni yatır” derse ben hastayı yatırmıyordum. Onun için hastaya dışarıda tembih ediyordum: “Yatacaksanız bile, sakın hocaya beni yatır demeyin”. Şimdi, siz de acaba bu değerlendirmenizde, hastalık bazında, örneğin Behçet’leri, “biz dururken niye başkaları araştırıyor?” diyerek direkt reddetmiş olabilir



Şekil 1: Hakem kararlarının dağılımı.



Şekil 2: Makale başına düşen sorun sayısı.



Şekil 3: En azından bir sorunun saptandığı makalelerin hakem kararlarına göre dağılımı.

misiniz? Yani hastalık bazında Türkiye’den, yurtdışından, bir farklılığımız var mı? Yani Behçet’teki ret oranınız ile fibromiyaljideki arasındaki ilişki nasıldır?

**H. Yazıcı:** Ama fibromiyaljilerin sayısı çok az. Yani anlamlı bir sonuç söyleyemem. Yapılan

işin çok büyük bir yüzdesi Behçet ile ilgili olduğundan, diğerleri hakkında bir şey söyleyemiyorum.

**Y. Karaaslan:** Ama mesela Behçet’te Türkiye’den olan çalışmalarla yurtdışından olanlar arasında bir farklılık yapmış mısınız?

**H. Yazıcı:** Onun analizleri esasında bende yok. Ama örneğin, resmi JAMA çalışmasında, Amerikalılar Amerikalı yazarları değerlendirirken, Avrupalı yazarları değerlendirdiklerine kıyasla daha fazla yazı kabul ediyorlar. Ama Türk yazarların makaleleri işle ilgili bir bilgi yok.

**V. Hamuryudan:** Dergi sizi etkiliyor mu? Yani derginin ismi kararınızı etkiliyor mu? Yani Arthritis & Rheumatism’den gelmiş bir yazı ile sözgelimi Uganda Journal’dan gelmiş bir yazıyı karşılaştırırsak...

**H. Yazıcı:** Buna resmi olarak bakmak lazım.

**Y. Yazıcı:** İki şey söyleyeceğim; bir tanesi, peer review’de en büyük sorun, benim de en kızdığım, yapılan çalışmanın kendisini, yani fikrini eleştiren tipteki incelemelerin varlığı. Çünkü bence hakemin yapması gereken o değil. Hakem tutup da “bunu yapmaya gerek yoktu, bu önemsiz” dememeli. Hakemin yapması gereken verileri, istatistiği vb. değerlendirmektir. Hatta onun için şu bile önerilebilir: Örneğin Amerika’da yeni sağlık hizmetinde artık malpraktis jüriye gitmeyecek. Sırf yanlış uygulamalara bakan yargıç grupları olacak. Benzer şekilde hakemler de, gerçekten bu işi yapacak olan, up-to-date editör konumunda kişiler olmalı. Bu konumda zaten birçok kişi var ve paralarını oradan kazanıyorlar. Hakemlik yapacak insanlar grubu, bence birçok kişi yapar, ayrıca eğlenceli bir şey de aslında, bellidir ve gereğinde temyiz edilebilir. Ayrıca hakemin ismi de yazılmak zorunda mesele bence...

**H. Yazıcı:** Bence burada çok önemli bir başka nokta var. Ben, bizim Clinical and Experimental Rheumatology’nin Supplement’inin yazılarını hakemlere gönderiyorum ama eşdeğerlendirmesini yapmıyorum, hakemlerden gelene bakıyorum. Şimdi oradaki günahımı söyleyeyim; bazı hakemlerden gelen yorumlara karşı, hakemlere karşı biraz önyargılıyım gibime geliyor. Ama esasında bence hakeme gönderenle, hakemin yorumunu değerlendirecek insanın ayrı olması önemli olabilir.

**P. Tugwell:** Bunu yaptığınız için tebrik ediyorum; çok dürüstçe. İnceleyenlerden bunu yapmasını isteyen bir sürü insan var ve dergilerin editörleri arasında bunun en iyi nasıl yapılacağına dair büyük bir tartışma dönüyor. Dikkat çekmek istediğim ikinci husus da, dergi ne sıklıkta makale kabul veya red kararlarınızı kabul etti, söyleyebilir misiniz?

**H. Yazıcı:** Size şimdi bu konuda veri veremem ancak *Annals of the Rheumatic Diseases* gibi dergilerden, sanırım 122 tanesinden, belki 75 tanesinden çevrimiçi veri elde edebildim. Ve benim tahminim, belki %75-80'i önerdiğim yönde ilerlemiş olabilir. Ama %50 veya %100 değil, buna eminim. Geçen hafta çok ilginç bir şey oldu, dergi adını veya ülkeyi söylemeyeceğim, birisi bir makale gönderdi; sanırım çok kötü bir makale idi. Bir pazar günü öğleden sonra saat 16:00'da gibi red kararı gönderdim. Saat 18:00'da editör "Tamam, makale majör revizyon için yazara geri gönderildi" dedi. Diğer hakemin yorumuna baktım, benimki diyelim ki 200 kelime, o adamın incelemesi yaklaşık 20 kelime. Elbette kızdım. Bana "bu makaleye tekrar bakmak ister misiniz?" diye sorduklarında, "Bu makaleyi de derginizi de tekrar görmek istemiyorum" demek istediysem de, "evet, tekrar görmek istiyorum" dedim. Yaklaşık 3 gün sonra revizyonlar geldi. Daha önce hiç yapmadığım bir şeyi ilk kez yaptım; yazarlar için hiçbir yorum eklemedim. Editör için, "bunu okurken yüzüm kızardı, sizin de öyle oldu mu?" yorumunu yazdım. Hala cevap bekliyorum şu an. Sanırım bu bir parça destekleyici, fakat hakemleri seçme konusunda söyledığım şu; hakem seçimini hakem yorumlamasından ayırmak, iyi bir yöntem şeffaflığı olabilir.

**Y. Yazıcı:** Sizin belirttiğiniz hususa ek olarak, örneğin İspanya ve ABD'de bir MRI almak için, sigorta şirketinden onay almanız ve neden bunu istediğinizi yazmanız gerekiyor. Yani eğer sadece bacağa doğru yayılan sırt ağrısı dersene, her zaman onay almazsınız. O yüzden her zaman diyorum ki, kitleyi çıkartın, tümörü veya buna benzer şeyleri çıkarın. O zaman bunu görmezden gelemezler. Eğer orada bir kitle olduğuna dair milyonda bir şansınız varsa, her zaman onay alırsınız. Bu nedenle ben aynı şeyi yapıyorum, çünkü birkaç kez gerçekleşti; eğer gerçekten de bu konuda hissettiklerim kuvvetliyse, diğer iki hakem hafif şeyler söylese bile, reddede-

meyeceklerinden emin olmak için, örneğin enfamatuvar yanıt nedeniyle iki sayfa dolusu şey yazıyorum ve sanırım bunu yapmanın yolu da bu. Çünkü dediğiniz gibi, eğer bir sayfa yazarsanız, iki satır olur ve hakem de bunu yapar.

**P. Tugwell:** Bazı insanlar var, bir incelemeyi iyi bir inceleme yapan şey için doğru kriterleri belirlemeye çalışıyorlar ve birtakım dergi editörleri ve onlardan biri olarak ben de, kriterler üzerine bir mutabakata varmaya çalışıyoruz; yani en iyi hakemlere ödüller verebiliriz. Ve çok ilginçtir ki bazı hakemler ödül alabilmek için ne yapmaları gerektiğini de sezebiliyorlar. Bazıları bir paragraf yazıyor ve mükemmeller. Bazıları 10 sayfa ve rezaletler. Sanırım editörler gerçekten kısa ve öz şeyleri seviyor ve biz de bunun için çabalıyoruz. *BMJ*, *Lancet* ve *New England* gerçekten de bir analiz yerine 1, 2, 3, 4, 5, 6 gibi sayılarla değerlendirmeyi seviyor. Ve tüm bu kısa ile uzun mücadelesi büyük bir tartışma konusu. İkinci husus da, içerik uzmanlığı ile yöntem uzmanlığını birbirinden ayırmak. Artan bir biçimde dergiler diyor ki, "Size yazıyoruz çünkü sizin epidemiyoloji uzmanlığımızın katkısını rica ediyoruz. Eğer romatoloji, kanser veya HIV hakkında bir yorumunuz varsa lütfen bunu yapın." Bu sebeple, artık her zaman kendilerini tanımlıyor ve ayırıyorlar. Üçüncü mesele de, dergiler artan bir biçimde hakemlere diyor ki, "evet/hayır tavsiyesinde bulunmayın, editör olarak bu bizim işimiz." Sadece ana hatayı, küçük hatayı ve makalenin gerçekten neresini beğendiğinizi söyleyin.

**H. Yazıcı:** Dürüst olmak gerekirse, bazı dergiler elbette talimatlar veriyor. Romatoloji dergileri bildiğiniz gibi veriyor. Tekrar dürüst olmak gerekirse, bu talimatlar bir parça canımı sıkıyor; "önem sırasına göre yapılandır" vb. talimatlar. Bazen kısalık, zekanın işareti elbette. Fakat bazen kısalık, sadece tembellik. O yüzden iyi tanımlanabileceğini sanmıyorum. Ben böyle düşünüyorum, bilmiyorum.

**Bir Dinleyici:** Hocam bir şey soracağım, iki tane hakeme gitmiş bir yazı var; biri olumlu, biri olumsuz geldi. Ve siz editör olarak bu iki raporu aldığınızda yaklaşımınız ne oluyor acaba?

**H. Yazıcı:** Açıkçası oldu da; hakemlere ağırlık veriyorum. Çok titiz bir hakem bile kabul etmişse onu, o zaman o benim için fevkalade önemli. Eminim bir sürü editörde bu var. Ya da

titiz hakem reddetti, diğeri kabul dedi. O zaman titiz hakemin reddetmesi o kadar önemli değil, o zaten hep reddediyor diye düşünüyorum. Konuyu hangisinin daha iyi bildiği de önemli. Konuyu çok iyi bilen 3 tane hakem bulmaya gerek yok, bulunamıyor da. Tabii örneğin genetik yazısı var ve hakemlerden biri çok iyi genetikçiye, bazı durumlarda sadece onun kararını dikkate alıp diğerlerine önem vermeyebiliyorum. Sonuç olarak matematiğe bağlamak mümkün değil.

**H. Direskeneli:** Sizin aslında gerçekten reddetme oranınız, minör ve kabul olarak baktığım zaman %90'a yakın gibi görünüyor; tabii majör revizyonların bir kısmı kabul edilmiş olabilir. Sa- nıyorum...

**H. Yazıcı:** Ama iyi bir kısmı kabul edilmiş Majörlerin iyi bir kısmı kabul ediliyor. Hakikaten ediliyor.

**H. Direskeneli:** Öyle mi? O zaman belki %60-70 civarına iniyor. Şimdi bence burada, kendi aldığım bu süreçteki eğitimden genç arkadaşlar için şöyle bir süreç düşünüyorum: Yaptığınız emeğe, işin kalitesine göre yayımlanacak bir dergi seçimi söz konusu olmalı. İşin sanatı, bu derginin düzeyiyle yaptığınız iş arasındaki dengeyi bulmak. Açıkçası bazen genç arkadaşlara, yaptığımız bir işin hiçbir zaman B sınıfı derginin üstüne çıkmayacağını düşünüyorsak, A'yı denememeyi önerebiliyorum. Aslında hakemlik de o sürece göre değerlendirilmeli. Gerçekten Vedat Abinin sorusunu ben de soracaktım, derginin etkilememesi zor diye düşünüyorum.

**H. Yazıcı:** O zaman, bunun tam tersi örneğini vereceğim: Burada Özgür oturuyor; kendisiyle bir zamanlar bir yazı hazırladık, pediatrik olgularda 'şişmanlarda sedimantasyon hızı yüksek olur' diye. Erişkinlerde zaten biliniyor akut faz, çocuklarda yapalım dedik. O sıralarda da İtalyanlar'ın dergisi yeni çıkıyor, Clinical and Experimental Rheumatology yeni başlamış. Biz oraya gönderdik ve ret geldi. Özgür çok demoralize oldu. "Özgür bu iyi bir yazı, bunu Journal of Pediatrics'e gönderelim" dedim. İki derginin etki faktörleri arasında, tabii ikinci dergi lehine, çok ciddi bir fark var. Journal of Pediatrics'e gönderdik ve hakemlerden hemen kabul gördü. Yani benim önerim, gençlere onu öneriyorum, biraz daha yukarıyı dene, o aşağıya doğru inebilir, dert değil. Onun için, senin düşünceni doğru bulmuyorum, Haner.

**H. Direskeneli:** Doğru, ama bu mutlu hikayeler çok sık olmuyor hocam.

**H. Yazıcı:** Ama sık olmaması çok önemli. Arada bir olacak tabii, olmasına fırsat vermek lazım.

**H. Direskeneli:** Yusuf'un söylediği hakkın- da bir şey söyleyebilir miyim? Bunu etik kurul için de tartışıyoruz, "etik kurul içeriklere karışır mı?" diye. Aslında çalışmanın ana fikri çok kötüyse, hakemin bunu eleştirme hakkı olabilir diye düşünüyorum. Metodolojinin ötesinde, sizin söylediğinizden sanki sadece 'yöntem ve verilerin kalitesi açısından değerlendirmeli, fikre karışmamalı' gibi anladım ama bu biraz tartışılabilir.

**Y. Yazıcı:** Birisinin orada yorum yapması gerekiyorsa, bence editörün önce yapması gerekir. Yani ilk geldiğinde hakeme gönderdiyse, artık onu kabul etti anlamına geliyor bence. Yoksa editör eğer, "bu gerçekten çok saçma, niye buna bakılmış?" deyip hakeme de göndermezdi. Çalışma için o kadar uğraşmış, o grup onun önemli olduğunu düşünmüş, o hastalar ona onam vermişler, o çalışmayı yapmışlar; o zaman, o sebepten dolayı reddetmek lazım. Yani metodolojik ya da retorik bir hatası varsa, veriler bir şey söylüyor ama sonuç kısmında tamamen farklı yorumlar varsa ya da çok fazla yorumlandılarsa, onlar olabilir. Kimbilir?

**H. Yazıcı:** Son soruyu alalım...

**Bir Dinleyici:** Hocam şiddetle eleştirdiğiniz ve beğenmediğiniz, reddettiğiniz yazılardan, bu kadarlık birikiminizle yüzde kaç başka bir dergide yayınlandı?

**H. Yazıcı:** Onu da bilmiyorum ama diyebilirim ki, rahatlıkla onda biri tekrar bana geliyor.

**Bir Dinleyici:** Tekrar size?

**H. Yazıcı:** Evet geliyor; oraya gönderiliyor, orada reddediliyor, öbür tarafa geliyor. Sık olan bir şey. Hani bir yere gidiyor, olmadı deniyor, biraz daha aşağıya geliyor.

**Diğer Bir Dinleyici:** Yakalama/tekrar yakalama (*capture/recapture*) analizi yapın.

**H. Yazıcı:** O olan bir şey. Teşekkür ederim.

---

## Letter to Editor in Rheumatology

---

H. Yazıcı

---

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul*

RAED Yönetim Kurulu olarak, amacı nesnel düşünmek olan ve epey ilerleme kaydettiğimiz bir projeden söz edeceğiz. RAED'in uluslara rası bir yayın organı yok. Türkçe dergimiz var; o dergi de önemli. Doçentlik sınavlarında artık referans alınacak. Ama uluslararası arenada tartışılacak bir süreli yayınıımız yok. Bir an evvel uluslararası rekabete girelim diye bu eksiği düşündük. Ve bu eksiği gidermek adına, uzun yıllardan beri zaten böyle bir şey yapmak istiyordum, sadece web sayfası olan (*online*) yeni bir dergi çıkardık. Bu derginin adı Letter to the Editor in Rhematology.

### Neden Böyle Bir Girişim?

Her romatoloji dergisinin diğer dergiler gibi, bir Editöre Mektup bölümü bulunuyor. Ama bu Editöre Mektup bölümleri genellikle çok aktif değil. Yani söylemek istediklerimizi orada pek söyleyemiyoruz. Yer kısıtlı vb. diyorlar. Sürekli bir sorun var ve

bizim gibi ülkeler için bu daha da önemli. Çünkü gençlerimizi düşünmeye, tartışmaya sevk etmek istiyoruz. Editöre Mektuplar neden popüler değil? Dergide yer yok deniyor. Yayınlanmış bir yazıyı belli bir süre geçtikten sonra okumuş olabiliyorsunuz ve bununla ilgili mektubunuzu gönderdiğinizde geç oldu cevabı gelebiliyor. Veya insanlar pek ilgilenmiyor. Böyle her şeye yorum getirmek birçok insana sevimsiz görünebiliyor. Veyahut da endüstri baskısı var, üniversite baskısı var, genel baskı var vb. Bunlar sorun.

Biz de bunu kiralım düşüncesiyle, bir dergi yapalım ve bu eşdeğerlendirmeli olsun, internette olsun, iki ayda bir çıksın diyoruz. Tabii her an yayında ama en azından iki ayda bir yenilenmesini düşünüyoruz Ve bu uluslararası bir forum olsun, romatoloji ve ilgili disiplinlerde bir tartışma forumu yaratalım istiyoruz.

### Mektup Türleri

Diyelim ki Arthritis & Rheumatism'de bir yazı çıktı, birimiz bu yazıya eleştiri getirdi ve Arthritis & Rheumatism'e mektubunu gönderdi. Editör "ben bunu basmam" dedi. Bu durumda yazar RAED'e dönüp, "haklıyım ve bu mektubun bilinmesini istiyorum" deyince, "Pe-ki, basarız ama bunu aynen dergiye gönderildi-



**Tablo 1:** *Letter to Editor in Rheumatology* Bilimsel Danışma Kurulu.

• M. Boers <i>NL</i>	• I. Olivieri <i>IT</i>
• S. Bombardieri <i>IT</i>	• T. Pincus <i>USA</i>
• E. Ben-Chetrit <i>ISR</i>	• J.J. Rasker <i>NL</i>
• B. Dijkman <i>NL</i>	• J.H. Stone <i>USA</i>
• J.P.A. Ioannides <i>GR</i>	• İ. Şimşek <i>USA</i>
• I. Koetter <i>GER</i>	• P. Tugwell <i>CAN</i>
• A. Mahr <i>FR</i>	• R. Watts <i>UK</i>
• H.A. Menard <i>CAN</i>	• Y. Yazıcı <i>USA</i>
• H. Moutsopoulos <i>GR</i>	• P. Youinou <i>FR</i>

ği gibi hakemlerden geçer.” diyoruz. Veyahut aynı yazar bizim dergide yazmayı daha prestijli görüyorsa, mektubunu Arthritis & Rheumatism’e değil, doğrudan bizim dergiye gönderir. Yani öbür dergiden reddedilmiş olması şart değil. Biz hakemlerden geçiriyoruz. Aynen orijinal yazının yazarlarına da gönderiyoruz ve “Bu mektup hakkında söyleyecek bir şeyiniz var mı? Varsa lütfen 15 gün içinde bize cevap verin.” diyoruz. Ve sonunda mektubu yayınlıyoruz veya yayınlamıyoruz. Veya editörler olarak bir yazı gördük ya da bir başkası gördü ama kendisi yazmak istemiyor. Bir otorite bulup ona teklif ediyoruz. Burada bir telif ödemesi de olabilir ama henüz kararımız net değil. Bu yazı istek üzerine ama yine hakemlere ve orijinal yazarlara gidiyor.

Bunun yanında, kısa orijinal fikirler, görüş yazıları olabilir ya da hakemlerle “kavga etmek” isteniyorsa o da olabilir. Bir hakemin gönderdiği bir yoruma eleştiri yazmak istenebilir. Bizim dergi açık buna. Örneğin, “Ben New England Journal of Medicine’a yazı gönderdim, yayımlandı. O dergiye ve hakemlere bunlar-bunlar yanlış dedim, fakat dergi şu veya bu nedenle bunu basmıyor.” diyen bir yazar var. Teşekkür ederim, biz basarız bunu; ama hakemlere göndeririz. Bu arada New England Journal of Medicine’a da göndeririz, “Biz bunu basıyoruz, senin hakemlerini bilmiyoruz.” deriz. Eğer British Medical Journal ise orada hakemleri biliyoruz, gönderebiliriz. “Ama bunu kendi derginizde yayımlamak isterseniz o hakemlere gönderin, 2-3 hafta içinde cevap versinler. Arzu etmezseniz bu yazıyı biz basacağız.” deriz.

Bunların dışında burada çok kısa olgu bildirisi olabilir ama yine mektup formatında olabilir. Veya klinik veya temel bilim yazıları da olabilir.

## Temel Amaç

Temel amaç, dediğimiz gibi aykırı görüşü, ayrı görüşü yaymak ki bilimin ilerlemesi için bu çok kutsal. Şu anda aykırı görüş pek makbul değil. Bizde hiç makbul değil. Batıda da makbul olmamaya başlıyor diye benim bir görüşüm var. Böyle uluslararası bir dergi oldu mu bilmiyorum, en azından romatolojide yok. Bu arada biz bir Türk derneğiyiz. Batıda, bizden daha fazla tartışmaya açık toplumlar var veya üniversitelerin bir kısmı daha iyi vb. Ama biz bunu tartışmaya açarak, bu tartışmayı bizim gençlerimize de getirebiliriz diye düşünüyoruz.

