



T.C

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA EV EGZERSİZ
PROGRAMININ UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇAĞLA DOĞAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ÖZGÜR AKGÜL

Manisa, 2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgileri ve tecrübeleri ile her konuda yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Özgür Akgül'e, Prof. Dr. Lale Cerrahoğlu'na, Prof. Dr. Zeliha Ünlü'ye ve Prof. Dr. Canan Tıkız'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tez danışmanlığımı yapan Sayın Prof. Dr. Özgür Akgül'e tezimin her aşamasındaki yardım ve katkıları için ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince rotasyon eğitimlerimizde eğitimime katkı sağlayan Dahiliye Anabilim Dalı, Nöroloji Anabilim Dalı, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Radyoloji Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık sürecinin keyifli geçmesini sağlayan asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm fizyoterapist, hemşire ve klinik personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistik aşamasında desteği ve katkıları için Halk Sağlığı Anabilim dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a teşekkür ederim.

Tezimdeki katkılarından dolayı canım kardeşim Koray Çiftci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında koşulsuz sevgisi ve desteğiyle yanımda olan canım anneme, canım babama ve biricik eşim Dr. Kamil Doğan'a teşekkür ederim.

Çağla DOĞAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	x
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
2.1 ROMATOİD ARTRİT KAVRAMI	4
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	5
2.3 ETİYOLOJİ	5
2.3.1 Genetik Faktörler	5
2.3.2 Çevresel Risk Faktörleri	8
2.3.2.1 Sigara	8
2.3.2.2 Obezite, Diyet, Alkol, Sedanter Yaşam	9
2.3.2.3 Mikrobiota	10
2.3.2.4 Cinsiyet Ve Hormonlar	10
2.3.2.6 Antioksidanlar	12
2.3.2.7 Uyku	12
2.3.2.8 Sosyoekonomik Durum	13
2.4 ROMATOİD ARTRİT PATOGENEZİ	13
2.4.1 Romatoid Artrit Patogenezinde Otoantikorların Rolü	13
2.4.1.1 Anti-sitrüline protein antikorları (ACPA)	14

2.4.1.2 Anti-karbamile protein antikorları (anti-CarP)	14
2.4.1.3 Anti-asetillenmiş protein antikorları	15
2.4.2 Romatoid Artritte Patogenezinde İnflamatuvar Sitokinlerin Rolü	17
2.5 ROMATOİD ARTRİT KLİNİK ÖZELLİKLERİ	20
2.5.1 Romatoid Artrit Klinik Öncesi Dönem	21
2.5.2 Kas İskelet Sistemine Ait Bulgular	21
2.5.2.1 El Ve El Bileği	21
2.5.2.2 Dirsek.....	22
2.5.2.3 Omuzlar.....	22
2.5.2.4 Servikal Omurga	22
2.5.2.5 Torakal, Lomber ve Sakral Omurga	23
2.5.2.6 Kalçalar.....	23
2.5.2.7 Dizler.....	23
2.5.2.8 Ayak Bileği ve Ayak	23
2.5.2.9 Diğer Eklemler	24
2.5.3 Eklem Dışı Tutulumlar.....	24
2.5.3.1 Kardiyovasküler Hastalıklar.....	25
2.5.3.2 Akciğer Tutulumu	26
2.5.3.3 Kutanöz Tutulum.....	26
2.5.3.4 Gastrointestinal Sistem Tutulumu	27
2.5.3.5 Karaciğer Tutulumu.....	27
2.5.3.6 Sinir Sistemi Tutulumu	27
2.5.3.7 Göz Tutulumu	28
2.5.3.8 Renal Tutulum.....	28
2.5.3.9 Romatoid Vaskulit	29
2.5.3.10 Felty Sendromu.....	29

2.5.3.11 Enfeksiyonlar	29
2.5.3.12 Maligniteler.....	29
2.5.3.13 Osteoporoz	30
2.5.3.14 Ağrı, Uyku, Yorgunluk, Psikojenik Stres ve Depresyon.....	30
2.6 ROMATOİD ARTRİT LABORATUAR BULGULARI	31
2.7 ROMATOİD ARTRİT GÖRÜNTÜLEME BULGULARI.....	32
2.7.1 Erken Dönem	32
2.7.2 Geç Dönem.....	32
2.8 ROMATOİD ARTRİT TANISI VE SINIFLAMA KRİTERLERİ.....	32
2.9 ROMATOİD ARTRİT AYIRICI TANISI	33
2.10 ROMATOİD ARTRİTTE REMİSYON KRİTERLERİ	35
2.11 HASTALIK AKTİVİTESİ DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEM.....	36
2.11.1 DAS (Disease Activity Score) ve DAS28.....	37
2.11.2 Vizüel Analog Skala (VAS).....	37
2.11.3 Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi (RADAI)	38
2.11.4 Ritchie Artriküler İndeksi (RAI).....	38
2.11.5 Laboratuar Bulgularıyla Aktivite Saptanması	38
2.11.6 Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması	38
2.12 TEDAVİ.....	39
2.12.1 İlaç Dışı Tedavi	39
2.12.1.1 Terapötik Hasta Eğitimi	39
2.12.1.2 Egzersiz Tedavisi	40
2.12.1.2.1 Eklem Hareket Açıklığı (EHA) Egzersizleri.....	41
2.12.1.2.2 Güçlendirme Egzersizleri	41
2.12.1.2.3 Aerobik Egzersizler	42
2.12.1.2.4 Germe Egzersizleri.....	43