Projeyi epey insana yazarak bilimsel danışma kurulu üyeliği teklif ettim, onların çok büyük bir kısmı da kabul etti. Adları Tablo 1’de yer almakta. Ve tabii editöryal yönetim bizim ekipte olacak. Hakemler olacak, izleyenler olacak dergileri. Temel ve klinik bilimleri izleyenler olacak.

**H. Özdoğan:** Şu tartışma nasıl düzenlenecek burada? Yani şimdi mesela New England Journal of Medicine’daki bir yazıya yazılacak bir mektup var ve onunla, o platformda o ilişki nasıl kurulacak? Bir de “hakemlerin eşdeğerlendirmesi nasıl olacak?” kısmında bir soru işareti oldu kafamda. Mesela, birisi dergideki bir yazıya bir eleştiri yazdı ve böyle bir mektup gönderdi. Siz de hakeme gönderdiniz...

**H. Yazıcı:** Hakeme diyoruz ki, “Falanca kişi Arthritis & Rheumatism’daki bir yazıya kızdı, bunu yazdı.” Hakem şuna bakıyor: O kişinin dedikleri haklı mı? Kibarca yazmış mı? Herhangi bir eşdeğerlendirme gibi. Hakemlerin görüşlerini yazarken buradaki tek engel şu; Örneğin falanca kişi Arthritis & Rheumatism’e bir yazı gönderdi. Hakemler yorumda bulundu ama o kişi hakem yorumlarını beğenmedi. Arthritis & Rheumatism’e yazdı. Arthritis & Rheumatism bunu kabul etmedi. Bize gönderebilir bunu. Biz hakemlere göndeririz. Bence hakemleri de epey yola getirir gibime geliyor bu sistem. Bütün bu patırtı gürültüde bence düşünmek kazanacaktır gibime geliyor. Düşünmenin kazanması her zaman iyi diye düşünürüm. Endüstrinin de yardım sözünü aldık.

## İnteraktif Oturum I

V. Hamuryudan, B. Çakır

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara*

### İnteraktif Makale Tartışması: Yanlılık

**V. Hamuryudan** (Moderatör): Birinci interaktif toplantıda alkolün romatoid artritte radyografik ilerleme üzerine etkisini araştıran ve Arthritis & Rheumatism'de yeni yayımlanmış bir çalışmayı hep birlikte irdeleyeceğiz [1]. Dilerseniz önce makaleyi kısaca görelim. Biri özetlemek ister mi?

**K. Taşçılar:** Romatoid artrit in alkol içenlerde daha az olabildiğine dair birtakım veriler var. Bir de hayvanlarda deneysel artrit in, alkol verdiğiniz zaman gelişmediğine ait veriler mevcut. Buradan yola çıkarak, bu çalışmayı yapan kişiler, alkol kullananlarda romatoid artrit in seyrinin daha iyi olup olmadığını anlamaya çalışmışlar. Bunun için, İsviçre'deki bir veritabanında kayıtlı hastaları kullanmışlar. 1996 ile 2009 arasında romatologlar tarafından romatoid artrit tanısı konarak, filmleri ve hastalık aktiviteleri de kaydedilerek sisteme girilen hastaları değerlendirmişler. Koşul, değerlendirmeye katılacak her hastanın zaman içerisinde iki tane filmi olması. Bu filmleri Ratingen skoru diye bir skorlama sistemiyle karşılaştırmışlar. Bunun iyi bir skorlama sistemi olduğunu söylüyorlar. Ayrıca buna ek olarak, sisteme kayıtlı olarak hastaların HAQ değerleri de ellerinde var. Onu da karşılaştırıyorlar. Maruziyet değişkenleri olarak hastaları alkol içenler ve içmeyenler olarak ayırıyorlar. İçenleri de arada bir içenler, günlük içenler ve ağır içenler diye ayırıyorlar. İstatistik olarak da bu 4 grup arasında, hastalık şiddetini belirleyen diğer etkenlerin de içerisinde bulunduğu bir regresyon modeli kurarak, alkolün radyolojik ilerlemede bir bağımsız değişken olup olmadığını anlamaya çalışıyorlar.

Sonunda ağır alkol içenlerin en fazla radyolojik ilerlemeyi gösterdiğini görüyorlar. Hiç içmeyenlerin onlardan biraz daha az radyolojik ilerleme gösterdiğini, arada bir içenlerin daha az gösterdiğini, günlük içenlerinse en az radyolojik ilerlemeyi gösterdiğini buluyorlar.

**B. Çakır:** Vedat hoca ile birlikte, bu makalede sonuçları ve getirdikleri dışında yöntem olarak da üstünde konuşacak çok fazla materyal olduğunu düşündük. Biraz yanlılıktan söz

edebiliriz. Daha önce karıştırıcı faktörlerden bahsetmiştik, belki o gündeme gelebilir diye düşünüyorum. Bu yıl 5.'si olan bu program dahilinde hiç konuşmadığımız bir şey var aslında, o da etki değişimi etkileşimi (*effect modification interaction*) denilen şey. Burada o örneği gündeme getiriyor bu makale. Dün konuştuğumuz seçime ve bilgi toplamaya bağlı yanlılıklardan burada hangileri var, nasıl etkilemiş, nasıl kontrol edilmiş, onları konuşalım istiyorum. Böylece daha önce teorik olarak tartıştığımız şeyleri pratikte de konuşalım diye bu makaleyi sizinle paylaşmak istedik.

Editörler bir çalışmanın yapılma gerekçesine de karışıyor mu, karışmalı mı diye de konuşmuştuk. Belki gerekçesine karışmaktan öte ilk başta böyle bir çalışmaya ihtiyaç var mı? Ya da literatüre ne getiriyor? Bunlar önemli. Çünkü makaleyi değerlendirirken literatüre katkısını da değerlendirmek gerek. Onun için yazarlar birkaç konuya değinmişler girişte. Demişler ki; hayvan modellerinde gösterilmiş, biz romatoid artritte birtakım çevresel faktörlerin rolü olduğunu biliyoruz; kahve içmek gibi, sigara içmek gibi belki çay içmek gibi. Bu anlamda alkol kullanımının da belki bir etkisi olabilir. Hayvan modellerinden yola çıkarak insanlarda da yapılmış birkaç çalışmaya da değinilmiş. Bunlardan bir tanesi ilişki bulmuş, diğer bir tanesi ise bulamamış. Ama o bulamadığı çalışmayı kendi çalışmaları doğrultusunda irdelerken, sadece kadınlarda olduğu ve örnek büyüklüğünün yeterince büyük olmadığı ya da primer amacının romatoid artrit gelişimini incelemek olmadığı için bulunamamış olabileceğini ve dolayısıyla böyle bir şeye ihtiyaç olduğunu düşünerek bu çalışmaya başladıklarını belirtiyorlar. Amaç romatoid artrit hastalarında hastalık ilerlemesini gözlemek; ilerleme belirtisi olarak da radyolojik görüntüleri değerlendirmişler. Ordinal bir skalaya dayalı, geçerliliği yapılmış, diğer yine benzer hasta popülasyonlarında tutarlılığı yapılmış bir yöntem kullanıyorlar. Kendileri de kendi çalışma gruplarında da tek bir gözlemci kullanarak ve kendi gözlemcilerinin tutarlılığına da bakarak bu yöntemi kullanmışlar. Şimdi yöntemde bunun bir prospektif çalışma olduğu söyleniyor. Buna katılıyor musunuz diye merak ediyorum, neden

ya da neden değil? Çünkü ben prospektif olduğunu kendi adıma düşünmedim. Siz ne düşünüyorsunuz diye merak ediyorum. Koray Bey'in bir katkısı olacak herhalde.

**K. Taşçılar:** Prospektif bir çalışma, longitudinal bir çalışma olduğu kesin ama hastalar sadece alkol kullanımı üzerinden değerlendirilmediği ve bu amaçla kohorta dahil edilmediği için ne kadar net olarak prospektif olduğunu söyleyebiliriz ben de çok net söyleyemiyorum. Sonuçta başka amaçla bir araya getirilmiş bir kohort.

**V. Hamuryudan:** Burada tanım, yani ifade biraz hassas seçilmiş gibi, RA'lı Hastaların Büyük Prospektif Kohortu (*Large Prospective Cohort of Patients with RA*) diyor. Çalışma demiyor da, zaten burada prospektif bir kohortumuz var bizim, bu prospektif kohort üzerinde bir çalışma yaptık diyor.

**B. Çakır:** Anladığım kadarıyla burada prospektif olan ve kohort olan şey İsviçre'deki klinik kalite kohortu adlı, zaten var olan romatoid artritli olan bir hastalar kohortu. Bu kohort verilerini zaten düzenli olarak topluyorlar ve zaten kendileri de belirtmiş. Kişilerin sosyo-demografik faktörleri, yaşam stilleriyle ilgili faktörler ki alkol kullanımı bunun içerisinde, antiromatoid tedaviler, hastalık aktivitesi, radyolojik hasarın zaten incelendiği bir kohort var. Şimdi bu kohortun içerisinde Mart 1996'dan Şubat 2009'a kadar geçen 13 yıllık bir izlem süresinden bahsediyorlar ama hastaların ortalama izlem süresine bakılırsa 3.3 yıl gibi. Bu açık bir kohort olabilir, olasıdır ki hasta geliyor gidiyor. Birkaç aylıklar da var, 13 yıllıklar da var, o nedenle ortalaması 3.3'tür. Ama bunun kohort olduğu kesin. Ama nasıl bir kohort? Bir romatoid artrit kohortu. Bu kohortun içerisindeki sonuç değişkeni de ilerleme. Yani burada ki herkesin zaten romatoid artritli var, bir grubun hastalığı ilerleyecek bir grubunkü daha az ilerleyecek. Bu grup üzerindeki risk faktörlerinden alkolü seçmişler. Ama şimdi prospektif kohort deyince çalışmanın tipi olarak, benim beklentim o ki, kişiler daha sonuç çıkmadan, sonuç ortaya çıkmadan çalışmayı başlatsınlar; etken var yok ya da buradaki gibi alkol kullanılıyor kullanılmıyor. Ve sonucu takip etsinler.

Prospektif kohortun yararı nedir? Zaman içerisindeki değişiklikleri takip edebilirsiniz ve aslında istediğiniz ölçümleri de yapabilirsiniz. Karıştırıcı faktörleri de ölçebilirsiniz. Ama şimdi burada bizim alkol kullanımını bilmediğimiz hastalar vardı ya da sonucu değerlendiremediğimiz hastalar var, çünkü bazılarının filmleri yok diyorlar. Eğer bu prospektif bir kohort çalışması olsaydı, zaten çalışmanın başında alkol kullanımı hedefiniz olup sonuçta zaten filmler olduğu için siz filmleri aksatmadan giderdiniz. Bu bir prospektif seri, bir kohort, ama bunun içerisinde analiz retrospektif yapılmış. Yani çalışmanın kendi tasarımı aslında retrospektif. Dolayısıyla bir kohort olmasına rağmen prospektif kohortun getirdiği o tüm karıştırıcı faktörlerin kontrol edilmesi ya da bazı şeylerin kalitesinin kontrol edilebilmesi gibi faktörleri burada temin edemiyoruz. O açıdan aslında çalışma tasarımı retrospektif.

**A. Dinç:** Bu kohortun prospektif olduğunu kabul ettik ama aslında çalışma popülasyonuna bakarsak, İsviçre'deki romatologların 2/3'ü buraya hasta veriyor, bir de o var. Yani İsviçre'deki tüm romatoid artrit hastaları buraya kayıtlı değil.

**V. Hamuryudan:** Peki ne olacak?

**B. Çakır:** Genellebilirliği düşük.

**A. Dinç:** Ama şöyle söyleyeyim, biz prospektif kohort dediğimiz zaman o bölgedeki tüm RA hastalarının içine dahil edildiğini kabul ediyoruz yani baştan, ama burada öyle bir durum yok.

**V. Hamuryudan:** Ama %65'ten fazlası katılıyor. 2/3'ten fazla diyor, yani %66'dan fazla. Bunun temsil özelliği vardır matematiksel olarak.

**A. Dinç:** Ama neticede bu bir kayıt. Kohort olması için oradakilerin hepsini kapsaması lazım diye düşünüyorum.

**V. Hamuryudan:** Şimdi sayısal olarak bu kohortu etkileyeceğini düşünmüyorum da ama demin söylediğiniz gibi maruz olma ve olmama kohortu olup olmadığını gösteriyor. Buradaki örnek büyüklüğünü almak lazım aslında örnek büyüklüğü sonuçları açısından nasıldır, o ayrı bir şey.

**B. Çakır:** Aslında birkaç tane farklı şey gündeme geldi. Benim biraz daha ilerde tartışmayı düşündüğüm birkaç şey gündeme geldi. Dilerseniz ilk kısmı bağlayıp ondan sonra onlarla devam edelim.

Bu bir kohort, neden? Çünkü kohort dediğimiz şey belirli özellikleri olan, belirli özellikler açısından benzerliği olan bir insanlar grubu. Ama bu bir hasta kohortu. Sağlam kohortu da olabilirdi. Bu bir hasta kohortu. Romatoid artrit kohortu. Bu kohortu tanımlarken ne diyebiliriz? İsviçre'de *Swiss Clinical Quality Management* projesine dahil edilen, Ayhan Hoca'nın söylediği gibi, buradaki romatologların 2/3'ünden daha fazlasının hastalarının geldiği bir veritabanına dahil edilmiş olan bir kohort ve Mart 1996'dan Şubat 2009'a kadar giren insanlardan oluşuyor. Kadın ve erkek olduğunu görüyoruz, değişik yaş bantları olduğunu görüyoruz; bu bir kohort. Kohortun genellebilirliği, kesitsel ya da prevalans çalışmalarındaki gibi tüm topluma olmak zorunda değil. Ama haklısınız kohortun kendisini ifade edebilmesi lazım. Eğer kohort dediğimizde, bunlar İsviçre'deki tüm romatoid artrit hastalarının kohortu dersek hata etmiş olabiliriz; çünkü bir seçime bağlı yanlılık göstermiş olabiliriz çünkü birincisi hastaların kapsayıcılığı düşük, hastaların 2/3'ü geliyor. İkincisi, kendileri de söylüyor, bu romatoid artrit hastalarıyla, İsviçre'deki romatoid artrit hastalarını tümüyle kontrol ettikleri zaman, bu hasta grubu, daha ağır hastalık aktivitesi olan, daha çok biyolojik tedavi almış bir hasta grubu diye tanımlanıyor. Ama eğer biz daha küçük tutarsak kohortumuzu, kohortu temsil edebiliyor. Ama kohortun genellebilirliği zaten prevalans çalışmaları gibi değildir yani çoğu zaman mutlaka genellebilir diyemiyoruz. Bir başka şey de Vedat Hoca'nın söylediği gibi, biz genellikle bir grubu temsil etmek için, bir mutlak sayı yok ama %85'in üstünü severiz; daha azaldıkça, kişiler kayboldukça o grubu tanımlaması güçtür. Ama bu kaybın kim olduğuyla da bağlı. Eğer %15'in hepsi çok özellikli bir grupsa, o %15 tamamen bozabileceği gibi bazen %40 eksikiniz olur ama ayrımsal olmayan (*non-differential*) bir kayıptır. Çok önemli olmayabilir. Onun için burada da birtakım şeyler yapılmış. Yine tartış-

şirken görürüz. Kaybolanlar kim, örnekte olanlar kim diye bakarak acaba grubu temsil ediyor mu diye soruyoruz. Örnek büyüklüğü konusunda da haklısınız. Örnek büyüklüğü çalışmanın genellenebilirliğiyle ilgili değil, genellenebilirliğiyle de ilgili yanlış söylemeyeğim ama asıl buradaki çalışmanın amacı iç tutarlılık. Biz alkol kullanımıyla radyolojik ilerleme arasındaki ilişkiye bakacağız genellemeden önce. Önce iç tutarlılıktan bahsedeceğiz, sonra dış tutarlılıktan. Bu iç tutarlılığı sağlamak için de örnek büyüklüğü gerekli. Neye göre gerekli, bu grupta kaç tane alkol kullanan vardır, kullanan ve kullanmayanlarda ne kadar hastalık çıkma beklentimiz var? Buna göre bir örnek hesabı yapmaları lazım. Ona göre bir örnek hesabı yaptıklarını söylüyorlar ve o örnek hesabının yeterli olduğunu söylüyorlar. Şimdi onları tek tek tekrar konuşalım.

O zaman bu, prospektif toplanan bir kohort, aslında bir kayıt sistemi bu, bir *registry*. Bir sonraki oturumda Vedat Hocamız konuşacak. Ama çalışmanın tasarımı, kendi tasarımı retrospektif. Bunu niye yapmış olabilirler? Prospektif çalışmaların veri kalitesi daha iyi bilinir. Neden? Çünkü kontrollü bir çevre vardır. Bu bilinçli yapılmış bir şey de olabilir ya da belki bilinçli yapmadılar. Ama bazen şeyi karıştırıyoruz, veri ileriye toplandığı her zaman prospektif diyoruz. Burada çalışmacı hangi aşamada devreye girmiş? Anladığım kadarıyla ellerindeki radyografileri toplamışlar, çalışma grubundan tek bir araştırmacı onları okumuş. Ama bunu yaparken kayıtları tabii retrospektif olarak değerlendirmiş. Kohortu tanımladık.

Ne ölçmüşler, sonuç ne? El ve ayaktaki 38 eklem en az iki tane ardışık gelen radyolojik görüntüsünün olmasını istemişler. Ortalama 4 yıl izlem süresi vardı. Şimdi çalışma grubunu biraz konuştuk. Çok haklı kaygılarını belirtiyor arkadaşlarımız. Bir kere bunun kapsayıcılığı düşük. Birincisi, tüm romatologlara gidenleri kapsamıyor, 2/3'ünü kapsıyor. Onun dışında bu, ağırlıklı olarak tamamına yakını beyaz ırk olan bir İsviçre popülasyonunu yansıtıyor, dolayısıyla bunun genellenebilirliğinde onu da gündeme getirmek zorundayız. Bu arada tabii bu veri göndermeyen 1/3'lük romatolog hekim grubu kimdir, ne tür hastalar görür, onlara

hangi hastalar gider ya da bazı romatoloji hastaları acaba hiç mi gelmiyor? Bunları bilmediğimiz sürece bunun genellenebilirliği konusunda bir şey söylememiz zor.

Çalışma grubunu birlikte tanıyalım. Ben makalenin çok güçlü olmadığını ama iyi yazıldığını düşündüm kendi adıma. Çeşitli yerlerde kendilerini iyi ifade ettiklerini düşünüyorum. Makaledeki tanıtım tablosu bizim için önemli. Burada bazı şeyler dikkat çekiyor. Bunlar yaş, cinsiyet, romatoid faktör pozitifitesi, eğitim durumu, sigara içme durumu, DAS ve HAQ skorları. Ayrıca hastalık süresi, erozyon skoru, erozyonun başlangıç zamanı içerisindeki ortalama ilerleme hızı ve ilaç kullanımlarıyla ilgili değerler var. Bunlar arasında da, alkol kullanan ve kullanmayanlar arasında ciddi farklılıklar var. Eğer bu çalışmanın sonuçlarını okumamış olsaydık ya da sonuçlarına gelmeden bu tabloyu görseydik, ilk söyleyeceğimiz şey burada mutlaka çok değişkenli bir analiz yapılması gerekliliği olurdu. Çünkü bu gruplar karıştırıcı faktörler açısından çok büyük farklılıklar gösteriyorlar. Dolayısıyla bu başlangıç değerleri kontrol edilmezse, hatalı sonuç çıkması aslında çok olası bir grup bu. Benzer değil de risk faktörleri açısından sunmuşlar. Şimdi size sormak istiyorum. Sonucun ölçümünü uygun gördünüz mü? Yani radyolojik olarak bir yıllık bir süre içerisinde, 38 eklem en az iki tane radyolojik ölçümü yeterli midir? Bunun, burada belirtilen skorlama sistemiyle yapılması uygun mudur? Bu tabii klinisyenin söyleyebileceği bir şey, o konuda pek bir şey söylemek istemiyorum. Sadece burada güzel olan, metodolojik olarak bunun daha önce valide edilmiş, tutarlılığı bakılmış bir skorlama sistemi olması ve kendilerinin de zaten tek bir gözlemci olduğu için gözlemciler arası fark olmaması, sadece gözlemci içi fark olabilir. Gözlemci içi farkı da hem aynı grafiyi eş zamanlı iki kez gördüğünde, hem de grafiyer arasındaki farklılığı değerlendirirken tekrarlayan ölçümlerinde %70'in üzerinde bir tutarlılık görmüşler ki fena değil. Ama burada sonuç değişkenin yanlış ölçülmesi sıkıntı yaratacaktır, bilgi toplamaya bağlı yanlılık (*information bias*) yapacaktır bu çalışmada. Onun için bu konuda bir şey paylaşmak isterseniz o da hoş olur diye düşünüy-

yorum. Böyle bir yöntemle yapmış olmak uygun mudur, değil midir? Çünkü o da sonucu etkileyecektir bir şekilde. Farklı bir görüş yok, herhalde onunla ilgili bir sıkıntı yok.

**V. Hamuryudan:** Şimdi ilk önce bu Ratingen skorlaması uygun. Tamam, valide edilmiş. Minimum bir yıllık skor ilerlemesini 0.5 civarında almışlar. Ama burada esas olarak erozyon skorunu veriyor ve bir de ortalama erozyon ilerlemesini veriyor. Oysa her hastada erozyon meydana gelmiyor, yani ben olmadığını sanıyorum. Bu hastaların yüzde kaçında erozyon vardı, yüzde kaçında ilerleme vardı, yüzde kaçında sıfırda kaldı? Çünkü bu erozyon ilerlemesine baktığınız zaman ortalama iki grup arasında bir fark yok ve aralıklarına baktığınız zaman 0.3 ile 2.4 arası. Yani neredeyse negatife de giden, hiç ilerlemeyen grup da var, hastalar da var diye çıkartıyorum.

**B. Çakır:** Tabii en düşük ve en yüksek değerler yok. Üstelik bu değerlerin çoğunu normal dağılımda göstermediklerini kendileri de söylüyor, medyan alınmış, normal dağılım olmayan ölçümler yapılmış. Tablodaki erozyon skorları ve giriş anındaki ortalama erozyon ilerlemesi var. Biri 3.4 ve bir tanesi 2.7 olduğu için olabilir ki bunların başlangıçta hepsinin erozyonu varmış. Ama tabii alt sınırı bilmiyoruz. Bu %95 güven aralığı içerisindekiler, ama %5 alt sınır nereye kadar gidiyor bilmiyorum.

**V. Hamuryudan:** Ama mesela erozyonu hiç ilerlemeyen bir sürü hasta var bugün çalışmalarında, diğer ilaç çalışmalarında diyor ki “şu ilacı kullandığın zaman hastaların %60’ında erozyon gelişmesi görülmedi, durdu”. Burada da eğer böyle bir etki varsa bu etkiyi ben % olarak öğrenmek isterim; eğer bir tarafta %30 ise erozyonu ilerlemeyen, duran.

**B. Çakır:** Öyle bir şey yok. Hep ortalamalar üzerinden gitmiş ve güven aralıklarını vermiş ama güven aralığı tabii bize %95’ini söyler. Bir de, alt-üst değerleri yok.

Peki, şimdi çalışmanın bulgularına geçelim. Bir yıl içerisinde radyolojik değerlendirilmede erozyon görülme yüzdeleri verilmiş. Hastalarda yüzde kaç erozyon görüldüğü verilmiş. Bunu önce diğer faktörler için kontrol etmeden vermişler. Daha sonra diğer faktörler, full mo-

del dedikleri, tüm bu olası karıştırıcı faktörler kontrol edildikten sonraki erozyon ilerlemesini vermiş. Ve bunu alkol kullananlarda %0.99 diye sunmuş, alkol kullanmayanlarda %1.33 diye vermiş. Ben bunun kohort olduğunu düşünerek, bunların risk olduğunu düşündüm. Ama daha öncelerde de konuşmuştuk, kohortta etki değerlendirilmesinde rölatif risk olması lazım, yani gerçekten alkolle sonuç değişkeni olan progresyon arasında bir ilişki varsa biz onu grubun biri ya da öbür grup diye söylemekten ziyade rölatif riski söyleyip, onun güven aralığını vermemiz lazım. Burada ben öyle bir şey görmedim. Çalışmanın hiçbir tarafında rölatif risk değeri yok.

**K. Taşçılar:** Herhalde bu çalışmada sonucu rölatif riskle ifade edebilmemiz için bir tane radyolojik ilerleme için ‘cut-off’ koyup o ‘cut-off’u geçenler ve geçmeyenler için, geçmenin rölatif riskini konuşmamız gerekiyor. Yani bir doğrusal değişkenin belli bir miktar artmasını dikotom değişken olarak alıp, o açıdan rölatif risk değerlendirmesi yapmamız gerekmez mi?

**B. Çakır:** Ben şöyle düşündüm, belki diğer hocalar da katkı sağlamak isteyebilirler, burada öyle bir şey yapmamış; bir ‘cut poin’ kullanmamış. Ama kişi bazında tekrarlayan ölçümler de yapılmış, çünkü kişilerin temel değeri birbirinden farklı olabileceğinden grup için o temel değer üzerindeki ilerlemelere bakarak ortalama bir yüzde veriyor, bir gruptaki ilerleme yüzdesini veriyor. Ölüm riski gibi düşündüm ben. Öbür gruptaki ilerleme yüzdesini veriyor. Bu iki yüzde eğer riskse, alkol kullananlarda yani maruz kalanlardaki risk, öbürü de alkol kullanmayanlarda yani maruz kalmayanlardaki risk gibi rölatif risk hesaplanabilir. Bu değerler çok yakın diye yapmamış olabilirler ama bu değerlere bakarak bizim bir şey söylememiz çok kolay değil. Bir mutlak değer güven aralıkları verilmiş. Ama bir etkinin gücüne ait, dün Alfred Mahr da gösterdi, Hill kriterlerine göre bir etkinin gücü olması lazım ve o etkinin gücünün istatistiksel anlamlılığı olması lazım. Öyle bir şeyi burada görmek zor.

**K. Taşçılar:** Tekrar demek istediğimi anlatmaya çalışayım. Şimdi burada devamlı bir değişkenimiz var ve iki grup arasında bu devamlı



değişkenlerin güven aralıkları birbirinin dışındadır kalıyorsa burada bir problem yok. Bunun için bir tehlike oranı ya da rölatif risk verebilmemiz için iki grup arasında bir dikotom bulunma oranına bakmamız gerekmiyor mu? Burada dikotomize edebilmek için bir sınır seçip, bu sınırın A grubunda altında kalanlar ve kalmayanlar, B grubunda altında kalanlar ve kalmayanlar dememiz gerekmiyor mu?

**G. Hatemi:** Yani her bir insanı ilerleme olmuş veya olmamış diye adlandırmamız lazım, onu demek istiyor.

**K. Taşçılar:** Evet onu kastetmiştim.

**A. Mahr:** Ben de gerçekten içki içmeyenlerde %X ilerleme, içenlerde %Y ilerleme veya ilerlememe olarak tüm hastalardaki verileri sınıflandıracığı varsayılan bir tür dikotom görmek isterdim. Bu, size, anlaması bir parça zor bir değer verir. Ben aslında bir romatolog değilim fakat bu ilerleme oranını, klinik olarak konuşursak, anlaması zordur. Fakat ayrıca anlıyorum ki, eğer yazarlar referans grubu olarak birini kullansalardı ve ayrıca bu yapmadıkları referans grubuna kıyasla bir değer verselerdi iyi olacaktı. İçki içmeyenler referans grubu olduklarında, her bir alt-grup için değerler sunarlar ve bunların farklı olup olmadıklarının ayırımını okuyucuya bırakırlar. Ben sonuçlara baktığımda, güven aralıklarının ayrı olmadığı konusunda size katılıyorum. Demek istediğim örtüşüyorlar; demek ki içki içmeyenlerdeki ve içenlerdeki ilerleme oranı için güven aralıkları çakışmıyorlar, yani istatistiksel olarak anlamlı değiller, farklılar. Verilere baktıkça, aslında gösterdikleri en iyinin gücüne daha az ikna oluyorum. Sanıyorum ki olasılıkla ilginç bir makale ancak veriler şu an temsil edici değil. Demek istediğim, olasılıkla şans eseri olan bir şeyler var orada ve bu gerçekten tamamen ikna edici değil.

**B. Çakır:** Aslında ben de böyle düşünüyorum. Çünkü bazı kıyaslama türlerini umabilirim fakat burada hiç kıyaslama yok. O halde, güven aralıklarının örtüştüğü konusunda haklısınız, yani hiçbir istatistiksel anlam yok gibi görünüyor fakat makalede anlamlı olduğunu söyleyen hiçbir şey yok. Sadece yüksek veya düşük diyor. Aynıısı etki değişimi için de geçerli.

Bu, neden bir etki ölçümüne sahip olmadıklarının bir sebebi olabilir fakat farz edelim ki hipotez, alkol tüketimi ve ilerleme arasında bir ilişki olup olmadığını test etmek için ve kontrol edilecek ilk ölçüm, etki boyutu; fakat bunu makalede göremiyoruz.

**A. Mahr:** Tartışmayı tamamen okumadım, ancak eğer bunun istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğunu söylemiyorlarsa bu çok dürüstçe. Fakat bu aynı zamanda, istatistiksel olarak anlamlı farkın eksikliği anlamına da gelir, bu fark suni olabilir, sadece şans eseri olabilir. Demek istediğim, önemli bir husus.

**B. Çakır:** Evet, azalmış ilerlemeyi ifade etme eğilimi olduğunu söylüyor makale, ancak istatistiksel anlam hakkında hiçbir şey söylemiyorlar. Eğilim, belki tartışmamız gereken bir başka husus.

Onun için burada bir şey değerlendirmek çok zor ama ben de katılıyorum yani bir şekilde en azından bir referans üzerindeki yüzde artışı olabilirdi. Öyle bir şey de yok. Doz cevap eğrisinden dün bahsetmiştik biyolojik bir gradyan var mı diye. Alkol kullanan grupları karşılaştırmışlar. Alkol kullanma durumu da tabii biraz sıkıntılı. Birazdan yanlılık diye de konuşmak istiyorum onu. Yani her gün bir tane içiyorsanız günlük içen, daha az sıklıkta içiyorsanız ara sıra içen, günde iki ve daha fazla içiyorsanız çok içen oluyorsunuz. Tabii bu ölçüm kolay bir değerlendirme değil ama böyle bir şey yaptıklarında, doz cevap eğrisi için şöyle bakmamız doğru olurdu herhalde: Hiç içmeyenlere göre ara sıra içenler, onlara göre günlük içenler, ondan sonra da çok içenler diye. Burada da o yönde bir artış var. Yalnız çok içenlerdeki ilerleme, içmeyenlerin hepsinden daha yüksek. Bu da aslında dozdan ziyade diğer hastalıklarda da gördüğümüz gibi, sigaranın, alkolün çok fazlasındaki progresyonla da ilgili olabilir. Ama tam doz cevap eğrisi demek de çok kolay değil. Çünkü bir yere kadar artıyor ama ondan sonra tam ters bir yönde gidiyor. Buradan yola çıkarak, doz cevap eğrisi varsayımı Hill kriterlerinin ne kadarını karşılıyor, onu da söylemek çok zor. Şimdi makaledeki grafiğe baktığımızda alkol kullananlarda durumun daha iyi olduğu görülüyor. Ama kadınlarda alkol



kullananlar ve kullanmayanlar hemen hemen örtüşmüş görünüyor. Ben her zaman istatistiksel anlamlılığa bakılmasına taraftar olan bir insan değilim. Klinik anlamlılık önemlidir. Ama yine de, istatistik yol gösterici bir şeydir diye düşünüyorum. Böyle çalışmalarda en azından güven aralıklarını da vermek belki doğru olurdu. Gerçi yıllara göre alkol kullanmayanlar ve kullananların verildiği grafikte belli noktalarda, noktasal karşılaştırmalar yaptığımızda zaten fark bulamadık ama trend için yıllara göre takipte gruplar arasında bir fark oldu diyorlar.

Burada etkileşimden bahsetmişler. Alkol kullananlarda %0.86'lık bir artış varken, kullanmayanlarda bundan daha fazla. Bu oran %63 gibi bir rakam; alkol kullanma durumu sanki %37 koruyucu gibi görünüyor. Kadınlar da ise bu fark yok diye söylemişler.

Şimdi daha önce ele aldığımız yanlılıkların üzerinden giderek onlardan hangilerinin burada olduğuna bakalım istiyorum. Seçime bağlı yanlılıklardan kapsayıcılık konusunda bir yanlılık var, yani toplumdaki herkesi kapsamıyor. Bunu konuştuk. İkincisi bu diyagnostik erişim, kimler acaba film çektiirdi ya da çektiiremedi ya da niye çektiiremedi onları da bilmiyoruz. O da bir yanlılık olmuş olabilir. Kişiler alkol kullanmanın yanında olasıdır ki eş zamanlı sigara kullanıyor da olabilirler. Bu kişilerin bu özellikleri hekimi daha çok kontrol yapmaya ya da daha çok radyografi almaya yönlendirdiyse, bir seçici gözetim yanlılığı (*selective surveillance bias*) olabilir. O konuda bir bilgimiz yok. Önemli bir şey de tabii, takip dönemi içerisinde bu hastaların takibinde neler olduğunu bilmiyoruz. Bunlardan bir tanesini çalışmanın sınırlamalarında kendileri sunmuşlar, eksik grafler nasıl değerlendirildi ve ne yapıldı diye. Şimdi bu hasta grubunun önemli bir kısmı, 4834 hastanın 1774'ü en az iki tane üst üste filmi olmadığı için atılmış. Yani 1/3'ünün grafleri yok. Dolayısıyla bu graflerin olmaması grubun sonuç değişkeninin olmaması anlamına geliyor. Bu nasıl etkileyebilir çalışmayı diye kendileri de tartışmışlar. Eğer bu çekilmemiş filmler kişilerin hem alkol tüketimiyle hem de ilerlemesiyle eş zamanlı ilişkili olsaydı, yani bir karıştırıcı faktör gibi de rol oynayabilir, o zaman sorun olabilir, demişler Ama şöyle bak-

tık diyorlar: Yakın dönemde çalışmaya alınanların daha az filmi var. Olasıdır ki süre yeterli olmadığı için hekim grafi almadı diyor ama şöyle düşünecek olursanız, bunların 1/3'ü yakın dönemli miydi? Yıllara göre takibe girenlerin sayısı olsaydı en azından öyle bir şey yapabiliriz, o da yok. Onun dışında, herhangi bir çalışmada hastalık şiddetiyle film arasında bir ilişki olduğu yönünde bir bilgimiz yok diyorlar. Bir de şöyle bir şey yapmışlar, yapılması hoş tabii; grafisi olanlarla olmayanların temel özelliklerine, başlangıç özelliklerine bakmışlar, bir fark görmemişler. Onun için ayırt edici değildir diye düşünmüşler. Buyurun.

**Bir Katılımcı:** Hocam, “bu başlangıç özellikleriyle ilgili fark görmedik” demeleriyle ilgili benim bir gözlemim var. Alkol kullanmayanlarda başlangıç skoru 3.4 ve alkol kullananlarda 2.7. Başlangıç skorunun prognostik faktör olarak önemli olduğundan da bahsediliyor yazıda. Ama bunu bir karıştırıcı (*confounder*) faktör olarak değerlendirip değerlendirmedikleriyle ilgili çok bahsetmemişler diye düşünüyorum.

**B. Çakır:** Başlangıç skorları en son modelde var. En son modellerde başlangıç skorları için kontrol sağlanmış. Bir de longitudinal analiz yaptıkları için tekrarlayan ölçümler yapmışlar. Onun için herkesin kendi başlangıç skoru var. Dolayısıyla onu herhalde o şekilde kontrol ettiler diye düşündüm ben. Ama haklısınız, başlangıç skorları...

**Bir Katılımcı:** Gördüğüm kadarıyla onu engellemek için yüzde kullanmışlar. “Bunlar daha hızlı gidecek” diye düşünmüşler herhalde. Ama yine de, örnek hacimleri bayağı bir yüksek olduğundan, örneğin o ikisini ortalamayı yan yana getirecek şekilde en baştan ayarlayıp öyle bir analiz yapsalar sanki daha güvenilir olurmuş gibi geliyor bana. Bilmiyorum siz ne düşünüyorsunuz.

**B. Çakır:** Ben son kısmı anlamadım.

**Bir Katılımcı:** Yani diğer grubu da 2.7'ye getirecek kadar randomize bir şekilde örnek alsalar, daha sonra baksalar, yani başlangıç skorlar aynı olup da yapabilirlerdi bunu.

**B. Çakır:** Şimdi şöyle, eğer siz çok değişkenli analiz yapıyorsanız ve bu değişkeni mo-

dele koyuyorsanız, model onu o şekilde yapıyor zaten. Yani modellediğiniz zaman, bu iki kişinin değerini verdiğiniz zaman, yüzde artışını verdiğiniz zaman, diğerleri için kontrol ettik diyor ya, o zaman başlangıçta ikisinin de 2.7 olduğundaki artış sanki başlangıçlarında 3 olduğu gibi, model, çok değişkenli analiz onu kontrol ediyor. Onun için ayrı örnek seçmeye gerek yok. Ama seçmemelerinin bir sebebi de, tabii bu çalışma bir çalışma olarak planlanmış değil. Önce radyografilere bakılmış, ondan sonra değerlendirme yapılmış. Ama model onu kontrol ediyor. Başlangıç erozyon skorları çok değişkenli modellerinde var. Onu karıştırıcı faktör olarak kullanmışlar.

Bir başka olası yanlılık olarak bu çalışmaya katılan kişiler kütüğe alkol kullananlar ve kullanmayanlara göre alınmış olsaydı, o önemli bir sıkıntı çıkarırdı. Ama burada o yok. Takip süresinde kişilerin alkol kullanımının değişebiliyor olması da ayrı bir sorun. Makalede, kişi içmiyorken içmeye başladıysa ‘içiyor’ kabul edildiğini ya da az içiyorken çoğa geçtiyse de ‘çok içiyor’ kabul edildiğini söylüyorlar. Sonuç olarak, orada da bir yanlılık olmuş olabilir, onu da o şekilde kontrol ettik diyorlar.

Şimdi buradaki daha önemli bir özellik, herhalde, hepatotoksik bir ilaç veren hekimin, hastanın alkol kullanma davranışına olasılıkla müdahale etmiştir olmasıdır. Eğer öyleyse, bunu kontrol etme şansımız olmadığı için, belirli hepatotoksik özelliği olan ilaçlarda alkol kullanımını azsa, o ilacı alanların da almayanlara göre progresyonu farklı olacağı için, burada çok ciddi bir taraf tutma söz konusu olabilirdi. Onun için şöyle yapmışlar: Alkol kullanan ve kullanmayan olmak üzere her iki grupta da DMARD kullanımına bakmışlar. Farklı çıkmamış. Ama laboratuvar bulgularına ulaşamadığı için, transaminaz değerlerine bakılmamış. Belki hekim, DMARD kullanan/kullanmayan değil de, transaminazlarına göre böyle bir karar vermiş olabilir. Onu burada bulmak mümkün değil.

Şimdi bilgi toplamaya bağlı yanlılıklardan hangileri var olabilir diye bakmakta yarar var. En önemli şey de herhalde, sonucu nasıl ölçtükleri. Burada tek kişi var, belirli bir sistemle ölçüyor ve kendi içerisindeki tutarlılığı da ol-

dukça yüksek. Başka ne olabilir? Burada şimdi farklı romatologlardan gelen bir hasta grubu var. Olasıdır ki her romatolog, alkol hikayesini aynı almayacaktır. Eğer öyleyse, bu bir taraf tutmaya sebep olabilir. Her romatolog, belki eşit süre içerisinde farklı gerekçelerle film çek-tirmiş olabilir. Bu da çalışmada bir bilgi toplama-ya bağlı yanlılık yapılabilir. Daha önemlisi, bir hasta grubundaki bir hastanın hekime, çok da istenmeyen bir davranışını iletmesi farklılık göstermiş olabilir. Yani alkol kullanımını hekimle olan ilişkisi doğrultusunda az ya da çok belirtmiş olabilir. Zaten alkol kullanımı, kişi beyanına dayandığı için burada ciddi bir öz-bildirim yanlılığı (*self-reporting bias*) var. Ama buradaki taraf tutmada önemli olan, ilgili davranışın sonucu da etkiliyor olması. Dolayısıyla diyorlar ki, “eğer bir az söyleme söz konusuysa bile, bu hastalık şiddetinden bağımsızsa eğer, çalışmada ayırt edici (*differential*) bir sınıflandırma yanlılığına neden olmayacaktır”.

Verilerin analiziyle ilgili, dağılımlarla ilgili bir sorun olabilir mi diye de düşündüm. “Değişkenlerin bir kısmı normal dağılıma uymuyor” demişler ama bunları nasıl analiz ettiklerini bilemiyoruz. Eksik verileri olduğunda, ne yaptıklarını kendileri de söylemiyorlar. Alkol kullanımında, alkolü ayırmada yaptıkları bir yanlılık olabilir diye düşünüyorum.

Tek yönlü kaynak yanlılığı (*one-sided reference bias*) olabilir diye dün konuştuk, acaba gerçekten alkol kullanımıyla ilgili çalışmalar var da onların sonuçları burada yok mu? Site edilmemiş mi? Bilemediğimden ona bir soru işareti koydum. Tam olarak retorik yanlılık var demek istemiyorum ama yok da diyemiyorum. Tartışma sanki biraz bulguları aşmış gibi görünüyor. Yani burada o kadar ciddi bir etki değişimi ya da o kadar söylenebilecek gerçek bir ilişki var gibi görünmüyor.