2.12.1.2.5 Postür Egzersizleri	43
2.12.1.3 Fizik Tedavi Ajanları	43
2.12.1.4 İlaç Tedavileri	44
2.12.1.4.1 Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar	45
2.12.1.4.2 Kortikosteroidler	45
2.12.1.4.3 Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)	46
2.12.1.4.3.1 Metotrexat (MTX)	46
2.12.1.4.3.2 Hidroksiklorokin	46
2.12.1.4.3.3 Sülfasalazin (SSZ)	46
2.12.1.4.3.4 Siklosporin	47
2.12.1.4.3.5 Leflunomid	47
2.12.1.4.3.6 Azatioprin.....	47
2.12.1.4.3.7 Siklofosfamid.....	47
2.12.1.4.4 Biyolojik İlaçlar	47
2.12.1.4.5 Cerrahi Tedavi	48
III. GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1 HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	52
3.2 AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ.....	52
3.3 SABAH TUTUKLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	53
3.4 EGZERSİZ ALIŞKANLIKLARI DEĞERLENDİRME	53
3.5 UYKU DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ	53
3.6 YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	55
3.7 FONKSİYONEL KAPASİTE DEĞERLENDİRMESİ	55
3.8 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	55
IV. BULGULAR	57
V. TARTIŞMA	72

VI. SONUÇ ve ÖNERİLER	82
ÖZET	83
ABSTRACT	85
EK 1: GENEL DEĞERLENDİRME SORULARI.....	87
EK 2: PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ.....	89
EK 3: SF-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ.....	91
EK-4: DAS28 HASTALIK AKTİVİTE SKORLAMA CETVELİ.....	95
EK 5: SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ	96
EK 6: EGZERSİZ GÜNLÜĞÜ	99
EK 7: EGZERSİZ PROGRAMI.....	100
KAYNAKLAR	108

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çalışma akış şeması

Şekil 2: Vizuel Analog Skala



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: RA 2010 Klasifikasyon Kriterleri

Tablo 2: CDAI-SDAI-DAS 28 Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri

Tablo 3: DAS28 Skoruna Göre Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

Tablo 4: Grupların Sosyodemografik Özellikleri: Yaş, Boy, Kilo, VKİ

Tablo 5: Grupların Sosyodemografik Özellikleri: Cinsiyet, Medeni Durum, Menopoz Durumu, Eğitim Durumu, Sigara Kullanımı, Mesleki Durum, Ekonomik durum

Tablo 6: Hasta Gruplarında İlk Şikâyetlerin Başlama Süresi ve Tanı Konulma Süresi

Tablo 7: Hasta Gruplarında Hastalık İlişkili Veriler

Tablo 8: Hasta Gruplarının Aldıkları İlaç Tedavileri

Tablo 9: Hasta Gruplarının Başlangıçtaki Egzersiz Yapma Sıklığı

Tablo 10 : Hasta Gruplarının Ortalama Günlük Adım Sayıları

Tablo 11: Türk Toplumunda Ortalama Değerleriyle Hastalarımızın SF-36 Alt Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 12: Hasta Gruplarında 0. ve 8. Hafta SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 13: Hastaların 0. ve 8. Haftalardaki Sağlık Değerlendirme Anketi Skorlarının Karşılaştırılması

Tablo 14: Hastaların 0. ve 8. Haftalardaki Öznel Uyku Kalitesi Skorlarının Değerlendirilmesi

Tablo 15: Hastaların 0. ve 8. Haftalardaki Uyku Latansı Skorlarının Değerlendirilmesi

Tablo 16: Hastaların 0. ve 8. Haftalardaki Uyku Süresi Skorlarının Değerlendirilmesi

Tablo 17: Hastaların 0. ve 8. Haftalardaki Alışılmış Uyku Etkinliği Skorlarının Değerlendirilmesi

Tablo 18: Hastaların 0. ve 8. Haftalardaki Uyku Bozukluğu Skorlarının Değerlendirilmesi

Tablo 19: Hastaların 0. ve 8. Haftalardaki Uyku İlacı Kullanımı Değerlendirilmesi

Tablo 20: Hastaların 0. ve 8. Haftalardaki Gündüz İşlev Bozukluğu Skorlarının Değerlendirilmesi

Tablo 21: Hastaların 0. ve 8. Haftalardaki Toplam Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Skorlarının Değerlendirilmesi

KISALTMALAR

RA: Romatoid Artrit

ACPA: anti-sitrüline protein antikoru

anti-CCP: anti-siklik sitrüline peptid

AHR: Aril Hidrokarbon Reseptör

ALP: Alkalen fosfataz

AMPA: Anti-posttranslasyonel Modifiye Protein Antikorları

CCL-4: Kemokin C-C motif ligandı

CRP: C Reaktif Protein

DİF: Distal İnterfalangeal Eklem

Dkk-1: Dickkopf-1

DMARD: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaç

EHA: Eklem Hareket Açıklığı

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: European League Against Rheumatism