Çalışmanın dış geçerliliği, genellenebilirliği biraz az. Buradaki hedef grup, toplumdaki tüm romatoid artritlilere göre, kendilerinin ifadesine göre daha ciddi bir hastalık grubu, hastalığı daha aktif olan bir grup. Biyolojik tedavi alma oranları popülasyondan yüksek. Beyaz ırk ve sadece İsviçre vatandaşları diye söyledik. Uygun olanlar içerisinde ciddi bir kısım kayıp. Şu

kısmı ben anlayamadım, siz de ne düşündünüz bilemiyorum, diyor ki: “Radyografilerini kaybeden bir kesim var, üçte bir gibi grafisi olmayan bir grup var. Bunlar daha yakın döneme ait.” Ne kadar yakın döneme ait? Grafileri olanlara ve olmayanlara bakmışlar. Olmayanlar, olanlara göre 3.3 yıl daha yakın dönemde bu kohorta girmişler. “Buna göre bunun random dağıldığını düşündüm” diyorlar. Bu karara nasıl vardılar bilemiyorum ve onun için o konuda bir soru işaretim var.

Şimdi biraz etki değişimi konusunda konuşalım istiyorum. Etki değişimi çok önemli bir şey, bizim aslında Türkiye’de kendi çalışmalarımızda biraz göz ardı ettiğimiz bir şey. Bunda, kullandığımız istatistik paket programlarının da bu etki değişimini yönetmek ve kontrol etmek konusunda çok da yardımcı olamaması da rol oynuyor. Biz sık olarak SPSS kullanıyoruz ve SPSS’de de etki değişimi olduğunda güven aralıklarını tespit etmekte zorlanıyoruz. Onun için, genellikle kolaya kaçıp yok gibi değerlendiriyoruz; oysa çok önemli bir şey. Karıştırıcı faktörü konuşurken “karıştırıcı faktör olduğunda, mutlaka kontrol etmeliyiz.” demiştik. Yani onu bir şekilde yok etmeliyiz. Ama etki değişimi, gerçekte var olan bir durumu ifade ediyor. Kontrol edilmesi gereken değil de, ifade edilmesi, dile getirilmesi gereken bir durumu gündeme getiriyor bu örnekte olduğu gibi. Yani kadınlarda farklı, erkeklerde farklı. O zaman biz buna ortalama bir ölçüt verirsek, kadınlarda da erkeklerde de ortalama bir sayı verirsek, bir tarafın lehine öbür tarafın aleyhine sonuç vermiş oluruz ki bu istenmeyen bir durum. Nasıl anlıyoruz? Nasıl kontrol ediyoruz? Varsayalım ki bu örnekte, cinsiyet için etki değişimi olmuş. Bu, şu demek: Cinsiyetin alt gruplarında etki farklılık gösteriyor demektir. Bizim etkimiz, burada çalıştığımız şey alkolle hastalık ilerlemesi arasındaki ilişki. Bu bizim etki dediğimiz şey. Etki nasıl değişiyor? Cinsiyetin alt gruplarında farklılık gösteriyor. Bir grupta %0.86 artış varken, öbür grupta %1.35’lik bir artış var ve bu gruplar farklı. Eğer bir etki değişimi söz konusuysa, bu etkinin gündeme geldiği yerde, örneğin erkek cinsiyet alkol kullanımıyla birleştiği zaman, alkol kullanımının etkisini artırıcı bir etki yapıyorsa, buna pozitif bir

etkileşim ya da sinerjistik bir etki diyoruz. Eğer kadınlardaki gibi birlikte olduklarında etki azalıyorsa, o zaman negatif bir etki değişiminden ya da antagonist bir etkiden bahsediyoruz. Bunun için genelde yapılan şey, kadınlarda nasıl erkeklerde, nasıl diye bakmak için o etki değişiminin alt grubunda tabakalama yapmak. Ve etki için, etkinin büyüklüğüne bakıyoruz bu odds oranı olabilir, rölatif risk olabilir. Alt kümelerde eğer bu iki değer birbirinden farklı ise, o zaman etki değişimi olduğuna karar veriyoruz ve bunları ayrı ayrı rapor ediyoruz. Eğer iki grup benzerlik gösteriyorsa, “etki değişimi yoktur” diyoruz ama “etki değişimi yoktur” demek yeterli değil çünkü etki değişimi olmadığı durumda cinsiyet hala karıştırıcı faktör olabilir. Ondan sonra gidip, cinsiyet karıştırıcı faktör mü diye bakıyoruz. Karıştırıcı faktörü tekrar hatırlatmak istiyorum: Bir değişkenin, diyelim ki bu örnekte cinsiyetin, karıştırıcı faktör olması için, sonuçtan bağımsız olarak etkenle ilişkisi olması lazım. Yani cinsiyete göre alkol kullanımının farklılık gösteriyor olması lazım. Erkeklerin kadınlardan az ya da çok içiyor olması lazım. Herhalde burada öyle, o kolu destekliyoruz. İkincisi, bu sefer etkenden bağımsız olarak, hastalıkla ilişkili olması lazım, birlikte seyrediyor olması lazım. Ve bu birlikte seyretmenin etkenden bağımsız olarak hastalığa sebep oluyor olması lazım. Alkol kullanımı ve cinsiyete göre ilerleme farklı mı diye sormamız lazım. Çeşitli çalışmalar olduğunu yazar kendi de dile getirmiş. Kadınlarda hastalık daha ağır, daha aktif gidebiliyor demiş. Eğer bu iki kol doğruysa, üçüncü baktığımız şey de cinsiyetin, alkolle ilerleme arasındaki yolda, o patikada olmaması lazım. Burada söz konusu olamaz, çünkü alkol cinsiyetimizi değiştirip de o şekilde sonuca neden olmuyor. Eğer bu üç faktörün üçü de varsa, bu değişken karıştırıcı faktör olabilir diye konuşuyoruz.

Karıştırıcı faktör olduğunda ne yapmamız lazım? Bunu kontrol etmemiz lazım. O zaman ilk yaptığımız şey, aslında çalışacağımız değişken için, burada mesela cinsiyet, etki değişimi var mı diye bakacağız. Cinsiyet alkolle ilerleme arasındaki ilişkide etkiyi değiştiriyor mu? Eğer değiştirmişse, bu örnekte olduğu gibi, tabakaya özel, kadınlar ve erkekler için değerleri ayrı

ayrı rapor etmemiz lazım. Eğer olmasaydı ne yapacaktık? Tekrar gidip, bu sefer karıştırıcı faktör mü diye bakacaktık. Eğer karıştırıcı faktör olsaydı, düzeltilmiş değerleri koyacaktık. Eğer bu tabakalı analizde, Mantel-Haenszel *odds ratio*'yu belki verebilirdik ya da işte, cinsiyet için kontrol edilmiş bir model verirdik. Ama baktınız etkileşim yok, karıştırıcı faktör de yok, o zaman ikisini de hiç modele koymadan, cinsiyeti modele hiç koymadan kullanabiliriz. Ama biz Türkiye'de sık olarak etki değişimini tamamen unutmuyoruz, için doğrusu hiç bakmıyoruz. Karıştırıcı faktör mü diye bakıyoruz; karıştırıcı faktörse modele koyuyoruz, karıştırıcı faktör değilse modele koymuyoruz. Ama bu doğru değil. Çünkü bu, karıştırıcı faktör olabilir ama ayrı ayrı rapor edilmesi gerekiyorsa, erkeklerde 5 kat fazla ise, kadınlarda 0.5 ise risk, bunun ortalamasını 3.5 diye verdiğiniz zaman herkes 3.5'luk bir ortalama riske sahip gibi görünüyor. Oysa söylemek istediğimiz şu: Erkeklerde risk bu kadar fazla ama kadınlarda az. Onun için, etki değişimine her koşulda bakmakta yarar var. Burada etki değişimine bakmışlar ama dediğimiz gibi bu etki değişimi gerçekten var mı, gruplar arasında ne kadar farklı, onu söylemek zor.

Şimdi Hill kriterleri üzerinden beraber gidelim. Gerçekten burada bir ilişki olduğunu sonuçta söylüyorlar. Bunlardan hangilerinin karşılandığını düşünüyoruz? Burada bir etki boyutu var mı? Bu yeterince büyük mü? Ve istatistiksel olarak anlamlı mı? Bizim elimizdeki ne? Alkol kullandığımız zaman, kullanmayanlara göre bir grupta %0.99'luk bir ilerleme var; bunun güven aralığı 0.89 ile 1.09 arasında. Alkol kullanmayanlarda ise, yılda 1.13'lük bir hastalık ilerlemesi var; bu da 1.01 ile 1.26 arasında. Bunun için ayrıca bir rölatif değer yok ama bu değerlerimiz var. Zaten kendi de kadınlarda bir şey olmadığını kabul ettiğinden dilerseniz erkeklere bakalım. Erkeklerde eğer alkol kullanmıyorlarsa ortalama %0.89'luk bir ilerleme var, güven aralığı 0.70 ile 1.03 arasında. Kullanıyorlarsa ilerleme %1.35, güven aralığı 1.02 ile 1.67 arasında. Gruplar arasındaki fark 0.07. Bunu kabul edelim mi? Kendileri diyor ki, "Bu istatistiksel olarak anlamlılık göstermiyor ama klinik olarak

uzun sürede anlamlı olabilir. Bu nedenle, insanlara için demiyoruz ama içmeyin demek konusunda biraz tereddütlü davranmanız hoş olabilir" gibi böyle oldukça yuvarlak bir şey söylemişler. Çünkü daha keskin söyleme şansımız herhalde yok.

**K. Taşçılar:** Ben bir şey sormak istiyorum. Diyelim elimizde bir veri seti var ve böyle bir sonuç için değerlendirme yapıyoruz. Burada sonuçla ilgili etkileşim gösteren bir değişken olup olmadığı hakkında nasıl ipucu edinebiliriz?

**B. Çakır:** Güzel, şöyle yapabiliriz: Karıştırıcı faktör sadece sizin veri setinizde olan bir şey ve onun için kontrol ediyoruz; başkaları karşılaştırılsın diye. Ama etkileşim doğada, yaşamda olan bir şey; dolayısıyla eğer daha önce benzer bir çalışma yapılmışsa ve orada bir etkileşim varsa, sizin grubunuzda da olmasını beklersiniz ve buna zaten bakarsınız. İkincisi, diyelim böyle bir şey yok ya da siz ilk çalışansınız. O zaman nasıl bir ipucu uyanabilir? Şimdi ilk ne yapıyoruz? İlk çalışma grubunda tek dökümlere bakıyoruz. Tek değişkenli analiz dediğimiz şey. Sayı ve yüzde dağılımlarına bakıyoruz. Sonra ikili değişkenleri yapıyoruz, sonuçla etken arasındaki ilişkiye bakıyoruz. Üçüncü yaptığımız şey ne? Aslında tabakalı analiz yapıyoruz. O tabakada ne yapıyoruz? Bu örnekte, alkolle ilerleme arasındaki ilişkiye bakarken, şu bizim diğer değişkenler için, yaş için, cinsiyet için, pozitivite için hep tabakalar yapıyoruz. O tabakaları yaptığımızda, tabakaya özel şeyleri bulduğumuzda eğer fark bulursak, orada zaten etki değişimi olduğunu düşünüyoruz. Eğer orada fark bulmazsak, ondan sonra devam edip kafamızdaki karıştırıcı faktörler için kontrol sağlıyoruz. Yani birincisi, diğerlerinin çalışmasında etki değişimi ortaya çıkmışsa mutlaka biz de onun için kontrol etmeliyiz; ikincisi, kendi analizimizde, eğer ilksek, bulma şansımız var. Onun için ki, hemen her şeyi torbaya koyar şekilde lojistik modelleme doğru değil, mutlaka tabakalı analiz yapmamızda yarar var.

**K. Taşçılar:** Bu çalışmayla ilgili herhalde bir şey daha konuşmamız gerekiyor. Aslında genel olarak, sonuç ölçütü olarak ölçek ya da ölçek değişimi değerlendiren bütün çalışma-

larla ilgili konuşmamız gereken bir şey bu. Yani ister depresyon ölçeği olsun, ister yaşam kalitesi ölçeği olsun, ister radyolojik skor olsun. Her türlü skor ve ölçekte, mutlaka bilinmesi gereken iki tane kavram var. Bunlardan bir tanesi, tespit edilebilen minimum değişiklik, özellikle radyolojik ölçekler için bu geçerli; bir de, anlam ifade eden minimum değişiklik. Tespit edilebilen minimum değişiklik, bir gözlemcinin iki şey arasındaki farkı tespit edilebilmesini gösteriyor, öbürü de bu değişimin hasta için klinik olarak bir anlam ifade etmesini gösteriyor. Bu tür çalışmalarda belki o skorların mutlak değerlerini kullanmak yerine, tespit edilebilir ya da klinik olarak anlam ifade eden minimum değişikliği bir sınır olarak alıp, ona göre dikotom olarak analizleri yapmak belki bizim için daha doğru olabilir. Çünkü dün Yusuf Yazıcı'nın slaytında gösterdiği gibi, o'dan 400'e kadar değişen bir skala içerisinde 2 puanlık bir değişim, gözle görülebilir bir değişim bile değil. O yüzden bunun ne anlam ifade ettiğini hiçbir şekilde anlayamayabiliriz. O yüzden herhalde, minimum anlamlı değişim ve minimum tespit edilebilir değişim kavramları çok önemli.

**B. Çakır:** Çok doğru aslında. Kendileri skalaı tanımlarken minimum tespit edilebilir değişimi belirtmişler. Ama dediğiniz gibi klinik kısmı burada yok. Bir de burada yine bu skora sisteminin seçilme sebebinin öncelikle değişime hassas olması olduğunu belirtmişler. Bunun da kontrol edilmesi gerekir. Ve kapatma etkileri (*sealing effect*) de ilerlemiş olgulardaki tavan değerlerine karşı da daha az duyarlı. Ama klinik değer yok. "Yıllar içerisindeki artışta şu kadar yüzde erozyon değişiklik var ama HAQ skorları arasında bir fark bulamadık" demişler. Şu da düşünülebilir: Sonuçta, aslında bu radyolojik değişim kliniğe yansımıyor ya da hastaya yansımıyor, belki önemli de değil. O anlamda da söylediğiniz şey çok değerli. Onun da tartışmasını burada da görmek isterdik, çok doğru.

**K. Taşçılar:** Bir de bildirdikleri skor değişimleri, minimum tespit edilebilir değişiklik sınırında en fazla. Yani o sınırın da çoğunlukla altında kalıyor.

**B. Çakır:** Çoğunlukla altında kalmış, çok doğru.

Son birkaç nokta; çalışmanın yazarların belirttiği güçlü yanlarına ne kadar katılıyorsunuz? Büyük bir çalışma, doğru. Birçok şeyi analiz yapabilmeye yeterli sayıda olguları var. Prospektif popülasyon tabanlı bir çalışma olduğu söyleniyor. Popülasyon tabanlı olduğu doğru ama o popülasyonu ya da genel romatoid artrit popülasyonunu ne kadar temsil ediyor ya da onlar için ne kadar sayı elde edilebilir? Onu bilemiyoruz. Bu çalışmanın kohort olmasının yararı, çalışmada rölatif risk ya da atfedilebilir (*attributable*) risk hesaplaması ya da belki popülasyona atfedilebilir risk hesaplaması mümkündü, ama burada bunlarla ilgili hiçbir şey yok. O her ne kadar çalışmanın gücüysen de, onlar bizimle paylaşılmadığı zaman çalışmanın güçlü yanı kalmıyor. Radyolojik durumu, niceliksel olarak çalışabilmeleri bir güç diye kendileri belirtmiş. Ona katıldık biz de. Geçerli ve tekrarlanabilir bir yöntem kullanmaları uygun. Çalışmanın gücüyle ilgili bir analiz yaptıklarını söylemişler, bunu bir güç olarak belirtmişler. Burada bir longitudinal regresyon analizi yapıp temel özellikleri, ki grupların temelleri birbirinden çok farklı olduğundan mutlaka yapmaları gerekirdi ve diğer olası karıştırıcı faktörler ve olası etkileşimler için kontrol etmiş olmaları güzel. Diğer faktörler için de etkilere bakılmış, olmadığı görülmüş. Onlardan bir kısmı karıştırıcı faktör olarak sonrasında modele konulmuş. Onlar iyi yanları.

Sonuçta ne diyorlar kendileri? Bir istatistiksel anlamlılıktan söz etmiyorlar, bir eğilim var diyorlar. Erkeklerde daha belirgin olmak üzere, ara sıra ve günlük içicilerde alkolün koruyucu olması lehine bir özellik var diyorlar. Ama Alfred Mahr'ın söylediğini tekrar vurgulamak istiyorum. Eğer burada önemli bir şey yoksa ve sadece şans eseri ortaya çıkıyorsa, bu şu demek: Belki bir daha yaptığımızda çıkmayacak. O zaman bunun şu andaki alternatif davranışı ya da kişilerle ilgili verilen "alkol kullanımının ya da kullanmayın" önerisini değiştirecek bir etkide olmadığını düşündüm ben kendi adıma. İleri analizler ve ileri çalışmalar yapılması gerektiğine katılıyorum. Çalışmanın içilen alkolün tipi, ne sıklıkta içildiği, miktarı, içme özel-



likleri, ilaçlarla olan ilişkilerini ele alan bir şekilde ve diğer etnik gruplarda da yapılmasının gerekli olduğunu ben de kendi adıma düşündüm. Söylemek istedikleriniz?

**G. Hatemi:** “Şu kadarlık fark göstermeye çalıştık” dedikleri şey 1 Ratingen skoru. Yani bunun maksimumunu bilmiyorum aslında ama maksimum skorun %0.5’i 20 demek ki. Minimum tespit edilebilir radyografik değişim de %3.3; yani kuvveti hesaplarken minimum tespit edilebilir değişimin üzerinde bir farka göre hesaplamak lazımdı.

**B. Çakır:** Hesaplamak lazımdı ama daha düşüğüne göre yapmış. Zaten ölçeğin kendisi, o kadarlık bir şeyi tespit edemeyecek diye düşündünüz. Onu bilmiyorum, kuvveti yaptık diyorlar ama detayını bilemedim, değerlendiremedim ben.

**V. Hamuryudan:** Buradaki hastaları nasıl tanımlıyorsunuz? Hafif, orta, yoğun? 55 yaşında, 5 yıllık hastalıkları var, DAS28’leri maksimum 5’in altında, HAQ skorları 1.

**G. Hatemi:** Yani, orta düzeyde diyebiliriz herhalde.

**V. Hamuryudan:** Ne yapmak lazım? Yani şimdi bundan sonra nasıl bir çalışma yaparsınız bu grup üzerinde? Bu sonucu elde ettiniz, elinizde böyle bir hasta grubu var, bu kohort devam da ediyor. Ne yaparsınız? Banu Hanım yeni çalışmaya ihtiyaç var dedi. Haydi, çalışmamızı kuralım.

**B. Çakır:** Evet, deneysel bir yön eksikti. Oraya gelemedik henüz.

**V. Hamuryudan:** Biraz daha sürenin geçmesini beklemek, aynı kohort üzerinde 5 sene sonra tekrar aynı çalışmayı yapmak, 10 sene sonra tekrar aynı çalışmayı yapmak. Erken bir kohort çünkü bu. Yani 15 senelik bir kohort ama hastalık süreleri ortalama gibi 4-5 sene. Ve nispeten iyi hastalar bunlar, hastalığın başında olduğu için. HAQ skorları da iyi, 3’e kadar HAQ skoru var.

**B. Çakır:** Zaten film çekilmeyenler de olasılıkla yeni olgular.

**Bir Katılımcı:** Bu insanlar alkolü bırakabilir. Yani 5 sene sonra bu insanların alkol-

**V. Hamuryudan:** Ama daha önceden içmiş

olup bırakanı da yine içiyor kabul etmiş, yani içenlerin arasına koymuş onları.

**Bir Katılımcı:** İstatistik açısından hakem olarak size bu yazıyı yollasa bu dergi, nasıl bir rapor yazardınız bu söylediklerinizin üzerine?

**B. Çakır:** Birincisi, bir etki boyutu isterdim. İkincisi, bu çalışma bir yıllık yapılmış ama kohort süresi daha uzun. Daha uzun süre içerisinde de, yani 1 yıllık, 3 yıllık artışları da verebilirlerdi. Böyle çalışmalarda, benzer bir şeyi şimdi Türkiye’de de yaşıyoruz; sigara içmek ve koroner kalp hastalığı, diyabet ve metabolik sendromla ilgili, koruyucu olduğuna dair Türkiye’den sıkça yayınlar çıkmaya başladı. Böyle durumlarda, %100 koruyuculuğuna inanmadığınız bir alışkanlığın desteklenmemesi gerektiğini düşünüyorum. Zaten bu hasta popülasyonunun hepatotoksik özelliği de var. Onun için bu yazının en azından sınırlamaları daha iyi ön plana çıkarılarak, bu konuda çalışmalar yapılması gerektiğini söyledim. Şöyle “doktorlar, şu anda orta ya da az düzeyde alkol içenlere çok da fazla öneride bulunmasınlar” gibi bir sonuca da gidiliyor. Buna gitmek için yeterli bir bilgi yok. Yapılmış olması güzel, bu çalışmanın gösterilmiş olması güzel. Kişilere alkol içmeyin demek kolay ama koruyucu yönde bir etkisi varsa “alkol içmek” yönünde bir mesaj çıkmaması lazım. Alkolün eğer koruyucu bir etkisi varsa, o etkinin ne olduğunu anlayıp o model üzerinden korumaya çalışmanın daha doğru olduğunu düşünüyorum. Yani altta yatan patofizyolojide neyi değiştiriyor ya da ne yapıyor da koruyucu oluyorsa, o mekanizmayı anlamak lazım. Şu an Türkiye’den çıkmış 3 tane benzer yayınımız var. Üçü de bizi şuraya getirdi: Sigara içtiğiniz zaman daha az diyabet oluyorsunuz. Sigara içtiğiniz zaman, metabolik sendromdan korunuyorsunuz, daha çok sigara içtiğiniz zaman daha çok korunuyorsunuz. Bu bir bulgu olabilir, çalışmanın bütün genelinde de çıkabilir. Ama verilmesi gereken mesaj herhalde, özellikle de ilaç kullanan bir popülasyonda bunun diğer sağlık sorunlarıyla birlikte gittiği olmalı. Alkolün ilaçla etkileşiminin belirlenmesi daha önemli şu aşamada diye düşünüyorum ben. Ama şöyle de olabilir; ilaçla etkileşimi olduğu için de belki koruyucu etkisi de oluyor olabilir. Ben kendi adıma herhalde,

bunun araştırılmasının daha fazla vurgulanması gerektiğini yazardım diye düşünüyorum.

**A. Dinç:** Şimdi ben bu çalışmaya baktığım zaman şunu düşündüm ilk anda: Bir kere çok emek harcanmış. Yani ikibinden fazla hastada bu kadar filmi almışlar incelemişler vesaire. Ama dizayn eldeki bir imkana göre planlanmış gibi gözüküyor. Yani sizin elinizde film var, radyolojik birtakım veriler var ve “buna göre biz, alkolle ilişki kurabilir miyiz?” diyerek biraz zorlama bir dizayn yapılmış gibi görünüyor. Siz, alkolle hastalık arasındaki ilişkiyi açıklamak için daha güzel bir dizayn yapabilirsiniz. Erozyon ondan sonra gelecek bir sorundur. Bu hastalar zaten ağır seyrediyorsa, erozyon tabii ki bunun da bir parçasıdır; onu da kabul ediyoruz. Burada dizayn, bu hastaların şiddeti üzerine kurulmamış. Mesela bu hastaların ne kadar biyolojiye ihtiyaç duymuş, bu hastalarda ne kadar sakatlık gelişmiş? Aslında öyle kurulsaydı, bizim şu an kafamızı karıştıran bir sürü konuyu netleştirmiş olurdu. Dizayn kişinin romatoid artrit şiddeti, zaman içindeki seyri, cerrahiye olan ihtiyacı vb.’yi bir kenara bırakmış. Bunların hepsi dikkate alabilirdi ve bunlarla alkol arasında bir ilişki kurulabilirdi. O nedenle, burada benim gördüğüm, biraz radyoloji üzerine gitmek istemişler; bu sefer de iş biraz karışmış gibi görünüyor. Çünkü Koray’ın dediği gibi, skorlarla ilişkili çok küçük bir şeyler bulmaya çalışıyorlar.

Beni rahatsız eden ikinci konu da, doz etki ilişkisinin gösterilememiş olması. Yani bunu nasıl izah ediyorlar? O çok karmaşık bir şey. “Az iç, biraz daha fazla iç, ‘iyi’; ama çok içersen daha kötü oluyor.” Bunu nasıl izah ediyorlar? Eğer alkolün gerçekten hastalık patogenezinde olumlu bir etkisi varsa, o zaman bunu nasıl izah edecekler?

**B. Çakır:** Pilot olsaydı anlardık ama tam tersi.

**A. Dinç:** Ama neticede, mesela siz diyelim ki yeni bir ilaç çıkarıyorsunuz. Eğer siz böyle bir ilaç çıkarıyorsanız, bu ilaç etkililiği konusunda şüphe uyandıracak bir ilaçtır. Yani düşük dozda verilince iyi geliyor, yüksek dozda verince iyi gelmeyen bir ilaç. Çıkartabilir misiniz?

**Bir Katılımcı:** Peki o zaman tabakalamak mı gerekiyordu sizce? Kullanılan ilaç gruplarına göre, içen ve içmeyenleri kendi içinde ayrı ayrı mı değerlendirmemiz gerekiyordu?

**A. Dinç:** Ben açıkçası burada, bazı soru işaretlerinin hala devam ettiğini düşünüyorum. Yani şimdi alkol verdiğimiz hastalarda kullanılan ilaçların etkisi artıyor mu azalıyor mu? Bu belli değil. Belki de olay tamamen farklı bir açıdan sonuca etki ediyor. Ya da bunların hijyenleri nasıl? Bunların diğer alışkanlıkları nasıl? Sadece alkolle bütün durumları izah etmeye çalışıyoruz. Sanki biraz zorlama gibime geldi açıkçası.

**B. Çakır:** Birkaç şey söyleyeyim izin verirseniz. Ben de nasıl incelemişler, etkileşim hakkında ne düşünmüşler diye de not etmiştim, orayı hızlı geçtik. Alkolün miktarı önemli. Burada doz-cevap çalışmak biraz zor çünkü karmaşık bir gruplama, yani ara sıra. Örneğin haftada bir ama çok içen biri ara sıra oluyor ama işten eve geldiğinde günde bir tane bira içen günlük içici oluyor. Ya da işte günde iki tane bira içiyorsanız belki ağır içici oluyorsunuz da, belki yine öbür türlü ağır içici olduğunuzda, ağır içici sayılmıyorsunuz. Onun için burada bir doz-cevap ilişkisi zaten başlı başına sıkıntılı. Ama erkeklerin daha çok alkol kullanıyor olması ya da alkolün enflamatuar sistem üzerine etkileri filan diye açıklamışlar. Yani doz-cevap burada çıksa da ben şaşırırdım zaten. Çıksa belki biraz yol gösterici olurdu ama çıkmamış olmasını çok yadırgamıyorum.

Kohort çalışmaları çok avantajlarının olmasının yanı sıra çok zor çalışmalar. Yıllarca takip ediyorsunuz, retrospektif de olsa iyi bir kayıt sisteminiz olması gerekiyor vb.. Ama avantajı ne? Eşzamanlı, birden çok şeyi çalışabiliyorsunuz kohortta. Şimdi burada bir veritabanı olduğu zaman, burada ben işin doğrusu çalışmada ki ana amacın alkol ve ilerleme olduğunu düşünmedim bunu okurken. Olasıdır ki bunlar ilerleme baktılar, onun için o kadar emek sarf edip radyolojik bulgularla yaptılar ve o ilerlemeyle değişik şeyler arasında çalışmalar yaptılar. Yani bir başka yerde aynı yazarların sigarayla ilişkisi çıkabilir ilerlemeyle ilgili, bir yerde aldığı ilaç ya da baştaki düzeyiyle ilgili bir



çalışma çıkabilir. Yani aynı kohorttan birden fazla çalışma yapmışlar, bir tanesini okuyoruz diye düşündüm. Onun için biraz zorlama, yani sonuç değişkeni çok iyi ölçülmüş ama zaten eldeki diğer karıştırıcı faktörlere göre kontrol sağlanmış. Yani bu çalışma, “baştan ben alkolle ilerleme arasındaki ilişkiyi bulayım” diye planlanmış bir kohort değil. Onun için o sıkıntıyı biz de hissettik. Ama o kadar emek verilmiş, bir sonuç değişkeni bakılmış, elde de temel değerler var, o arada biz alkole de bakalım demişler. Emegin bir kısmını da burada kullanmışlar.

**A. Mahr:** Bu çalışmanın retrospektif olduğuna kesinlikle katılıyorum. Retrospektif çalışmalar aleyhine “mükemmel değil, prospektif bir şekilde tasarımları gerekiyordu” şeklinde birçok eleştiri yapılır. Orada oturarak verilerin kullanılmasına inanıyorum ve elbette retrospektif tasarımda bir seçim yanlılığı için hiçbir sebep yoktur. Çalışma bir parça düşük kalitede olabilir çünkü verileri kullandığınız esnada onları ne için kullanacağınıza tam karar vermemişsinizdir. Eğer tasarladığımız bir retrospektif çalışma ise bazı sonuçları daha hızlı elde edebilirsiniz ve bazı iyi hipotezler üretebilirsiniz, hatta çok daha az para harcayarak daha hızlı bir biçimde bazı hipotezleri çürütebilirsiniz. Retrospektif çalışmaların bu tip büyük avantajları vardır. Elbette çalışma mükemmel değil, fakat bir hipotez üretiyor. Son sözüm şu olacak: “İlginç bir şeyler var.” Etki-boyut bunda büyük görünmüyor, yani bu konuda bir parça şüphem var ve açıkça birtakım karıştırıcılar var. Yani tamamen ikna oldum fakat kesinlikle birileri bunu konuşmak ve farklı bir ortamda yeniden oluşturmak isteyecektir ve belki de bunu tekrar deneyecek birileri olacak. Ve eğer hepsini retrospektif biçimde yaparlarsa, benim için hala uygundur. Eğer farklı kişiler ve farklı yerler aynı şeyi bulursa, o zaman tüm hikaye gittikçe güçlenir. Ben retrospektif çalışmaların büyük hayranıyım, çünkü eğer her şeyi retrospektif olarak yaparsak, sonuç almak için 5 ila 7 yıl beklememiz gerekmez ve bu arada, bu çalışma üzerine kurulu bazı ilerlemeleri zaten elde etmiş olabilirsiniz. Yani kesinlikle size katılıyorum. Bence iyi bir iş çıkardılar.

**B. Çakır:** Teşekkür ederiz. Ben de benzer bir şeyi, çalışmanın yazımı için düşündüm aslında. Yani çalışmanın bulgularından ziyade, çok şeyi tartışmak için uygun bir makaleydi. Kendileri de tartışmışlar. Bu da önemli bir özellik aslında, bu da bilime bence başlı başına bir katkı. Yani “şöyle olsa daha iyi olurdu ya da şu nedenle bunu yapamadık. Ya da bunu biz bulduk ama burada yanlılık olduğunu düşünüyoruz ya da düşünmüyoruz” tartışması da, bilimi en az çalışmaların kendisi kadar yönlendiriyor, yani bizi düşünmeye itiyor. Bu açıdan değerli. Bir de gerçekten, uzun yıllar hep randomize kontrollü çalışmaları kanıt açısından değerlendirdik. Bu sefer herkes randomize kontrollü çalışma yaptı. Şimdi diyoruz ki, ama bakın, gözlemsel çalışmaların değeri başkadır çünkü genellenabilirliği çoktur. Çok güzel bir noktaya değindi Alfred; biz eğer bu çalışmayı prospektif yapsaydık ve alkolle ilerleme arasında bir ilişki olduğunu düşünerek yola çıksaydık, belki seçim yaparken alkol kullanan ve kullanmayan insanları seçmekte bu kadar objektif davranamayabilirdik. İşte retrospektif de o kazancı sağlamış oluyor. Örneğin otellerin 5 yıldızlı, 7 yıldızlı oluyor ama her çalışma 5 yıldızlı olamıyor. Her çalışmanın kendi avantajı ve dezavantajı var. Onu iyi yapıp, iyi seçip ve iyi tartışmanın da yararlı olduğunu düşünüyorum. Belki işte Hasan Hoca'nın planladığı Letter to Editor in Rheumatology projesi o işe de yarayabilir. Düşünce sistemine açmak, yani birlikte paylaşmak ve var olanı tartışmak o açıdan çok değerli olacaktır diye düşünüyorum.

#### KAYNAK

1. Nissen MJ, Gabay C, Scherer A, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Project in Rheumatoid Arthritis. The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1265-72.

---

## İnteraktif Oturum II: Hasta Kayıt Sistemleri

---

V. Hamuryudan, G. Hatemi

---

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp  
Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul*

### Hasta Kayıt Sistemleri

**V. Hamuryudan (Moderatör):** Yaklaşık 10 yıl önce, bir ilaç firmasının önerisi ve desteği ile Türkiye’de bir biyolojik ajan kayıt sistemi kurulması için bir girişim olmuş ancak daha sonra firmanın bu projeden vazgeçmesi üzerine yürümemişti. Son zamanlarda Yusuf Yazıcı ile birlikte Gülen, Necati, Recep ve Nefsun’un 4 merkezde bir kayıt sistemi geliştirme çabası olduğunu biliyorum. Gülen de bunu sunacak. Umarım bu çaba katılmak isteyen merkezler için belki bir nüve olur ve böylece Türkiye’de arzulan özelliklerde bir kayıt sistemi kurulur. Bunun dışında yaklaşık 10 yıldan beri birçok kayıt sistemi var. Bunlardan şimdiye kadar neler öğrendik, neler oldu? Özellikle son zamanlarda dikkatimi çekiyor, birçok örnekte olduğu gibi endüstrinin elinde bir miktar saptırılmış olarak kullanılmaya başlandı. Bu nedenle, kayıt sistemlerini tartışmaya açmak istedim.

Neden kayıt sistemleri ve kayıt sistemi ihtiyacı nereden doğmuş sorularının yanıtlarını yapılan çalışmalarda aramak gerekir. Kontrollü klinik çalışmalar ancak belirli, seçilmiş bir hasta grubunda etkiyi gösterir. Kısa dönemde, belli oranda çıkan, daha sık gözüken yan etkileri gösterebilir. Uzun dönem için yetersizdir. Uzun dönemli olarak gözlemsel çalışma yapabilirsiniz fakat gözlemsel çalışmada bir karşılaştırma grubu yoktur ve yine buradan çok fazla bir veri elde edilemez. Bu nedenle kayıt sistemleri gündeme gelmiştir.

Kayıt sistemlerinin avantajlarının başında hasta sayısı gelir. Burada hasta sayısı daha fazladır. Onun dışında kontrollü klinik çalışmaların getirmiş olduğu sıkıntıları taşımaz. Kayıt sistemi içine her türlü hasta alınır. Hasta sayısı daha fazla olduğu için, daha uzun bir döneme yayıldığı için nadir olayları tanımlaması daha güçlüdür ama sonsuz güçlü değildir. Birçok şey bakılabilir. Tek bir son nokta değil farklı son noktalar bakma potansiyeli yüksektir. Uzun izlem için uygundur ve bir de teorik düzeyde tüm hastalar girdiği için sonuçlar genellenebilir.

Kayıt sistemlerinin zorlukları da var ama bu konuda çok fazla yayın bulmak zor. Sadece Angela Zink’in bir yayını var, hemen hemen tek bir başvuru makalesi gibi [1]. Veritabanlarının

en önemli zafiyetlerinden bir tanesi yönlendirme yanlılığı (*channeling bias*) veya endikasyondan doğan yanlılıktır (*confounding by indication*).

Veritabanlarından iki çeşit bilgi alıyoruz: Bir, etkinlik bilgileri, bir de güvenilirlik bilgileri alabiliyoruz. Etkinlik bilgilerini, örneğin romatoid artritli bir hastanın, bütün parametrelerini, DAS'ın elemanlarını ya da hangi değerlendirmeyi kullanıyorsak onu, radyolojiyi, HAQ'ını, her ziyarette prospektif olarak veya daha önceden tanımlanmış belirli aralıklarla almak olanaklı. Bunlar olmadığı takdirde, etkinlik verisi aşağı yukarı sadece ilaca devam oranlarıyla eşdeğer hale geliyor. Birçok veritabanı etkinlik değerlendirmesinde çok güçlü değil. Ama güvenilirlik açısından değerlendirmede biraz daha iyiler. Çünkü yan etkiler vb. daha rahat eldeki veritabanının içine girebiliyor.

Endikasyondan doğan yanlılığa biyolojik ilaçlar örneği ile bakarsak, bu ilaçları orta derecede hastalığı olanlara değil daha ağır olanlara yazıyoruz. Baştan grubumuzu, başka gruplara göre biraz daha farklı yapmış oluyoruz. Diyelim ki herkese bir biyolojik ilaç başladınız, bir süre sonra herhangi bir sebeple o biyolojik ilacı terk edenler ve devam edenler olacak. Aslında devam edenlerle etmeyenler arasında da bir fark oluyor. Ve ilaç seçmede yanlılık “ben belki A ilacını daha fazla kullanıyorum, siz B ilacını daha fazla kullanıyorsunuz.” gibi sorunlar ortaya çıkabiliyor. Böyle bir takım zorlukları var.

Kontrol grubu, veritabanlarının yumuşak karnı. Kontrol grubu nasıl kurulacak? Bazı İngiliz biyolojik ilaç veritabanlarında kontrol grubu, biyolojik ilaç alanlar olduğu gibi DMARD kullananlardan da oluşuyor, onlar da işin içine giriyor. Ama bazılarında da, kontrol grubu olarak o ülkedeki başka kohortlar alınıyor veya hut da o ülkede, mesela kanser sıklığına bakılacak, biyolojik kullananlar ile kullanmayanlar arasında kanser ya da enfeksiyon sıklığına bakılacak, o zaman ulusal veritabanlarının istatistiklerinden yola çıkarak öyle bir takım hesaplamalar yapılıyor. Oysa ideal ortamda kontrol grubu, ilaç grubuna benzer bir şekilde takip edilmeli ve DMARD özelliği açısından da benzemeli. Biyolojik ilaç kullananlar bugün

için bütün ülkelerde neredeyse daha önceden DMARD kullanmış hastalar. Siz buraya DMARD almayan hastaları kontrol grubu olarak alırsanız bu hastalar aynı özellikleri taşıyor. Bu bakımdan sorun var.

Önemli yanlılıklardan bir tanesi, hekimin kullanılan ilacı bilmesinin daha fazla dikkat ve daha fazla takip sağlaması. Örneğin ben sülfalazin kullanılan bir hastayı tüberküloz açısından, biyolojik kullanan bir hasta kadar dikkatli izlemiyorum. Ötekisini daha dikkatli incelediğim için, öteki tarafta bunu yakalama olasılığım daha sık oluyor ve biyolojik ilaçlar tabii daha yeni olduklarından, onlarla görülen bir yan etkiyi daha sık olarak bildirme yoluna gidiyorum. Bunlar sonuçlara etki eden bazı faktörlerdi. Burada Banu, sen bu konuda bir şeyler söylemek ister misin?

**B. Çakır:** Geçen yıl Önder Bey'in Kırım-Kongo'yla ilgili konuşması vardı. Endikasyondan doğan yanlılığı orada da gündeme getirmiştik. Mesela Türkiye'de ilaç kullanılsın mı kullanılmasın mı diye bir soru işareti olduğu için, genellikle ilacı artık durumu kesinleşmiş, kanaması da olan hastalara veriyoruz. Onun için ribavirin verilen hastalar daha sık kaybediliyorlar. Aslında ilacın etkisi ortaya çıkmıyor demiştik. Burada da benzer şeyler söz konusu. Aslında epidemiyoloji kitaplarında romatologlarla ilgili hep şunu yazarlar: “altın tozunun kullanılması ağır hastalarda olur, onun için etkinliği de hep daha kötü çıkar”. Doktor ilacı hastalığın şiddetine göre verir ve dolayısıyla şiddetli hastanın prognozu da daha kötü olur. Bu çalışma sistemlerinde de ilacı verdiğiniz kişilerde ilacı vermediğiniz kişilere göre hastalığın daha ağır seyrettiğini, prognozunu daha kötü olduğunu görüyoruz. O da sanki ilaç etkisini değerlendirmek için uygun olmuyor. Özetle endikasyondan doğan yanlılık çok sık karşılaştığımız bir şey. Bir de, geçen yıl yine konuştuk, protopatik yanlılık var. Bir hastalığın erken bulguları için verilen bir ilaç daha sonra o hastalığın ortaya çıkmasına neden olmuş gibi algılanabiliyor. Örneğin vajinal kanama için verilmiş bir ilaç, bu kanama rahim kanserinin erken belirtisi olduğu durumda, daha sonra rahim kanserine neden oluyor yanlılığına yol açıyor. Bunlar kayıt sistemlerinin zorlukları. O zorlukları aşmanın da yöntemi, sistem kurulurken içine yerleştirilebilir diye düşünüyorum.

**A. Dinç:** O ülkedeki durumu ortaya koymak açısından çok kıymetli hakikaten. İlacın yan etkisinden ziyade, o ülkede hasta nasıl takip ediliyor, hangi yan etkiler görülmüş anlamında kıymetli. İlaç seçmede yanlılıkla ilgili bir konuya dikkat çekmek istiyorum. Örneğin bundan 3-5 yıl önce, etanerserptin daha az tüberküloz yapabileceği konusunda birtakım bilgiler ortaya çıkmıştı; şu anda onların bir kısmı kabul edilmiyor tabii. O nedenle eğer hekimler, tüberküloz olasılığı yüksek olabilecek hastalar için etanerserpti tercih etmişlerse, mesela kayıt sistemlerindeki sonuçlar farklı çıkabilir çünkü orada seçilen hastaların bir kısmı riski yüksek hastalar olacak, dolayısıyla da değerlendirmek zor olacak. O yüzden kayıt sistemlerini değerlendirirken, yansıttığı zaman aralığına da dikkat etmek lazım. O zaman aralığı neye tekbül ediyor, hangi mevcut önerilere tekabül ediyor onu dikkate almak lazım.