GİS: Gastrointestinal sistem

GÜS: Genitoüriner sistem

GWAS: Genome-Wide Association Studies

IgG: İmmunglobulin G

HLA: Human Leukocyte Antigen

IL: İnterlökin

MHC: Major Histocompatibility Complex

MKF: Metakarpofalangial eklem

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NSAİİ: Non-steroid Anti-inflamatuar İlaç

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology

PAD: Peptidyl-Arginine Deiminase

RF: Romatoid Faktör

SF-36: Short Form-36

SNP: Single-Nucleotide Polymorphism

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TENS: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TRAF: TNF receptor associated factor

USG: Ultrasonografi

VAS: Vizüel Analog Skala

VKİ: Vücut kitle indeksi

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), başta küçük eklemler olmak üzere, tüm sinovial eklemleri tutabilen, sık görülen kronik inflamatuvar artrittir. Prevalansı %0,5-1.1 civarındadır. Yıllık insidansı ise 20-50/100000 arasındadır. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha sık görülmektedir (1).

Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Romatoid artrit tipik eklem tutulumu simetrik, eroziv, küçük eklemleri tutan poliartrit şeklindedir. En sık tutulan eklemler, el ve el bileği, ayak, ayak bileği, dirsekler, omuzlar, servikal omurgadır. Bir saatten uzun süren sabah tutukluğu tipiktir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, özellikle yeterli tedavi almayan hastalarda ellerde ulnar deviasyon, kuğu boynu deformiteleri, düğme iliği deformiteleri gelişebilir (2).

Hastalığın tanısı klinik olarak konur. Tanıda Romatoid Faktör (RF) ve anti-siklik sitriline peptid (anti-CCP) antikorları yardımcıdır (2). Romatoid artrit çalışmalarında ortak bir dil oluşturmak adına 1987 yılında ACR tarafından sınıflandırma kriterleri hazırlanmıştır. 2010 yılında ise ACR ve EULAR tarafından duyarlılığı daha yüksek olan yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (1). Buna göre; en az bir eklemden klinik olarak saptanmış başka nedenle açıklanamayan sinoviti olan hastada, eklem tutulumu, seroloji, akut faz reaktan değerleri ve semptom süresinden oluşan sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (1).

Romatoid artrit eklemlerin haricinde, sistemik tutulum da yapan, ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olan bir otoimmün hastalıktır. Yapılan araştırmalarda %17,8-40.9 oranında eklem dışı tutulum yaptığı görülmüştür. Cilt, göz, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, kardiyak, pulmoner, nörolojik ve renal tutulumlar yapabilir (3, 4).

Romatoid artritli hastalarda normal popülasyona göre uyku sorunlarının görülme sıklığı artmıştır (5). Romatoid artritli hastalarda başlıca görülen uyku

sorunları; uykuya başlama ve sürdürmede güçlük, uykuya dalamama, geceleri uykularının sürekli bölünmesi, sabah erkenden uyanma, gün boyunca uykulu olma ve uykusuzluğa bağlı olarak yorgunluk gibi durumlardır. Uyku bozuklukları, RA'da yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve hastaların %70'inde görülen bir sorundur. Uyku bozukluklarının tedavisi, hastalığın farmakolojik tedavisinin yanı sıra, hareketsiz yaşam tarzının değiştirilmesi ile daha mümkündür (6).

Hastalığın inflamatuvar temeli, hastaların sağlıklı popülasyona göre fiziksel olarak daha az aktif olmasına neden olmaktadır (7). Her ne kadar RA hastalarının büyük kısmı fiziksel aktiviteden kaçınsa da, egzersiz hastanın fonksiyonel durumuna ve hastalık aktivitesine göre düzenlenirse tedavide fayda sağlar. Romatoid artritli hastalarda tedavinin ana hedefi; eklem hareket açıklıklarını korumak, fiziksel fonksiyonu iyileştirmek, ağrıyı azaltmak, hastalık aktivitesini azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Tüm bu hedefler doğrudan ve dolaylı olarak uykunun niteliğini ve niceliğini de etkileyerek uyku bozukluğu tedavisine katkı sağlar (8, 9).

Fiziksel egzersiz müdahalelerinin zayıf uyku üzerindeki etkisi ise şimdiye kadar RA hastalarında çok az sayıda çalışmada incelenmiştir.

Durcan ve ark. yaptığı bir çalışmada 12 haftalık eklem hareket açıklığı, germe, ve hafif-orta yoğunlukta aerobik egzersizlerinden oluşan ev egzersiz programı RA hastalarına verilmiş; çalışmanın sonucunda egzersiz grubu hastalarda uyku kalitesinde önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir (10).

McKenna ve ark. tarafından yapılan yakın zamanlı bir çalışmada, RA tanılı hastalar egzersiz ve kontrol grubu şeklinde ayrılmış ve egzersiz grubuna haftada 3 gün, 8 hafta boyunca aerobik egzersiz uygulanmıştır. Egzersiz grubundaki katılımcılar, kontrol grubuna kıyasla uyku süresi ve uyku kalitesinde önemli bir iyileşme göstermiştir (11).