**V. Hamuryudan:** Ona benzer bir şeyi söyleyeceğim biraz sonra. Devam edersek, burada sonuçları analiz ederken uygun istatistik değerlendirme yapmak gerekir. Prognostik özelliklerine göre bir tabakalandırma yapmak lazım yani eğilim (*propensity*) skoru önemli hale geliyor. Az önce söylenen yine zaman içerisindeki trendlerle ilgili. Örneğin 10 sene önce metotreksatı hepimiz daha düşük dozda kullanıyorduk: 7-10 mg, bilemedin 12.5 mg. Bugün ortalama 20 hatta 25 mg'lara geldik. Bugün hiç birimiz 10 mg ortalamada gitmiyoruz. Bu da tabii sonuçlara etki bakımından, yan etki bakımından zaman içerisinde değişen bir özellik ve burada böyle bir tabakalandırma gerekiyor.

Avrupa kayıt sistemlerine bakacak olursak en büyüğü İngiltere'deki 14.000 kişilik British Society for Rheumatology'ni veritabanı [1]. Bunun bile çok nadir yan etkileri göstermek için yeterli olmadığı belirtiliyor. Çözüm için diğer ülke kayıtlarıyla bir araya getirmek lazım deniyor. Ama diğer ülke kayıt sistemleriyle, yani İngiliz ile diyelim Türk, Yunan ya da Danimarka vb. kayıtlarını bir havuzda toplayamıyorsunuz çünkü her ülkenin TNF kullanımı farklı. Hatta bizim kendi içimizde de farklılık oluyor, önceden 2 iken şimdi 3 tane DMARD olması vb. Bunlar hasta özelliklerini değiştiriyor. Farklı özellikteki hastaları bir araya getirip havuzlandırmanın, istatistik değerlendirme açısından

uygun olmadığı belirtiliyor. Bunun için her kayıt sisteminde yuvalanmış (*nested*) olgu-kontrol çalışmalarının yapılması öneriliyor. İleride galiba bunlar gündeme gelecek.

**B. Çakır:** Şimdi şöyle, eğilim (*propensity*) skor analizi aslında bu aralar çok gündemde. Aslında biraz önce Alfred'in de söylediği şey, büyük veri sistemleri olan ülkeler için, zaman, emek, ödeme kolaylığı sağlıyor. Şimdi randomize kontrollü çalışmaların getirdiği kanıt açısından yararlı şey, randomizasyonun bilinen ve bilinmeyen değişkenler için grupları benzer kılması. Dolayısıyla gruplar, aslında prognostik özellikleri açısından da iki gruba bölünmüş oluyorlar ya da üç kolluysa üçe bölünmüş oluyorlar. Dolayısıyla ondan sonra verdiğiniz ajan tedavi ya da müdahale yöntemi her neyse, onun etkisini görmüş oluyorsunuz. Gözlemsel araştırmalarda bu şansımız yok. İnsanlar etkenle karşılaşp karşılaşmamaya kendileri karar verdiği için, olasıdır ki bir ajanı alan ya da bir hekime giden hastada, o ajanı almasıyla ilişkili olarak, belki işte deminki gibi hastalığının şiddeti farklı olabileceğinden, doktorun hastanın prognozu açısından görüşü farklı olabilir. Bunlar da analizlerde sıkıntı yaratabilir. Ama eğer çok büyük bir veritabanınız varsa şöyle yapıyorsunuz: İlgili A ilacını alan kişilerin o veritabanındaki sonuçlarına bakarken, o ilacı almayanlar arasından sizin prognostik olduğunuzu düşündüğünüz özelliklere göre bir kontrol grubu seçiliyor. Yaşına uygun olabilir, diğer yaşam özelliklerine uygun olabilir, komorbiditesine uygun olabilir; dolayısıyla iki hasta grubunuz var. Kontrol grubunuz da o eğilime uygun kişilerden seçildiği için aslında çalışmayı yaptığınız zaman, tıpkı bir randomize kontrollü çalışmadaki gibi karıştırıcı faktörler için kontrol sağlamış oluyorsunuz. Benzer özellikteki kişiyi kontrol seçtiğiniz zaman endikasyondan doğan yanlılık örneğindeki hastalığın şiddeti, doktorun prognoz konusundaki öngörüsü de ister istemez randomize kontrollü çalışmadaki gibi sadece etkenin, sadece o ilacın, o durumun özelliği ortaya daha net çıkacak bir şekilde kontrol edilmiş oluyor ki kolay ve iyi bir yöntem. Büyük veritabanları için de son derece efektif olarak kullanılabilir.

**A. Gül:** Banu sence sonradan bu şekilde oluşturmak ne kadar doğru ve gerçekçi olur?

Çünkü İngiliz veritabanının kuruluş sistemi aslında en başta böyle bir kontrol grubunun oluşturulmasına dayanıyordu. Yani bunların, yanlılıkları engellemek açısından, kontrol grubunu oluşturuyor iken de ilk başta düşünülmesi ve planlanması bana daha anlamlı gibi geliyor.

**B. Çakır:** Tabii her şeyin iyi planlanıp başta yapılması en doğrusu. Mesela Türkiye için bu çok güzel bir aşama. Öncesinde konuşuluyor, eğer böyle bir şey yapılacaksa başta planlayıp, diğer ülke örneklerinden de modeller alınıp yapılmasında yarar var. Başta olmasının şöyle bir avantajı var; çünkü sonradan kullandığınızda diyelim ki falanca prognostik faktör için baktığınız zaman, zaten eğer o değişken veri setinde yoksa onu kullanamayacağımız için yine yolda kalacağız. Onun için baştan hangi faktörler önemliyse, bu çalışmada olası karıştırıcı faktörler açısından, birincisi o değişkenler için veri toplanıyor olması lazım, ikincisi ona göre kontrol de sağlanıyor olabilir.

Bir de herhalde hiç konuşmadık diye düşünüyorum, büyük kohortlarda olgu-kohort serileri var. Diyelim ki çok büyük bir romatoid artritli kohortunuz var; deminki gibi 2000 kişi. Hastalığın prognozuna ve diğer faktörlere, belki ilerlemeye bakmak için inceleyeceğimiz zaman kohort yaratırken, öyle bir alt grubu alıyorsunuz, tüm grubun temel özelliklerini tanımlıyorsunuz. Diyelim 3000 kişinin tümünün temel özelliklerini tanımlıyorsunuz ama bunların 500'ünü düzenli olarak izliyorsunuz, geri kalanlarını ise ortaya çıktıkça izliyorsunuz. Ve o ikinci saf kohort, bütün olgular için bir kontrol grubu yaratabiliyor. Kayıt sistemi baştan geliştirilirken böyle şeyler de denenebilir. Oradaki bir grup insanı seçerken tabii temsiliyet de önemli ama biraz da fizibilitesini düşünerek bir hasta popülasyonunu düzenli olarak, belki yıllık takip edecek ama veritabanında ortaya çıkan olguları da çıktıkça onlarla karşılaştıracak türden düzenlemeler de yapılabilir. Onun için baştan planlanmasında çok büyük yarar var.

**V. Hamuryudan:** Başlıca kayıt sistemlerine bakıldığında bazılarının tanımında epidemiyolojik kohort çalışmaları denirken, çoğunda rutin kayıt tanımlaması yapılmış. Arada ne fark

var? Çünkü NICE'a göre, bir hastaya TNF yazmak için esasında o hastanın bu sisteme kayıt olması şart. Böyle bir zorunluluk varken bunu neden epidemiyolojik kohort çalışması diye ayırmış olabilir?

**A. Gül:** Başlangıçta kayıt zorunlu değildi.

**V. Hamuryudan:** İlk başından beri öyle değil miydi?

**A. Gül:** Hayır, gönüllülüğe dayanıyordu.

**V. Hamuryudan:** Veritabanlarının bir de alt yapısına bakacak olursanız, kolay bir sistem olmadığını görürsünüz. İşleyişlerine baktığımız zaman, bu veritabanlarının hepsinin arkasında aslında o ülkenin ulusal derneği var. Ulusal dernekle ilaç firmaları ve endüstri arasında bir işbirliği yapılıyor. Tek bir firmayla yapılmıyor çünkü tek bir biyolojik ilaçla olması istenmiyor. Bütün firmaların bu işin içine girmesi öngörülüyor. Tabii hepimizin de bildiği bir şey, eskisi gibi değil, birçok hastamız arasında artık birden çok, ikiden çok biyolojik kullanan hastalar var. Bunlar ne olacak? Bunlar sistemde hep takip ediliyor. Kontrol grubu konusu var. Ve bir de, demin konuştuğumuz gibi, ileride diğer ülkelerle işbirliğine olanak sağlayacak bir düzenlemeler içermesi söz konusu. Bu büyük bir proje esasında. Bu kurulduğu takdirde ve giderek artan sayıda merkez olarak yer alacaksa, bunun sekretaryası, kırtasiyesi vb. oldukça etraflı bir şekilde yapılmalıdır. Yoksa bir süre sonra, bizim rutin çalışmamız içerisinde tavsama riski vardır.

Şimdi Gülen bize kısa adını TRAV koydukları Türk Romatoid Artrit Veritabanı ile ilgili hazırladıkları 4-5 sayfalık örnekleri gösterecek. Ondan sonra da bu işi nasıl götürebileceğimizi tartışalım.

**G. Hatemi:** Size önce nasıl başladığımızı özetleyeyim. Geçen Ekim ayı gibi, ilk kez Yusuf'la "böyle bir şey yapalım, Türkiye'de de romatoid artrit veritabanımız olsun" diye konuşmaya başladığımızda; Yusuf önce bize, zaten kendi ellerinde olan ve rutin romatoid artrit hastalarının bakımı sırasında kullandıkları bir takım formlar gönderdi. Ve işte biz, Necati Bey, Nefsun, Recep ve benden oluşan 4 kişilik grup, küçük bir Delphi egzersizi yaptık. Bize tam olarak uymayan yerlerde değişiklikler yap-

tık. Türkiye'nin şartlarına uygun örneğin tüberkülozu, plevral efüzyonu gibi eklemeler yaptık. ACR sırasında küçük bir toplantı gerçekleştirdik ve tekrar üzerinden giderek bir takım şeyleri netleştirdik. Ondan sonra geçtiğimiz ay bunları doldurmaya başladık. Toplamda 4 form var; bir tanesini hasta dolduruyor, 3 tanesini de doktor dolduruyor (Ek 1). Doktorun doldurduklarından bir tanesi, sadece hasta ilk geldiği sırada dolduruluyor. Bu romatoid artrit ile ilgili, diğer hastalıklarıyla ilgili geçmişe ait bilgileri, romatoid artrit tanısının nasıl konulduğunu içeren bilgileri girdiğimiz bir form. Diğeri o günkü laboratuvar ve muayene bulgularını içeriyor. Üçüncü form ise tedaviyle ilgili; hem hastaların şu an kullanmakta oldukları hem de geçmişte kullanmış oldukları ilaçları yazdığımız form.

Hastaların doldurduğu formdan başlarsak, bu form MDHAQ (Ek 2). Bundan hesaplanabilen en basit şey aslında, dün Yusuf'un da söz ettiği ve de DAS-28 bakmadan, ACR-20/70 bakmadan daha iyi olabileceğini söylediği RAPID-3. RAPID-3 şu bölümlerden oluşuyor: Birincisi formdaki fonksiyonla ilgili kısım olan 1. soru. "Ayakkabınızı bağlayabiliyor musunuz? Dolu bardağı ağzınıza götürebiliyor musunuz?" gibi hastaların bunların hiç zorlanmadan mı, biraz zorlanarak mı, çok zorlanarak mı yaptıklarını ya da hiç yapamadıklarını belirttikleri bir soru. Bunun üzerinden, toplamı 30 olan bir skor hesaplanıyor. Sonra bu üçe bölünüyor. Bunun dışında olarak hastaların ağrılarını girdiği, son bir hafta içinde ne kadar ağrınız olduğunu aşağıdaki daireler üzerinde belirtiniz şeklindeki 2. bölüm var; görsel analog skala. Üçüncü bölüm ise hastanın globali. Yani hastalık ve diğer sağlık durumlarının sizi genel olarak nasıl etkilediğini göz önüne alarak, "kendinizi genel olarak şu an nasıl hissediyorsunuz?" sorusuna verdikleri cevap. Bu 3 sorudan RAPID-3 hesaplanıyor.

Yani RAPID-3'ün altındaki o 3 sorunun dağılımına baktığımız zaman, şu andaki durumundaki kötülüğün romatoid artrite mi yoksa fibromiyaljiye mi ait olduğunu ayırt edebiliyorsunuz. Bunun dışında hastalara kendi eklemelerini soruyoruz, biz kendimiz de muayene edeceğiz, birazdan göstereceğim ama hangi eklemlerinde ne kadar ağrısı olduğunu söylüyor in-

sanlar. Sabah sertliğini soruyoruz. Eğer varsa kaç dakika, kaç saat sürdüğünü soruyoruz. Yorgunluklarını yine görsel analog skala üzerine o ile 10 arasında işaretlemelerini istiyoruz. "Bugün, bir hafta öncesine göre kendinizi nasıl hissediyorsunuz?" diye soruyoruz; bir de ek olarak hastaların iş durumlarını soruyoruz. Günlük hayatında neleri yapabiliyor neleri yapamadığını, 4'lük bir skala üzerinden işaretletiyoruz. Bir de kaç yıl okula gittiklerini ve demografik bilgilerini soruyoruz.

**V. Hamuryudan:** Buradakilerden hangisi, sizin daha sonra ekledikleriniz?

**G. Hatemi:** Bu modifiye MDHAQ aslında hocam.

**V. Hamuryudan:** Şu andaki iş durumunuz, ilk baştaki iş durumunuz vb. orijinalinde var mıydı?

**G. Hatemi:** Evet, bunlar modifiye halinde var.

**V. Hamuryudan:** Hiçbir şeyi sonradan eklemediniz mi?

**G. Hatemi:** Biz bu veritabanı için bir değişiklik yapmadık. MDHAQ'ta yapmadık.

**V. Hamuryudan:** Delphi'de ne yaptınız?

**G. Hatemi:** Delphi'de diğer genel bilgilerle ilgili kısmı yaptık, yani modifiye MDHAQ'ı olduğu gibi kullandık. Bu arada enteresan bir durum aklıma geldi. Biz klinikte, Hasan Hoca'nın patentine sahip olduğu ve havaalanlarında check-in yaptığımız aletlere benzeyen bir kioskumuz var. Bütün romatoid artrit hastaları geldiklerinde, bir sekreterle birlikte formlarını dolduruyorlar. Sadece RAPID-3 kadar, üç tane soruyu dolduruyorlar ve de bir sticker çıkıyor. O da dosyasına yapışmış olarak bizim önümüze geliyor. Romatoid artrit hastaları bize muayeneye geldiğinde, bunları görmüş oluyoruz. Ve bu işlem zaten önceden başlamış bir şeydi. Şimdi ondan bağımsız olarak da ellerine, bu veritabanı için de bu MDHAQ'ı veriyoruz, kendileri dolduruyorlar. Bizde tabii bekleme süreleri çok uzun olduğu için, hastaları böyle meşgul tutmak için birtakım şeyler yapıyoruz. Sonuç olarak, sekreterin yardımıyla kioskdan doldurulup dosyaya yapılandırılmış olanla, kendi elleriyle doldurduğu form arasında bazen fark



oluyor. Yani ona biraz daha veri topladıktan sonra bakmak lazım herhalde. Neyle ilişkili olduğunu da henüz bilmiyorum ama sonuçta uzun bir zaman da yok arada, en fazla yarım saat veya bir saat olabilir. O kadar süre arasında tekrarlanabilirliği çok iyi olmayabiliyor.

Hasta formunu doldurduktan sonra bir sekreter de üstünden geçiyor. Ama içeriğine karışmaksızın varsa düzensizlikleri ya da fazladan yazılmış ifadeleri gideriyor.

Ondan sonra bizim doldurduğumuz bölüme geliyoruz. Yaşamboyu Güncellenebilir Klinik Değerlendirme (*Clinical Lifetime Updateable Evaluation*, CLUE) formu sadece ilk kayıt sırasında bir kere doldurulan bir form (Ek 3). Burada neler soruyoruz? Bir kere, romatoid artrit ile ilgili ilk semptomları ne zaman ortaya çıktı? Yeni hastalar tabii görece kolay ama eski hastalarda bunu hele de ay olarak söylemek hiç mümkün olmuyor. Romatoid artrit tanısını ne zaman aldığını, ilk kullanılan DMARD'ların neler olduğunu ve de ilk DMARD başlama tarihini buraya giriyoruz. Daha sonra romatoid artrit ARA kriterlerini ne ile dolduruyor diye bakıyoruz. Şu soruları dolduruyoruz: "1 saatin üzerinde sabah tutukluğu var mı?", "Varsa ne zaman başlamış?", "Üçten fazla eklem grubunda tutulum var mı?", "Simetrik şişlik var mı?", "Subkütan nodül var mı?", "Romatoid faktör pozitif mi?". RF pozitifse, onu pozitif bulduğumuz tarih ve en yüksek düzeyini giriyoruz ve de "radyolojik erozyon" olup olmadığını giriyoruz. Bununla ilgili olarak biz bu veritabanını oluştururken aslında limit koymadık. Önce "3 ayda bir girilsin" diye bir şey koyalım mı diye düşündük. Ama baktık ki merkezler arasında farklar var. Yani hakikaten 3 ayda bir izleyen de var, "6 ayda bir ben görüyorum, 3 ayda bir dahiliyeciye görünsün diyorum" diyen de var. Yusuf lar birçok hastayı senede bir görüyor. Özetle homojen değil. O yüzden, hastalarda en azından son bir yıl içinde eğer sedimentasyon, C RP, el-ayak grafileri, romatoid faktör görülmemişse, o zaman istensin dedik. Yani her geldiğinde bakıp, son bir yıl içinde bunlar var mı diye değerlendireceğiz ve eğer yoksa bunları isteyeceğiz. O yüzden radyolojik erozyonda olup olmadığı sorgulayan ve sonradan da geri dönülüp güncellenebilen bir form bu. Sonra romatoid artrite ait eklem dışı bulguları, eğer

varsa başlangıç ay ve yılıyla birlikte giriyoruz.

**V. Hamuryudan:** Bunları kağıt üzerinde mi dolduruyorsunuz?

**G. Hatemi:** Bunları şimdilik kağıt üzerinde dolduruyoruz. Daha sonra bunun bir sekreteri olacak. Bilgisayar programı hazırlanıyor. Bunların dışında uzun bir liste halinde eşlik eden hastalıkları giriyoruz. Bunların da her birini mümkün olduğunca başlangıç tarihiyle birlikte almaya çalışıyoruz. Sigara kullanımı varsa onu belirtiyoruz. Bu mesela, benim kullanmaya başladıktan sonra eksikliğini hissettiğim bir şey. "Ne zaman başladın?" diye soruyoruz ama bir sürü de bırakmış insan var. Belki onu süre olarak sormak daha doğru. Alkol yine aynı şekilde. Mesela biz, önceki oturumda tartışılan alkol çalışmasını yapmaya kalksak, sadece Var/Yok şeklinde işaretlediğimizden ne kadar kullandıklarını bilmiyoruz, dolayısıyla yapamayız. Bir de alkolizmi nasıl tanımlayacağız mesela?

**A. Gül:** Tanım hepsi için gerekli aslında.

**G. Hatemi:** Evet, haklısınız. Hepsi için gerekli.

**A. Gül:** Şiddetli osteoporoz nedir mesela?

**V. Hamuryudan:** Severe osteoporosis, severe osteoarthritis'in karşılığı mı?

**G. Hatemi:** Hatırlamıyorum hocam, o olabilir.

**N. Çakır:** Evet, onu biz Yusuf'la konuştuk, tanımlayacağız tekrar.

**V. Hamuryudan:** Bekliyoruz.

**G. Hatemi:** Bu CLUE formuydu. Sonra sırada asıl bizim o günkü değerlendirmemizi girdiğimiz bölüm var (Ek 4). Buraya önce laboratuvar bulgularını giriyoruz. Her merkezde her zaman yapılıyor olabilmesi için bu kadarı ile yetinmeye karar verdik. Anti-CCP'ye mümkünse bir kere bakmaya çalışacağız bütün merkezlerde. Güncel tedavilerini de buraya giriyoruz, örneğin hipertansiyon ilacını, aspirini vs. hepsini alıyor mu diye ama burası aslında gereksiz çünkü bir sonraki formda göreceğiz, aslında son 2 haftada kullandığı bütün ilaçları girdiğimiz ayrı bir yer var. Bir süre sonra belki burayı da çıkarabiliriz.



**V. Hamuryudan:** İlaçları ne zamandan beri kullandığını?

**G. Hatemi:** Onun ayrı formu var; üçüncü form. Daha ayrıntılı tedavinin olduğu bir form, oraya geleceğim. Eklemleri gerçekten sayıyoruz, 42 eklem hepsini de. 28 değerlendirmelik bir alt bölüm koyduk ki belki sonradan çalışmalarında DAS-28'lik bir gerek olursa diye. Ama eklemlerin 42'sini de sayıyoruz. Onların da ağırlı/şiş eklem, hareket kısıtlılığı ya da deformite olan eklem ve cerrahi girişim geçirmiş ve geçirmişse sayısı şeklinde her bir eklem için bilgi alanları var. Eğer yoksa negatif deyip geçiyoruz, ama pozitif diyorsak, neyin pozitif olduğunu da belirtiyoruz. Ondan sonra bir de hekimin global değerlendirmesi var.