Romatoid artrit hastalarında egzersiz-uyku kalitesi arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılması amacıyla bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Biz de bu nedenle aerobik, eklem hareket açıklığı-germe ve güçlendirme egzersiz tedavisinin, ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre RA olarak sınıflanan hastalardaki uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.



II. GENEL BİLGİLER

2.1 ROMATOİD ARTRİT KAVRAMI

Romatoid artrit (RA), sinovial eklemlerde şişlik, hassasiyet ve deformite ile seyreden, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Romatoid artrit başlangıcı çoğunlukla sinsidir ve kesin bir teşhis konulması aylar sürebilir. Hastalığın klinik tablosu; hafif, kendi kendini sınırlayan artritten, derin morbidite ve mortaliteyle birlikte hızla ilerleyen multisistem inflamasyona kadar çok değişkendir (1).

Ana klinik semptomları periferik eklemlerde ağrı, hassasiyet, tutukluk, şişliktir (2). Romatoid faktör (RF) ve anti-siklik sitriline peptid (anti CCP) RA'nın klinik tablosunun ortaya çıkmasından yıllarca önce kanda saptanabilen otoantikorlardır (12). Otoimmünite, sistemik ve artiküler inflamatuvar yük, hastalığın yıkıcı şekilde ilerlemesine neden olur (12).

Eklem hasarı nadiren hastalığın erken evrelerinde görülmekle birlikte hastalığın başlangıcından 4 ay sonra Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi daha hassas teknikler sinovial hipertrofi, kemik iliği ödemi ve erken erozif değişiklikleri tanımlayabilmektedir (13). Bu radyografik değişiklikler, yıllar içinde deformite ve fonksiyonel sakatlığa neden olur (14).

Romatoid artrit esas olarak eklemleri tutar; ancak romatoid nodüller, plevrit, pulmoner fibrozis, perikardit, glomerulonefrit, kutanöz vaskülit, Felty sendromu, sklerit, episklerit, amiloidoz gibi eklem dışı tutulumları da içerebilen bir sendrom olarak düşünülmelidir (15). Hastalığın erken teşhisi, özellikle yüksek hastalık aktivitesi, otoantikor varlığı ve erken eklem hasarı gibi kötü sonuçlar için risk faktörlerine sahip hastalarda optimal tedavi başarısının anahtarıdır (16).

Geçtiğimiz on yılda romatoid artrit tedavisinde yeni ilaçların kullanılmaya başlanması, tedavinin erken dönemde başlanması, yeni sınıflandırma

kriterlerinin geliştirilmesi ve yeni etkili tedavi stratejilerinin uygulanmasıyla hem eklem hem de sistemik tedavide başarı oranı artmıştır (3, 17).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Romatoid artrit gelişmiş ülkelerdeki yetişkinlerin %0.5–1'ini etkilediği gösterilmiştir (4).

Kadınlar, sigara içenler ve ailede hastalık öyküsü olanlar RA 'dan en çok etkilenen grubu oluşturur (9). Hastalık kadınlarda erkeklerden üç kat daha sıktır (18). Prevalans yaşla birlikte artar ve 65 yaşın üzerindeki kadınlarda en yüksektir, bu da hormonal faktörlerin patojenik bir rolü olabileceğini düşündürür (18). Romatoid artrit prevalansı coğrafi olarak değişir. Hastalık Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da, kırsal batı Afrika gibi gelişmekte olan bazı bölgelere kıyasla daha yaygındır. Bu varyasyonlar, farklı genetik risklerin ve çevresel maruziyetlerin göstergesidir (4).

2.3 ETİYOLOJİ

Romatoid artrit, hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenen kronik inflamatuvar bir otoimmün hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde sigara, diyet, obezite, enfeksiyonlar ve mikrobiyotayı içeren ortamın hastalığı tetiklediği öne sürülmüştür (10, 18).

2.3.1 Genetik Faktörler

Romatoid artrit gelişme riskinin yaklaşık %65 oranında kalıtsal olduğu gösterilmiştir ve şu ana kadar 4100 risk teşkil eden gen bölgesi bulunmuştur (19). Paylaşılan epitopa sahip hastaalarda RA riskinin artması RF ve ACPA antikolları ile bağlantılıdır. RF, IgG'nin Fc kısmına karşı oluşmuş IgM ve IgA tipi antikordur. ACPA özellikle ilgi çekicidir, çünkü bu otoantikollar % 98 oranında RA için spesifiktir ve RA hastalarının yaklaşık % 70'inde bulunabilir (20).

Romatoid artrit, ACPA varlığına veya yokluğuna bağlı olarak iki ana alt gruba ayrılır: ACPA-negatif ve ACPA-pozitif hastalığın genetik olarak farklı bir altyapıya sahip olduğu netlik kazanmıştır (19). Romatoid artrit kalıtsallığı seropozitif RA için seronegatif RA da olduğundan daha yüksektir bulunmuştur (21). İkizlerde yapılan bir genetik çalışma; ACPA pozitif RA'nın kalıtsallığının %68, ACPA antikor-negatif RA'nın kalıtsallığının benzer şekilde yaklaşık %66 olduğunu saptamıştır (20).

Ailede RA öyküsü, RA gelişimi için bilinen en güçlü risk faktörlerinden biridir ve birinci derece akrabalarda 2-4 kat artmış risk bulunur. Ailevi risk cinsiyete göre farklılık göstermez, bu da genetik etkilerin RA'nın neden kadınlarda erkeklerden daha yaygın olduğunu açıklamadığını gösterir. Son on yılda pek çok riskli gen tanımlanmasına rağmen, aile öyküsü, RA başlangıcının güçlü ve bağımsız bir öngörücüsü olmaya devam etmektedir (21).

Genom çapında yapılan ilişkilendirme çalışmaları (genome-wide association studies (GWAS)) farklı popülasyonlar arasında RA için risk oluşturan genetik çeşitlilikleri tanımlamıştır. Bununla birlikte, bu çeşitlilikler RA duyarlılığının yalnızca % 20'sini açıklayabilmiştir (22).

Anti-sitrüline protein antikorları + RA için en iyi bilinen genetik risk faktörü, belirli insan lökosit antijeni (HLA) sınıf II allellerinin varlığıdır (22). Genetik araştırmalar sonucu 6.kromozomda bulunan özellikle HLA-DRB1 lokusunun, çok çeşitli peptid ligandlarını barındırabilen MHC-2 (Major Histocompatibility Complex) kodlayarak RA gelişimi riskini artırdığı tespit edilmiştir (23).

HLA-DR molekülleri, özellikle HLA-DRB1 bilinen en güçlü genetik risk faktörleri gibi görünmektedir ve toplam genetik etkilerin en az % 30'una katkıda bulunmaktadır (20). HLA-DRB1'in iyi bilinen rolüne ek olarak, enfeksiyon süreçleri ve otoimmünitedeki rolleri nedeniyle son zamanlarda HLADP geni de dikkat çekmiştir (9).

HLA lokuslarının ötesinde, bir dizi HLA olmayan gen de RA'ya yakınlıkla ilişkilendirilmiştir. IL-1 β 'nin RA'da eklem iltihabına ve yıkımına aracılık etmede anahtar bir rol oynadığı kabul edilmektedir (24).

Tumor Nekrozis Faktor (TNF) süper aile genleri, kodlanmış proteinlerinin hastalık patogeneziindeki anahtar rolü nedeniyle de önemlidir. Kromozom 9q32 üzerinde yer alan, TNF süper aile üyesi 15 tarafından kodlanan TNF benzeri ligand 1A'nın (TL1A), hücre proliferasyonu ve aktivasyonunun yanı sıra T yardımcı hücreler gibi bağışıklık hücrelerinin farklılaşması üzerinde pleiotropik etkiler uyguladığı bilinmektedir (25).

Tumor Nekrozis Faktor reseptörü ile ilişkili faktörler (TRAF) hücre içi yolların sinyalizasyonunda TNF reseptörü ailesi için adaptör proteinler olarak tanımlanmıştır. TRAF ailesi içinde, TNF reseptörü ile ilişkili faktör 6'nın (TRAF6), NF-KB aktivasyonunu indüklediği ve bunun, sadece sinoviyal enflamasyonda değil, aynı zamanda kırık ve kemik tahribatında da rol alan çeşitli inflamatuvar araçların transkripsiyonu ve salgılanmasıyla sonuçlandığı bulunmuştur. Ek olarak, TRAF6 SNP son zamanlarda RA hastalarından oluşan bir kohortta düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) ile ilişkilendirilmiştir (9).

Romatoid artrit ile ilişkili olduğu varsayılan HLA olmayan genlerden biri PTPN22'dir. PTPN22 neredeyse tamamen ACPA-pozitif RA ile ilişkilidir (20).

Sitokinler ve büyüme faktörlerinin yanı sıra, kemokinler RA'nın inflamatuvar durumunda önemli bir rol oynamaktadır ve kemokin kodlayan genlerin SNP'si (Single-Nucleotide Polymorphism) RA'da kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Örneğin, mitojenik sinyaller altında salgılanan ve farklı bağışıklık hücreleri için bir kemo-çekici faktör olarak işlev gören kemokin C-C motif ligandı 4 (CCL4) geniş çapta araştırılmıştır. CCL4 geninin SNP analizi, rs1719153 üzerindeki nükleotid T'nin azaltılmış CCL4 gen ekspresyonu ile ilişkili olduğunu ve bunun sonucunda RA gelişimi için azalmış risk olduğunu göstermiştir (9). C-C kemokin reseptörü tip 6 (CCL6) varyantları, ACPA-pozitif RA hastalarında güçlü bir ilişki göstermiş, ancak ACPA-negatif RA hastalarında bu görülmemiştir; bu bulgular, beyaz Avrupalılarda yapılan önceki çalışmalarla tutarlıdır (26).

Dickkopf-1 (Dkk-1) risk allelleri taşıyan RA hastalarında daha yüksek serum fonksiyonel Dkk-1 seviyeleri ve zamanla daha progresif eklem yıkımı görülmüştür (20).

Romatoid artritteki genetik katkı, ikiz çalışmalarından elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir. Monozigotik ikizler (%12–20), dizigotik ikizlerle karşılaştırıldığında (% 4–5) genetik yatkınlığın daha belirgin olduğu görüldü. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kardeşlerde göreceli RA risk 2-17 kat arttığı tanımlanmıştır (20).