**V. Hamuryudan:** Sabahki makaleyi okurken, Ayhan %65'e düşük dedi. Şimdi gerçek anlamda, burada da %65 düşük olduğuna göre, polikliniğine gelen %100 hastayı buraya katmayı düşünüyorsun değil mi? Bunu günlük yaşam içerisinde, elini kalbinin üstüne koyarak bu muayeneyi, kaç dakikada, kaç hastada, ne kadar sıklıkla yapacağını söyler misin?

**G. Hatemi:** 45 dakika sürüyor. Yani Koray biliyor, geçen Perşembe doktorluğu bırakıp kaçmak üzereydim. Bizim 30 tane romatoid artrit hastamız oluyor. Ama zaman içinde yola gireceğini düşünüyoruz. Çok alışık olmadığımız için biraz yavaşız şu anda. İkincisi de, ilk defa olduğu için bu kadar uzun sürüyor. 42 eklem saymak aslında en uzun tutan kısmı değil.

**V. Hamuryudan:** Her sene tekrarlanacak...

**G. Hatemi:** Yani o en uzun tutan kısmı değil aslında. En uzun tutan kısmı, dosyasına geri dönüp hangi ilaca ne gün başlamış, ne gün bırakmış, ne kadar kullanmış, yan etki nedeniyle mi, etkisizlik nedeniyle mi, bunlar çok oyalıyor insanı. Daha yapılabilir görünüyor burası.

Son olarak da tedaviyle ilgili bir formumuz var (Ek 5). Buraya son 2 hafta içinde kullandığı ilaçları giriyoruz. Her şey dahil. Yani reçetesiz olarak satılanlar da dahil, oral kontraseptifi de, aldığı vitamini de. Dozuyla birlikte ve günde/haftada kaç kez aldığıyla birlikte, buraya bütün ilaçlarını giriyoruz. Ondan sonra da romatoid artrit ile ilgili aldığı ilaçları da ilaç öyküsü olarak alt bölüme giriyoruz. Alt bölümde

her bir ilacı şimdiye kadar kullanıp kullanmadığını, ne zaman başladığını, bırakmışsa ne zaman bıraktığını, şu an kullanıp kullanmadığını, isteğe bağlı olarak kullanım süresini kaydediyoruz. Yan etkiler olmuşsa eğer yan etki, yoksa da yok diye belirtiyoruz. Bir de tedaviyi bırakmışsa, bunun etki görülmediği için mi, yan etki olduğu için mi, etkinlik kaybı olduğu için mi yoksa başka bir nedenle mi kesilmiş olduğunu da yazıyoruz.

**A. Gül:** Aslında gerçekten teknik olarak böyle bir şeyi hazırlamanın zaman alacağı kesin. Ama her şeyin iyi gittiğini varsayarak birkaç şeyi söylemek lazım. Birincisi, bu form veritabanı net olarak belli olmadan, yani verilerin girileceği yer belli olmadan hazırlanmış. kritik olarak farklı merkezlerden geldiğinde, çok değişik şekillerde doldurulmuş olarak geleceğini de hatırd tutmak gerekir. Sen eğer en baştan, tarihin örneğin ay ve yıl olarak nasıl girileceğini yazmamışsan, yani kutucuklarla onu beyan etmeyip sadece düz bir çizgi olarak koymuşsan, herkes bunu kendince yazabiliyor. Aynı şey artı ve eksiler için bile geçerli. Dolayısıyla, herkesin homojen olarak veri gireceğini ve bunun daha sonrasında da veritabanına eşit olarak yansıtacağını garanti edecek bir form lazım. Düz ve açık formlarda hep sorunla karşılaşılıyor bilgisayara girerken. Manchester'daki örneklerinden biliyorum, o nedenle diyorum; hani insanların eline form olarak verdiğinde, veritabanına nasıl gireceksen, daha doğrusu bu veritabanına girecek lise mezunu, ortaokul mezunu bir sekreter hiç sana tekrar sana sormadan nasıl girebilecekse, o açıklıkta doldurulması gerekiyor. Onun için önce programın, sonra o programa uygun formun hazırlanması gerekiyor. Ama formu bilgisayara gireyim ve bu veriyi kullanayım dersen, maalesef yarısını yolda kaybediyorsun. Büyük bir emek.

**N. Çakır:** Başlangıçta bir aparat olacak, veritabanı programı hazırlanırken eksiklerin ne olduğu belli olacak ve düzeltilecek. Başlangıçta bir kayıp olacak sanıyorum. Bunu göze alıyoruz, başka çare yok.

**A. Dinç:** Bunun öncelikle dijital olarak işlenebilir bir veri olması lazım. İkincisi vakti en aza indirmesi. Üçüncüsü de, bu bilgi sadece veritabanında kalacak bir bilgi değil, sizin kli-

nik uygulamada da zaman zaman dönüp kullanmanın önemli. Yani klinisyene sadece veriyi toplamak için gerekli bir veri değil de, “gerekirse ben bunu buradan nasıl takip edebilirim?” diyebilmesi gerekiyor. O nedenle de, 2008 yılında bu sizin dediğiniz MDHAQ’a da uygun, yani MDHAQ’ta üretilebilir vaziyette bir program hazırlandı ve online çalışıyor. İsteddiğiniz her yerden buna girebiliyorsunuz. İlk başlangıçta biraz karmaşık gibi gelebilir. Çünkü hastanın istediği bütün verisini buna girebiliyor kişi. Programı internet üzerinden indirebiliyorsunuz. Sadece bir şifre istiyorsunuz ve şifrenizi aldıktan sonra istediğiniz hastaya girebilirsiniz. Anasayfasında menüleri var. Hasta seçiyorsunuz. Kullanıcı ekliyorsunuz, mesela kendi hastanıza hemşirelerin veri girmesi için bile yetki verebilirsiniz, hatta hangi konularda yetki vereceğinizi belirleyebilirsiniz. Tedaviye karışmasın, şunu girsün, bunu girsün vb. Yani kendi hastalarınız için yetki tanımlarını siz yapabilirsiniz. Daha sonra, kullanıcı yetkileri vb. kuruluyor. Mesela sizin söylediğiniz ilaç konusunu çok iyi çözdü bu sistem. Siz sadece ilk ilaca başladığınız zaman veriyi giriyorsunuz, tarihi giriyorsunuz mesela. Ondan sonra, sadece doz değişikliği yaparsanız ya da keserseniz tarih giriyorsunuz. Girmedığınız sürece hasta ilacı kullanmış sayılıyor. Bu aslında muhasebe sistemli bir program. Muayene ekleyebilirsiniz. Sadece romatoid artrite özgü değil, tüm hastaları girebilirsiniz. Mesela buradaki sistem kullanılarak bu yıl EULAR’a iki tane özet gönderildi. Bir tanesi romatoid artritte değişim oranları ve nasıl yapıldığıyla ilgili, diğeri de Türkiye’deki gut epidemiyolojisiyle ilgili. İkisi de bu veritabanı kullanılarak yapıldı. Yaklaşık 18 merkez girdi verilerini.

**V. Hamuryudan:** Hem hassas , hem şiş, hem kısıtlı eklem sayısını veriyor mu?

**A. Dinç:** Evet, hepsini birden veriyor. Eklem işaretlemelerini program üzerinde yaptığınız zaman direkt olarak DAS-28’i kendisi hesaplıyor. Zaten bu sistem kolaylık olsun diye düşünüldü. Sadece şiş eklem değil, isterseniz mesela parmakta daktilit var mı, düğme eli deformitesi var mı, kuğu boynu var mı, Raynaud var mı, bunları bile size söyleyebilir. Bunları da işaretleyebilirsiniz. Yine mesela bir örnek vereyim, mesela ayakta çekiç parmak var mı vesaire

bunları da işaretleyebiliyorsunuz. Daha sonradan görsel olarak da görmemiz için işaretlediğiniz yerler renkleniyor. Bu programın hazırlanması yaklaşık 2 yıl sürdü. Bu, en ayrıntılı form. Dünyadaki hiçbir veritabanında da böyle bir şey yok ayrıca.

**V. Hamuryudan:** Bunu doldurmak kaç dakika sürüyor?

**A. Dinç:** Şimdi bu aslında kayıt sistemi değil. Bu, hasta muayene sistemi. Yani siz burada bütün hastanızı dijital ortamda takip edebilirsiniz. Girişi zor olduğu için ve bir kayıt sistemi olarak kullanılmayacağı için, geçen sene bunun kısa versiyonu kullanıldı. Yani siz sadece neyi giriyorsunuz? Diyelim ki, hastalık aktivitesini giriyorsunuz. Bu kendisi hesaplıyordu ama siz hesaplanmış halini giriyorsunuz orada. Yani diyelim ki RAPID-3’ü giriyorsunuz, yine hesaplanmış halini giriyorsunuz. Aynı şekilde bu takip edilebiliyor. Zaten EULAR’a gönderilen bu iki çalışma da, kısa versiyonla hazırlandı veya gönderildi. Ama siz, herhangi bir hastanızda “ben aynı şekilde uzun versiyona da girmek istiyorum” dediğiniz zaman geçiş yapabiliyorsunuz. Mesela diyelim ki kısa versiyonla girdiniz, “ben ayrıntılı bilgilerini girmek istiyorum” dediğiniz zaman, ayrıntılı bilgiyi de girebiliyorsunuz. Ve buna, ülkenin ya da dünyanın herhangi bir yerinden de kendi hastanıza girip bakabilirsiniz. Yani bu da ayrı bir avantaj. Kısa versiyonun bir de şöyle bir güzelliği var: Kısa versiyonda girdiğiniz veriler, isterseniz güvenlik izlem formu haline dönüştürülebilir otomatik olarak. Yani siz orada bir düğmeye basarak güvenlik izlem formunu yazdığınız zaman, bütün o veriler aynı şekilde çıktı olarak alınabiliyor. Böylelikle siz o formu imzalayıp verebilirsiniz. Yani siz çok zor bir işe girmişsiniz, ama bunlar zaten zamanında yapıldı. Sizin istediklerinize göre bu düzenlenebilir. Buradaki güzellik şu: O kağıttan buraya direkt girilebilir ya da siz hastayı muayene ederken kendiniz de doğrudan girebilirsiniz.

**V. Hamuryudan:** Bu işin hem güzelliği hem zorluğu online olması. Benim sürekli olarak hastalarımı girmek için beni motive edecek bir şey lazım, mecbur olacağım. Mesela bakanlık, “sen bu veritabanına bütün hastalarını gireceksin, girmedığın takdirde ben bu kayıtları

kabul etmem, ilacını vermem” diyerek beni mecbur kılacak. Burada düşünüyorum nasıl yapılabilir diye. Belki bunların birer kendinden kopyalı formu olur. Senin bana gösterdiğin şeyi bütün merkezlerde hasta dosyası haline getiririz ve her merkezde de bir tane sekreter olur. Ben kendinden kopyalı bu formu doldururum, bir örneği basılı kopya olarak dosyada kalır, bir örneğini de kopartıp sekretere veririm veya kopartmadan o dosyayı oradaki sekretere veririm; sekreter bilgisayara girer kendi şifresiyle. Bu şekilde yürür diye düşünüyorum.

**A. Dinç:** Bakanlığın bu güvenlik izlem formu konusunda ikna edebiliriz. Yani biz buradan girelim, göndermek zorunda kalmayalım vb. diye. Artık orada göğüs doktorunun nasıl bir katkısı olacak bilmiyorum. Çünkü güvenlik izlem formlarını bakanlık hiçbir şekilde inceleyemiyor. Yani sadece kağıtlar gidiyor var mı yok mu diye. Hatta biliyorsunuz İzmir’den bazı arkadaşlarımız oraya maç özetleri yazdılar ve ona rağmen o kabul edildi mesela. Çünkü kimse onun üzerindeki verileri okumuyor yani. Böyle bir problemimiz var.

**V. Hamuryudan:** Zaten bir şeyi yakalamaya uygun bir form da değil ki.

**A. Gül:** Onu bakanlık değil eczane okumuyor.

**Bir Katılımcı:** İnflamatuar Barsak Hastalıkları Derneği de böyle bir şey yaptı. Benim o sırada aklıma gelen soru şu: “Bu veriyi incelerken, bazı araştırmacılar mı bütün veriye ulaşabiliyor, yoksa herkes istediği gibi ulaşabiliyor mu?”

**A. Dinç:** Çalışmayı yapacak olan kişi projesini hazırladıktan sonra, projesini dernek yönetimine sunuyor. Dernek yönetimi onay verirse, isteyenler katılabilir sadece. Mesela diyelim ki 100 kişi verisini girmiş diyelim. O çalışmaya 20 kişi katılırsa, 80 kişi dışarıda kalıyor; onları kimse zorlayamaz. Yani herkes kendi verisinin sorumluluğuna sahip, kendi verisini istediği yerde kullanabilir. Ama kimse zorla bir başkasının verisiyle çalışma yapamaz.

**V. Hamuryudan:** Hani var ya zaten, birtakım laboratuvar sonuçları, laboratuvarcının izni olmadan yayında kullanılamaz diye.

**A. Dinç:** Verinizi kimse görmüyor zaten, göremez.

**Bir Katılımcı:** Şifre nerede?

**A. Dinç:** Şifreyi o şirket gönderiyor size, siz istediğiniz zaman.

**Bir Katılımcı:** Şirket kim? İlaç şirketi mi?

**A. Dinç:** Bilgisayar şirketi işte, sunucuyu tutan. İlaç şirketiyle hiçbir ilgisi yok.

**Bir Katılımcı:** Depolandığı yer neresi?

**A. Dinç:** Şirketin sunucusu. Şöyle söyleyeyim, bu tip bilgi gönderimi ve bilgi kontrolünde, aynen bankaların kullanıldığı güvenlik sistemi kullanılıyor. İkincisi de, sunucuda tutulan bilgi aynı anda Kanada’da tutuluyor. Mesela diyelim sunucuya bir şey olduğu zaman öbür taraftaki yedek sunucu devreye giriyor. Yani hiçbir şekilde bilginin kaybolması riski yok. Sizin kendi bilgisayarınızdaki bilgi bir şekilde kaybolabilir, bu kaybolmaz.

**Bir Katılımcı:** Bunun maddi desteği ne?

**A. Dinç:** Maddi desteği sıfır. Herkese ücretsiz.

**Bir Katılımcı:** Hayır, şunu demek istiyorum, bunu yapan kim?

**V. Hamuryudan:** Bu bir firmanın desteğiyle ortaya çıktı ama tüm firmalar buna girebilirler.

**Bir Katılımcı:** O firma ama bilgiyi göremiyor?

**A. Dinç:** Hayır, kesinlikle göremiyor.

**A. Gül:** Şimdi arada bir fark var, bu farkı vurgulamak lazım. Eğer veritabanı, örneğin tüm biyolojik ilaç alanların kaydının tutulması, bunların varlığının bilinmesi ve sonrasında da eğer bir amaç güdülüyorsa, etkinlik ve güvenliğinin izlenmesi gibi bir amaç içeriyorsa, bu sadece maksimum 1 sayfalık, 1 dakikadan az zaman tutacak, tek sayfayı aşmayacak bir form demektir. Ve veritabanının amacı, o ilaca ekspoz olan insanların kaydının tutulmasıdır. Daha sonra bu veritabanından oluşmuşsa, güvenlik verisi çıkartılabilir ki büyük oranda etkinlikten ziyade, güvenlik verisinin toplanmasına dayanır. Gerçekten Türkiye’de şu an ihtiyaç olan, ilaca ekspoz insanların toplam sayısını ve bunların seyrini bilmemizdir. Eğer bakanlık

üzerinden bir şey yürütülecekse, bu asla etkinlikle ilgili bir şey olmaz. Ama ilacın bir kaydı ve güvenliğin takibi açısından olabilir.

**A. Dinç:** Burada duplikasyonu engellemek için, sadece vatandaşlık numarası vardır. Yani onu girerseniz, daha sonra diyelim bir adam çalışma yaparken, aynı hasta iki yere de gitmiş olabilir, birleştirirken aynı vatandaşlık numarası olanları teke indirir oradaki veriyi.

**A. Gül:** Şu anda, bu anlamda kullanılacak bir veritabanına da, gerçekten tüm ilaç firmalarının ortak desteklediği, bakanlığın kontrolünde olan bağımsız bir merkezin veriyi topladığı ve izlediği bir yere ihtiyaç var.

**Bir Katılımcı:** RAED mi?

**A. Gül:** RAED olamaz çünkü bu ilaçları sadece romatizmal hastalığı olan insanlar kullanmıyor bu bir. Romatizmal hastalığı olanlara, sadece romatologlar bakmıyor bu da iki. Dolayısıyla birincil amaç, ilaca ekspozisyonun takibi. Yani kim bu ilacı almış? Ve bu ilacın uzun vadede güvenliği nedir? Bunu bir genel cerrah da yazabiliyor, bir gastroentrolog da yazabiliyor, bir dermatolog da yazabiliyor, bir fizik tedavi uzmanı da yazabiliyor, bir romatolog da yazabiliyor.

**V. Hamuryudan:** Ama iki tane amacı ayırmak lazım. Bir tanesi akademik amaç. Akademik amaç ise, bunu bizim kendi derneğimizle yapmamızda bir mahsur yok. Ama diğeri, tüm hastaların toplandığı, hepsine ekspozite olanların durumu gibi daha çok bakanlığı ilgilendiren konular.

**A. Gül:** Ben de onu söylemeye çalışıyorum. Yani önce en başta amacı tespit etmek gerekiyor. Bugüne kadar önümüze çıkan ve verisi tartışılan tüm veritabanları, öncelikle güvenliği izlemeye yönelik olan ve büyük sayıları toplama-yı hedefleyen veritabanları. Bu açıdan baktığınız zaman da, Türkiye’de çok şirketin desteklediği, tek merkezli bir veritabanına ihtiyaç var ve bunlar asla dediğiniz gibi komplike olamaz. Hiçbir zaman bir sayfayı aşamaz.

**A. Dinç:** Kısa versiyon dediğimiz o zaten.

**A. Gül:** Kısa versiyondan bile kısa bir şeydir.

**A. Dinç:** Yalnız bir şey söyleyeceğim. Yalnız

o başlangıç görüşüydü. Mesela İngiliz kayıt sisteminin çıkma nedeni tamamen güvenlik idi ve onlar 5000 hasta sayısı sınırı koymuşlardı ve bu nedenle infliksimabı ve etanercepti sonlandırdılar, sadece adalimumaba devam ediyorlar. Yani o farklı. Onlar mesela onu devam ettirmeyecekler ya da nasıl bir şekilde yeniden devam ettirecekleri üzerine düşünüyorlar şu an. Yani ikisi farklı.

**A. Gül:** Ayhan, benim de söylemek istediğim o, bütün veritabanları ortaya çıkarken bunu göz önüne almak zorundalar. Eğer siz de örneğin, az evvel Gülen’in ekranda yansıttığı veritabanını bir sistem için kullanacaksanız, bu etkinliği daha çok izlemeye yönelik bir veritabanı olabilir ve buna tüm Türkiye’den 500 tane hasta girerse başarı olarak görmek gerekir. Çünkü bu orandaki bir sayıyı girmek hekim için çok büyük bir yükür ve ister istemez bir yanlılığa neden olur. Yani herkes her hastasını buna giremez. Dolayısıyla baştan seçilmiş bir hasta grubunun gireceği ve belirli bir sayıyla sınırlı bir veritabanı oluşturuyorsun. Ve en baştan da o handikapını bilmen ve bu veriyi ne amaçla kullanabileceğini tanımlaman gerekiyor. O yüzden dikkat ederseniz, veritabanlarının çoğunun ilk kuruluş gerekçesi güvenlilik. Ve güvenlik olarak dediğiniz zaman da belli sınırları çizmek zorundasınız ve sonrasında da tanıdığımız olay olduğunda, ne zaman-nasıl rapor edileceğinizi de tanımlamak zorundasınız. Az önce Ayhan, ülkeye özel farklılıklardan bahsetti, ilacın yazım özellikleri bir faktör olabilir diye. Ben size daha önemli bir faktör söyleyeyim güvenlik açısından takip ederken; ülkelerin herhangi bir şekilde enfeksiyon veya malignite ilgili sorunlar olduğunda, bunu raporlama şekillerinde de sorunlar var. Örneğin kaç kişi, ciddi enfeksiyon olarak tanımladığımız şeyi, hangi sıklıkla nereye rapor ediyor? Burada sorun var mı? Veya ilaca bağlayabilirim. Bu genel bir ülke alışkanlığı, Türkiye’de de bu alışkanlığın oldukça kötü olduğunu biliyoruz. Hiçbir şekilde bakanlığın şart koştuğu koşullar bile düzenli olarak bir merkeze rapor edilmiyor.