Sonuç olarak HLA ve HLA olmayan gen bölgelerinin RA ile ilişkili olduğu iyi bilinmesine rağmen, hastalığa yatkınlığı tek başına açıklayamazlar (20).

2.3.2 Çevresel Risk Faktörleri

2.3.2.1 Sigara

Sigara RA için en iyi bilinen çevresel faktördür (27). Son çalışmalarda tüm RA riskinin %25'i ve seropozitif RA riskinin %35'i sigara içmeyle ilişkilendirilmiştir (28, 29).

Yapılan çalışmalarda aril hidrokarbon reseptörünün (AHR) sigara içen RA hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde yüksek miktarda bulunduğu saptanmıştır (30). Bu reseptör yolağının aktivasyonu artrit şiddetinde güçlü bir artış, kemik yıkımı, osteoklastların artışı ve iltihaplı eklemlerde IL17 eksprese eden hücre infiltrasyonu ile sonuçlanmıştır (31).

Talbot ve arkadaşlarının çalışması sigara içmenin AHR aktivasyonu yoluyla T hücrelerinin Th17'ye farklılaşmasını artırabildiğini ve artriti şiddetlendirebildiğini göstermiştir (32).

Yakın zamanda yapılan araştırmalarda, RA tedavisinde kullanılan anti-TNF ilaçlarına verilen klinik yanıtların sigaradan olumsuz etkilenebileceğine ve sigara içmenin RA'da eklem dışı tutulumlar ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar da sağlamaktadır (33).

2.3.2.2 Obezite, Diyet, Alkol, Sedanter Yaşam

Romatoid artrit için bir risk faktörü olarak obezitenin rolü halen tartışılmaktadır, ancak çalışmaların çoğu bunun kadınlarda RA için bir risk faktörü olduğunu öne sürmektedir (34). Hemşirelerde yapılan bir çalışmada vücut kitle indeksi 30 kg/m² ve üzeri olan kadınlarda RA riskinde belirgin artış tespit edilmiştir (35). Erkeklerde obezitenin RA gelişimine etkisi daha az belirgindir (36). Leptin ve adiponektin seviyelerinde artış RA patogenezinde etkin bulunmuştur. Leptin inflamasyon sürecine dahil iken, adiponektin kemik erozyonunu artırıcı etki göstermektedir (9).

Bir meta-analizde 350.000'den fazla hasta değerlendirilmiş; yüksek vücut kitle indeksinin (VKI), kadın popülasyonunda, normal kiloya kıyasla RA riskini artırdığını göstermiştir (37).

Son zamanlarda diyet ve besin takviyeleri, çeşitli patolojik durumlarda koruyucu rolleri nedeniyle araştırma konusu olmuştur. Akdeniz diyeti en sağlıklı beslenme modellerinden biridir, bağırsak mikrobiyomunu etkiler ve bağışıklık sistemini dolaylı olarak düzenler. Bu diyet rejimi, C vitamini, retinol ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri gibi antioksidan elementlerin alımı yoluyla RA üzerinde faydalı etkiler gösteriyor gibi görünmektedir. Balık, kepekli tahıllar, meyve ve sebzeler tüketimi, düşük miktarda et ve tatlı alımının inflamasyonu azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38). Şekerli içeceklerin de obezite, insülin direnci ve enflamasyonu indükleyerek RA patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir (39).

Fazla sodyum alımı sadece sigara ile kombine edildiğinde önemli ölçüde artmış riski mevcuttur (40, 41).

Orta ila düşük düzeyde alkol tüketiminin azalmış RA riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu hipotezin mekanizması olarak da yapılan ileri araştırmalar, alkolün insanlarda ve hayvanlarda bağışıklık yanıtını düzenlediğini ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığını göstermiştir (42).

D vitamini kemik gelişiminde önemli bir hormondur. Aynı zamanda doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemindeki hücreleri D vitamini reseptörleri aracılığıyla

düzenleyerek anti-inflamatuar özellikler gösterir. RA'lı hastalarda D vitamini eksikliği gözlenmiştir. Ayrıca D vitamini poliartiküler inflamatuvar artritli hastalarda hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur. D vitamini reseptörleri, sağlıklı kişilerde sinovial hücrelerde bulunmazken, romatoid artrit hastalarının sinoviyal dokularındaki makrofajlarda, kondrositlerde ve sinoviositlerde bulundukları tespit edilmiştir (43).

Dünya Sağlık Örgütü sağlıklı erişkinler için günlük 10.000 adım sayısı önermektedir. Kronik hastalıklar için tavsiye edilen, günde 5000-7500 adımdır (44). Romatoid artritli bir çok hasta fiziksel aktiviteden kaçınır. Hareketsiz geçirilen uzun zaman, RA'da kas kitlesi kaybı ve buna bağlı fiziksel işlevdeki azalmayla birlikte inflamasyonu artırır. Buna bağlı hastalık aktivitesini artırdığı öngörülmüştür (45).

2.3.2.3 Mikrobiota

Mikrobiota, insan vücudunda yaşayan çeşitli bakteri popülasyonlarını içerir (46). Romatoid artrit altında yatan inflamatuvar durum, mikrobiyota ile yakından bağlantılı görünmektedir. Birçok çalışma, bağırsak disbiyozunun neden olduğu kronik bir inflamatuvar yanıtın, bazı otoimmün hastalıkların patogeneze kritik bir şekilde katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Son çalışmalarla RA'lı hastaların mikrobiyotasının genel popülasyondan farklı olduğunu ve anti-romatizmal ilaçların regülasyon üzerinde olumlu etkileri olabileceğini artık biliyoruz (47, 48).

2.3.2.4 Cinsiyet ve Hormonlar

Romatoid artrit, kadınlarda daha yaygındır. Hastalığın kadın-erkek cinsiyet oranı 50 yaşın altındaki hastalarda 4:1, 50 yaş üstündeki hastalarda 2:1 oranındadır (46). Erken menopoz, polikistik over sendromunun varlığı ve preeklampsi artmış RA riski ile ilişkili faktörler arasında bulunmaktadır. Koruyucu faktörler arasında emzirme ve değişken olarak hormon replasman tedavisi ve oral kontrasepsiyon kullanımı vardır (49).

Gebelik, yüksek östrojen seviyeleri ile ilişkilidir. Yakın zamanda RA tanısı almış kadınlarda yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında parite, daha düşük RA

riski ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (50). Aksine, östrojen azalması ve diğer hormonal değişikliklerle karakterize olan doğum sonrası dönem, özellikle doğum sonrası ilk yıl boyunca artmış RA riskinde artış görülmüştür (51, 52).

Romatoid artritli erkeklerde androjen seviyeleri düşükken, kadınlarda androjen seviyeleri kontrollere göre farklı değildir (53).

2.3.2.5 Enfeksiyonlar

Romatoid artrit için risk faktörü olarak bir kaç enfeksiyöz ajan gösterilmiştir; ancak bulgular kesin değildir. Parvovirüs B19, Epstein–Barr virus (EBV), retrovirusler, alphavirus, Hepatit B virus, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Mycoplasma, Chikungunya ve Hepatit C gibi bazı viral enfeksiyonların akut ve kronik artraljilere ve kalıcı artrite neden olduğu bilinmektedir; ancak romatoid artrit gelişimi ile ilişkisi net değildir (54, 55).

Geniş bir kohort çalışmasında kronik hepatit C enfeksiyonu, artmış RA riski ile ilişkilendirilmiştir (56). Bununla birlikte, kronik hepatit C'de RF ve ACPA gibi yanlış pozitif otoantikorlar nedeniyle RA tanısının konulması zordur (57).

Borrelia burgdorferi bakterisinin neden olduğu Lyme hastalığı, kronik artrit ile de ilişkilidir. Lyme hastalığından sonra teşhis edilen RA vakaları bildirilmiştir (46).

Romatoid artrit ile sürekli olarak ilişkili en yaygın kronik enfeksiyon periodontittir. Romatoid artritli hastalar, RA olmayan hastalara kıyasla daha yüksek bir kronik periodontit ve diş kaybı prevalansına sahiptir (58).

Romatoid artrit ve enfeksiyöz ajanlar arasındaki bu ilişkiler, diğer bireylere kıyasla RA hastalarında enfeksiyöz organizmaya karşı üretilen antikor veya mikroorganizmaya ait DNA ile desteklenmiştir. Bununla birlikte, bazı epidemiyolojik çalışmalar bu olası bağlantılara karşı çıkmaktadır ve RA üzerindeki tek bir bulaşıcı ajanın sorumlu olduğuna dair hala tutarlı bir kanıt yoktur. Bu nedenle enfeksiyöz ajanların patolojik rolünün daha fazla araştırılması gerekmektedir (59).

2.3.2.6 Antioksidanlar

Vaka kontrol ve kohort çalışmaları, antioksidanların RA gelişimine karşı koruyabileceğini, ancak tek tek antioksidanlar incelendiğinde sonuçların çelişkili olduğunu göstermektedir. Iowa Kadın Sağlığı Çalışmasında, β -kriptoksantin çinko ve C vitamininin RA gelişim riskinde zayıf şekilde azalma yapabileceği gösterilmiştir (60). Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.2.7 Uyku

Otoimmünitinin ve kendi kendine toleransın bozulmasının altında yatan potansiyel mekanizmalardan biri, zayıf uyku kalitesinden kaynaklanan bozulmuş T düzenleyici hücre işlevidir. Baskılayıcı aktivite, geceleri maksimum iken sabahları minimum olacak şekilde bir sirkadiyen ritmi takip eder. Sirkadiyen ritmin bozulmasının; T düzenleyici hücre fonksiyonunda bozukluğa, inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (61).

Romatoid artritte ağrı ve yorgunluğa ek olarak, uyku bozuklukları RA'lı hastalar tarafından hastaların %50-70'ini etkileyen önemli bir sorun olarak tanımlanmıştır. Romatoid artritte uyku, ağrıdan etkilenebilir; ağrı ve yorgunluğun artmasına neden olabilir. Ayrıca uyku kalitesi depresyon ve inflamasyon şiddeti ile de ilişkilidir. Ağrı, yorgunluk, hassas / şiş eklem sayısı, enflamatuvar belirteçler ve genel hastalık aktivitesi gibi hastalıkla ilgili çeşitli parametreler uyku bozukluğuna katkıda bulunur. Uykunun bu değişkenlerle ilişkisi çift yönlüdür (62).