**A. Dinç:** Onlar yine yapılabilir, şu anda da yapılabilir şeyler. Yani hiçbir şey ortadan kalkmaz.

**A. Gül:** Yapılabilir değil, önce oradan başlamamız gerekir.

**A. Dinç:** Mesela bakanlıkla gidilip konuşulur. Bunu nasıl bizim işimize yarayacak bir sistem haline getirilebilir, nasıl kullanabiliriz diye sorulur. Belki diğer bölümler için de zorunlu hale getirebiliriz bu sistemi. Yapılacak şeyler bunlar, kolay değil ama bir şekilde bunu halledebilirse o zaman işler düzeler. Çünkü her yere veri yazıyoruz. Medula sistemine, güvenlik izlem formuna, şuraya buraya ama bunların bir tanesini kullanamıyoruz. Yani bakanlık bize dönüp de, “güvenlik izlem formlarını 5 yıldır dolduruyorsunuz, sonuçları bu” demedi şu ana kadar.

**A. Gül:** Çünkü Ayhan, aynı noktaya geliyoruz, güvenlik izlem formu ilk oluşturduğu zaman ve sonra yenilediği zaman, bakanlıkla yapılan görüşmelerde de bu formun, az evvel Gülen’in gösterdiği Word dosyasında söylediğim gibi, bir veritabanına giriş formu olmadığını kendilerine söyledik. Yani form o amaçla hazırlanmış bir veri değil. Yani oradaki veriyi bir veritabanına girip işleyeceğimiz tarzda hazırlanmış bir rapor değil. Onun tek bir amacı var; bir şekilde hastaların tüberküloz açısından birden fazla hekim tarafından değerlendirilmesini sağlamak, aslında gerçek amacı herkes biliyor. Ama onun dışında bir veri olarak toplanıp değerlendirilmesine yönelik hiçbir şey yok. Çün-

kü onu girebileceğimiz bir form değil. Formun ilk baştaki hazırlanış tarzı öyle değil.

**V. Hamuryudan:** Başka yorum yoksa o zaman ne çıkartıyorum ben buradan? Oldukça basit bir form olması, pratikte uygulanabilir olması, önceden amacının belirlenmesi gerekiyor.

**N. Çakır:** Şimdi aslında geçen sene Bodrum’daki Nesnel Tıp Toplantısı’nda ben teklif ettim Hasan Bey’le Yusuf’a. Oradaki amaç şuydu: Kısa zamanda ölçülebilir bir ölçü sistemi geliştirmektir amaç.

**V. Hamuryudan:** Sizininki 45 dakika sürüyor dedi ama.

**N. Çakır:** Ama ondan sonra değiştirildi bu düşünce. Madem yapacağız, hasta kayıt sistemi oluşturalım dedi. Aslında başlangıçta kısa, ölçülebilir bir ölçü sistemi geliştirmek lazım.

**V. Hamuryudan:** Peki, hepinize katılımınız ve katkılarınız için teşekkür ediyorum.

#### KAYNAK

1. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biological registers: methodology, selected results and perspectives. *An Rheum Dis* 2009;68:1240-6.

#### Ek 1: Türk Romatoid Artrit Veritabanı (TRAV).

##### Uygulama Talimatları

TRAV programı, biri hasta için diğeri de romatolog ya da değerlendirmeyi yapan uzman için olmak üzere 2 anketten oluşmaktadır. Aşağıda uygulama konusunda yararlı bazı talimatlar bulunmaktadır.

##### Klinik ziyaretinde

1. Hastayı karşılayan (ya da asistan) MDHAQ (Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire/Çok Yönlü Sağlık Değerlendirme Anketi) anketini tüm RA hastalarına dağıtır.
2. Hasta romatoloğu görmek için beklerken anketi doldurur.
  - a. Hasta anketi, mümkün olduğunca hasta tarafından doldurulmalıdır. Bazı hastalar (özellikle yaşlı erkekler) eşlerinden yardım alabilir, bazen de bir sağlık görevlisinin yardımı gerekebilir. Bir hasta soruyu nasıl yanıtlayacağını bilmediğini belirtiyorsa, doğru yanıtı bulmak için ona yardım etmeye çalışmaktansa, “Doğru ya da yanlış yanıtlar yok, Hangisi size yakın geliyorsa öyle yanıtlayın” biçiminde cevap verilmelidir.
3. Romatolog/değerlendirmeyi yapan uzman;
  - TRAV Hekim bileşenini her ziyarette doldurur.
  - TRAV CLUE formunu yalnızca başlangıçta doldurur ve gerektiğinde günceller.
  - TRAV ilaç kullanım formunu, yalnızca başlangıçta ilaç kullanma öyküsünü belgelemek için doldurur.
  - a. İlaç kullanım bilgisi hekime yardımcı olan kişi tarafından doldurulduysa, romatolog eksik verileri tamamlar, kuşku verileri doğrular ve eklem değerlendirmesini yapar.
  - b. Gerekli tüm bilgilerin hasta hekimin yanındayken doldurulması yerinde olur.
  - c. Hiçbir yeri boş bırakmayın. Boş kalan yerler “Hayır” değil, “Bilmiyorum” anlamına gelir.
4. Son 12 ay içinde yapılan ESR, CRP, hemoglobin ve RF ölçümleri ile el ve ayak radyografileri yoksa, romatolog bu incelemeleri ister. Araştırma formlarında toplanan ve saklanan veriler, bir veri tabanına girilmelidir.





## TRAV (Türk Romatoid Artrit Veritabanı)

CLUE (Clinical Lifetime Updateable Evaluation/  
Yaşamboyu Güncellenebilir Klinik Değerlendirme)  
Romatoid Artrit Klinik ÖzellikleriAd, Soyad: \_\_\_\_\_ Doğum tarihi: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_  
(gün/ay/yıl) (gün/ay/yıl)

Formu dolduran \_\_\_\_\_ Romatolog \_\_\_\_\_

## RA öyküsü:

RA İlk semptomlar (ay/yıl) \_\_\_\_\_

RA Tanısı (ay/yıl) \_\_\_\_\_

İlk kullanılan DMARD(lar) \_\_\_\_\_

İlk DMARD başlama tarihi (ay/yıl) \_\_\_\_\_

## ARA RA Kriterleri:

	"-" veya "+"	"+" ise, ay/yıl
Sabah tutukluğu > 1 saat	_____	_____
≥3 eklem grubunda yumuşak doku şişliği	_____	_____
PIP, MCP ya da el bileğinde şişlik	_____	_____
Simetrik şişlik	_____	_____
Subkutan Nodül	_____	_____
Pozitif Romatoid Faktör (RF)	_____	_____
En yüksek RF düzeyi	_____	_____
Radyolojik Erozyon	_____	_____

## Eşlik eden hastalıklar:

	"-" veya "+"	"+" ise, ay/yıl
Hipertansiyon	_____	_____
Angina pectoris	_____	_____
Kalp krizi (Mİ)	_____	_____
Koroner arter hastalığı	_____	_____
Diğer kalp hastalıkları	_____	_____
Hiperlipidemi	_____	_____
Periferik damar hastalığı	_____	_____
Peptik ülser	_____	_____
İnflamatuvar barsak hastalığı	_____	_____
Böbrek hastalığı	_____	_____
Astım	_____	_____
Kronik bronşit	_____	_____
Diabetes Mellitus	_____	_____
Tiroid hastalığı	_____	_____

## Eklem dışı bulgular ve

## hastalıklar:

	"-" veya "+"	Başlangıç ay/yıl
Pulmoner fibroz	_____	_____
Pulmoner nodüller	_____	_____
Klinik perikardit	_____	_____
Felty sendromu	_____	_____
Lenfadenopati	_____	_____
Karpal Tünel	_____	_____
Tarsal Tünel	_____	_____
Vaskülit	_____	_____
Sklerit	_____	_____
Nöropati	_____	_____
Raynaud fenomeni	_____	_____
Göz kuruluğu	_____	_____
Ağız kuruluğu	_____	_____
Subkutan nodül	_____	_____
Sekonder Sjogren	_____	_____
Sekonder amiloidoz	_____	_____
Plorit/efuzyon	_____	_____

## Başlangıç

	"-" veya "+"	Başlangıç ay/yıl
Kanser	_____	_____
İnme	_____	_____
Parkinson hastalığı	_____	_____
Kronik sırt ağrısı	_____	_____
Kas-iskelet sistemi travması	_____	_____
50 yaş sonrası kırıklar	_____	_____
Şiddetli Osteoporoz	_____	_____
Şiddetli Osteoartrit	_____	_____
Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon	_____	_____
Herpes zoster/zona	_____	_____
Fibromiyalji	_____	_____
Psöriyazis	_____	_____
Katarakt	_____	_____
Psikiyatrik hastalıklar	_____	_____
AIDS	_____	_____
Alkolizm	_____	_____
Sigara kullanımı	_____	_____
Gecirilmiş tuberkuloz	_____	_____
İnterstisyel akciğer hast	_____	_____



**Ek 4: TRAV günlük değerlendirme formu.**Ad, Soyad: \_\_\_\_\_ Doğum tarihi: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_  
(gün/ay/yıl) (gün/ay/yıl)**Güncel sonuçlar:**

ESR \_\_\_\_\_  
 CRP/kit normali \_\_\_\_\_  
 Hemoglobin \_\_\_\_\_  
 Lökosit \_\_\_\_\_  
 Trombosit \_\_\_\_\_  
 AST \_\_\_\_\_  
 ALT \_\_\_\_\_  
 BUN \_\_\_\_\_  
 Kreatinin \_\_\_\_\_  
 RR/kit normali \_\_\_\_\_  
 Anti-CCP/kit normali \_\_\_\_\_

**Güncel tedavileri:**

Hipertansiyon \_\_\_\_\_  
 Aspirin \_\_\_\_\_  
 Kolesterol \_\_\_\_\_  
 Diyabet \_\_\_\_\_  
 İnhaleler \_\_\_\_\_  
 Antikoagülanlar \_\_\_\_\_  
 GIS/ülser ilaçları \_\_\_\_\_  
 Osteoporoz \_\_\_\_\_  
 Narkotik/Sedatifler \_\_\_\_\_  
 NSAİ ilaçlar \_\_\_\_\_  
 DMARDlar \_\_\_\_\_  
 Steroidler \_\_\_\_\_

**Evet**

1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0

**Hayır**

1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0  
 1  0

**Romatoloji tedavileri; doz**

1. \_\_\_\_\_  
 2. \_\_\_\_\_  
 3. \_\_\_\_\_  
 4. \_\_\_\_\_  
 5. \_\_\_\_\_  
 6. \_\_\_\_\_  
 7. \_\_\_\_\_  
 8. \_\_\_\_\_  
 9. \_\_\_\_\_  
 10. \_\_\_\_\_

**28 Eklem Değerlendirmesi**

	NORMAL ise "-" ve sonrakine geçin					NORMAL ise "-" ve sonrakine geçin					
	Hassasiyet ya da hareketle ağrı	Sişlik	Hareket kısıtlılığı ya da deformite	Cerrahi girişim sayısı		Hassasiyet ya da hareketle ağrı	Sişlik	Hareket kısıtlılığı ya da deformite	Cerrahi girişim sayısı		
Sağ PIP1	___	___	___	___	___	Sol PIP1	___	___	___	___	___
Sağ PIP2	___	___	___	___	___	Sol PIP2	___	___	___	___	___
Sağ PIP3	___	___	___	___	___	Sol PIP3	___	___	___	___	___
Sağ PIP4	___	___	___	___	___	Sol PIP4	___	___	___	___	___
Sağ PIP5	___	___	___	___	___	Sol PIP5	___	___	___	___	___
Sağ MCP1	___	___	___	___	___	Sol MCP1	___	___	___	___	___
Sağ MCP2	___	___	___	___	___	Sol MCP2	___	___	___	___	___
Sağ MCP3	___	___	___	___	___	Sol MCP3	___	___	___	___	___
Sağ MCP4	___	___	___	___	___	Sol MCP4	___	___	___	___	___
Sağ MCP5	___	___	___	___	___	Sol MCP5	___	___	___	___	___
Sağ el bileği	___	___	___	___	___	Sol el bileği	___	___	___	___	___
Sağ dirsek	___	___	___	___	___	Sol dirsek	___	___	___	___	___
Sağ omuz	___	___	___	___	___	Sol omuz	___	___	___	___	___
Sağ diz	___	___	___	___	___	Sol diz	___	___	___	___	___

**42 Eklem Değerlendirmesi (ek eklemler)**

Sağ kalça	___	___	___	___	___	Sol kalça	___	___	___	___	___
Sağ ayak bileği	___	___	___	___	___	Sol ayak bileği	___	___	___	___	___
Sağ-MTP1	___	___	___	___	___	Sol-MTP1	___	___	___	___	___
Sağ-MTP2	___	___	___	___	___	Sol-MTP2	___	___	___	___	___
Sağ-MTP3	___	___	___	___	___	Sol-MTP3	___	___	___	___	___
Sağ-MTP4	___	___	___	___	___	Sol-MTP4	___	___	___	___	___
Sağ-MTP5	___	___	___	___	___	Sol-MTP5	___	___	___	___	___

**Hekim Global Değerlendirmesi**AKTİF  
DEĞİLSON DERECE  
AKTİF

İmza \_\_\_\_\_

## TRAV İlaç Kullanım Öyküsü

## Romatoid Artrit İlaçları

Ad, soyad: \_\_\_\_\_ Doğum tarihi: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_  
(gün/ay/yıl) (gün/ay/yıl)

Hastanın son iki hafta süresince kullandığı, **receteli ve recetesiz TÜM** ilaçları kaydedin. Aspirin, oral kontraseptifler, ağrı kesiciler, alternatif tedaviler, vitamin ve besin destekleri ve sağlıklı yaşam mağazalarında satılan tüm ilaçları eklemeyi unutmayın:

İlacın ya da alternatif tedavinin adı	DOZU (biliniyorsa)	Günde/Haftada kaç kez alınıyor?	İlacın ya da alternatif tedavinin adı	DOZU (biliniyorsa)	Günde/Haftada kaç kez alınıyor?
1. _____	_____	_____	11. _____	_____	_____
2. _____	_____	_____	12. _____	_____	_____
3. _____	_____	_____	13. _____	_____	_____
4. _____	_____	_____	14. _____	_____	_____
5. _____	_____	_____	15. _____	_____	_____
6. _____	_____	_____	16. _____	_____	_____
7. _____	_____	_____	17. _____	_____	_____
8. _____	_____	_____	18. _____	_____	_____
9. _____	_____	_____	19. _____	_____	_____
10. _____	_____	_____	20. _____	_____	_____

DMARD Tedavisi							
	Şimdiye kadar kullanım -/+	Tedaviye başlama tarihi (ay/yıl)	Tedaviyi bırakma tarihi (ay/yıl)	Şu anki kullanım -/+	Kullanım süresi (yıl) (isteğe bağlı)	Yan etkiler Yan etkileri belirtin, yan etki görülmemişse YOK olarak kaydedin	Tedaviyi bırakma nedeni N= Etkinlik görülmemesi YE= Yan etki (belirtiniz) EK= Etkinlik kaybı D=Diğer (belirtiniz)
PREDNİZON						<b>Yaklaşık günlük doz:</b>	
METOTREKSAT							
HİDROKSİKLOROKİN							
SULFASALAZİN							
İM ALTIN							
SİKLOSPORİN							
AURANOFİN							
AZATİYOPRİN							
D-PENİSİLAMİN							
SİKLOFOSFAMİD							
LEFLUNOMİD							
ETANERSEPT							
İNFLİKSİMAB							
ANAKİNRA							
ADALİMUMAB							
ABATASEPT							
RİTUKSİMAB							
GOLİMUMAB							
SERTOLİZUMAB							



<b>A</b>		
Analitik epidemiyoloji	58	
Atak hızı (Enfeksiyon)	14	
<b>B</b>		
<i>Basic reproductive number</i> (Temel çoğalma sayısı)	13	
<i>Bias</i> (Yanlılık)	23-28	
Bradford Hill kriterleri	62	
<b>C</b>		
<i>Capture/recapture</i> (Yakalama/tekrar yakalama) tekniği	28, 49-55, 72	
<i>Case-crossover design</i> (Olgu geçiş tasarımı)	63	
<i>Case fatality rate</i> (Olgu fatalite oranı)	17	
<i>Channeling bias</i> (Yönlendirme yanlılığı)	90	
<i>Cluster sampling</i> (Kümeleme örnekleme)	1, 2, 9, 10	
Cochrane İşbirliği/ Kütüphanesi	29-36	
Coğrafi dağılım, Vaskülitler	60	
<i>Confounder</i> (Karıştırıcı faktör)	25, 81	
<i>Confounding by indication</i> (Endikasyondan doğan yanlılık)	64, 90	
<b>Ç</b>		
Çalışma tipleri sınıflaması	24	
<b>D</b>		
Deskriptif epidemiyoloji	58	
Dış geçerlilik ( <i>External validity</i> )	23, 30, 42	
<i>Disease transmission</i> (Geçiş özelliği, Enfeksiyon)	13, 14	
Dönemsellik, Vaskülitler	59	
<b>E</b>		
Editöre mektup	73	
Eğilim ( <i>Propensity</i> ) analizi/skoru	91	
Endikasyondan doğan yanlılık ( <i>Confounding by indication</i> )	64, 90	
Eşdeğerlendirme	29, 67-69, 73, 74	
Eşit yakalanabilirlik	51-55	
Etki değişimi	76, 80-84	
<i>External validity</i> (Dış geçerlilik)	23, 30, 42	
<b>G</b>		
Geçiş özelliği, Enfeksiyon ( <i>Disease transmission</i> )	13, 14	
<b>H</b>		
Hasta kayıt sistemleri	89-103	
Hastalık aktivitesi raporlaması	37-48	
- Eklem sayısı	41	
- Radyografik değişim	39	
- Sedimentasyon	40	
Hastalık prevalansı	1-9	
- Ailesel Akdeniz ateşi	9	
- Ankilozan spondilit	4-7	
- Behçet hastalığı	8,9	
- Gut	7,8	
- Romatoid artrit	1-4	
- Sjögren sendromu	7	
- Spondiloartrit	4-7	
- Vaskülitler	57-65	
Hata bkz. Yanlılık		
<b>İ</b>		
İç geçerlilik ( <i>Internal validity</i> )	24	
<i>Information bias</i> (Bilgi toplamaya bağlı yanlılık)	25, 26, 78	
İnsidans tipi yanlılık	26	
<i>Internal validity</i> (İç geçerlilik)	24	
<b>K</b>		
Kanıtı dayalı tıp	30	
Kapalı popülasyon	54, 55	
Karıştırıcı faktör ( <i>Confounder</i> )	25, 81	
Kaynak bağımsızlığı	50	
Kohort	24-27, 76-80, 86, 87, 92	
- Epidemiyolojik	92	
- Prospektif	80	
Kümeleme örnekleme ( <i>cluster sampling</i> )	1,2,9,10	
<b>L</b>		
Letter to Editor in Rheumatology	73, 74, 88	
Log-lineer (Logaritmik doğrusal) regresyon	52-54	

<b>M</b>			
Metaanaliz		25, 35, 36	
<b>N</b>			
Nedensellik		24	
- Vaskülitler		58	
<i>Nested-case control study</i> (Yuvalanmış olgu-kontrol çalışması)		91	
<b>O</b>			
Olgu fatalite oranı ( <i>Case fatality rate</i> )		17	
Olgu geçiş tasarımı ( <i>Case-crossover design</i> )		63	
Olgu-kontrol çalışmaları		24	
- Yuvalanmış		91	
<b>P</b>			
Pandemik influenza A H1N1		13-22	
PICO yöntemi <i>bkz.</i> Kanıta dayalı tıp			
Prevalans tipi yanlılık		26	
<i>Propensity</i> (Eğilim) analizi/skoru		91	
Protopatik yanlılık		90	
<b>R</b>			
<i>Random</i> (Rastgele) hata		25	
<i>Recall bias</i> (Hatırlama yanlılığı)		26	
Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED)		73, 98	
Sonuç ( <i>Outcome</i> ) araştırması		58	
<b>S</b>			
SEIR modeli		18-21	
<i>Selection bias</i> (Seçme yanlılığı)		26	
Sistematik hata		25	
<b>T</b>			
Tanısal ( <i>Diagnostic</i> ) araştırma		58	
Temel çoğalma sayısı ( <i>Basic reproductive number</i> )		13	
Türk Romatoid Artrit Veritabanı (TRAV)		92, 99-103	
<b>Y</b>			
Yakalama/tekrar yakalama ( <i>Capture/recapture</i> ) tekniği		28, 49-55, 72	
- Eşit yakalanabilirlik		51-55	
- Kaynak bağımsızlığı		50	
Yanlılık ( <i>Bias</i> )		23-28	
- Seçme ( <i>Selection bias</i> )		26	
-- <i>Berkson bias</i>		26	
- Bilgi toplamaya bağlı ( <i>Information bias</i> )		25, 26, 78	
-- Ayırt edici ( <i>Differential</i> )		26, 81, 82	
-- Ayırt edici olmayan ( <i>Non-differential</i> )		26, 77	
-- Hatırlama ( <i>Recall</i> )		26	
-- <i>Hot stuff bias</i>		27	
-- <i>Literature review bias</i>		27	
-- <i>Literature search bias</i>		27	
-- <i>One-sided reference bias</i>		27, 82	
-- <i>Post hoc significance bias</i>		27	
-- <i>Publication bias</i>		27	
-- <i>Reading up bias</i>		27	
-- <i>Rhetoric bias</i>		27	
-- <i>Self-reporting bias</i>		82	
Yönlendirme yanlılığı ( <i>Channeling bias</i> )		90	