Uykunun değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklerde uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlevlerinde bozukluk varlığı değerlendirilmelidir (63). Uyku kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklerden biri olan Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeğine göre öznel uyku kalitesi, hastanın kendi uyku kalitesinin nasıl olduğunu değerlendirdiği kısımdır. Uyku latansı, hastanın yatağa geçtikten sonra, uyku fazının başlangıcına kadar geçen süredir. Uyku süresi, son bir ay içerisinde ortalama uyku saatidir. Alışılmış uyku etkinliği, uyku

süresinin, yatakta geçirilen toplam süreye oranıdır. Uyku bozukluğu alt başlığında değerlendirmeye alınan parametreler; gece uyku bölünmesi, tuvalete kalkma, nefes almada zorluk hissi, aşırı üşüme ya da sıcaklama, kötü rüya görme, gece ağrısı, öksürük, horlamadır. Son bir ay içerisinde reçeteli ya da reçetesiz uyku ilacı kullanımı değerlendirilmelidir. Gündüz işlev bozukluğu; son bir ay içerisinde araba sürme, yemek yeme, sosyal aktivitelerde bulunma sırasında uyanık kalmada güçlük yaşanıp yaşanmadığı sorgulanır (63, 64).

2.3.2.8 Sosyoekonomik Durum

Düşük sosyoekonomik durum; daha yüksek miktarda psikiyatrik hastalık, depresyon ve daha yüksek ölüm oranı ile ilişkili bulunmuştur. Eğitim seviyesinin düşüklüğü ve vücut gücü gerektiren işlerde çalışma zorunluluğu düşük sosyoekonomik durum nedeniyle RA gelişme riskini artıran başlıca nedenlerdir. Diğer sebepleri arasında, stres maruziyeti ve daha zayıf sosyal destek sayılabilir (42, 65).

2.4 ROMATOİD ARTRİT PATOGENEZİ

2.4.1 Romatoid Artrit Patogenezinde Otoantikorların Rolü

Otoantikorların varlığı (seropozitiflik), daha şiddetli semptomlar ve eklem hasarı ve artmış mortalite ile ilişkilidir (12).

İnsan IgG'sinin Fc kısmına yönelik bir otoantikor olan RF, RA'da tarif edilen ilk otoantikor sistemidir. Romatoid faktörün varlığı, RA için o kadar karakteristik kabul edilmiştir ki, suboptimal özgüllüğüne rağmen RA için 1987 ACR sınıflama kriterlerine dahil edilmiştir (66). Romatoid faktör, RA'lı bireylerin %50-80'inin serumlarında bulunur ve varlığı, genel olarak daha kötü bir hastalık fenotipi ile ilişkili bulunmuştur (67). Birkaç dekat sonra RA 'da özgüllüğü daha yüksek olan ACPA keşfedilmiştir (68). Romatoid artrit için ACR-EULAR 2010 sınıflandırma kriterlerinde, hem RF hem de ACPA dahil edilmiştir. Daha yakın zamanlarda, diğer posttranslasyonel modifiye edilmiş proteinlere karşı antikorlar, yani karbamile (69) ve asetillenmiş proteinler tanımlanmıştır (70).

Farklı otoantikorlar ve özellikleri üzerine yapılan araştırmalar, romatoid artritte altta yatan patofizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına yol açmıştır (66).

2.4.1.1 Anti-sitrüline protein antikorları (ACPA)

Sitrüline peptitler, peptidil-arginin deiminaz (PAD) enzimlerinin aracılık ettiği bir posttranslasyonel modifikasyona yanıt olarak üretilir (66). Anti-sitrüline protein antikorları üreten B hücreleri, sinovyumda ve dolaşımda bulunur (71). ACPA'lar, vimentin, α -enolaz, fibronektin, fibrinojen, histonlar ve tip II kollajen dahil olmak üzere birçok protein üzerindeki sitrülin kalıntıları bağlayabilir (3).

İnflame RA eklemlerinden gelen sinoviyal sıvı sitrüline proteinler içerir, bu da ACPA'nın eklemdaki bu antijenlere bağlanabileceğini ve muhtemelen lokal inflamasyonu artırabileceğini düşündürür (72).

Dolaşımdaki ACPA'lar, pre-romatoid artrit olarak adlandırılan tanıdan 10 yıl öncesine kadar tespit edilebilir (73). Zamanla, ACPA'ların konsantrasyonu ve epitop çeşitliliği, özellikle eklem tutulumunun başlamasından önce, serum sitokin konsantrasyonlarında olduğu gibi artar. Anti-sitrüline protein antikorları IgG, IgA veya IgM izotipinde olabilir (74). Anti-sitrüline protein antikorların kendileri patojenik olabilir, ya da makrofajları aktive ederek, immun kompleksi oluşumu ve Fc-reseptör bağlanması yoluyla osteoklastları aktive ederek veya membran sitrüline vimentini bağlayarak kemik kaybını destekler (75).

2.4.1.2 Anti-karbamile protein antikorları (anti-CarP)

Anti-CarP antikorları da RA'da tanımlanan anti-posttranslasyonel modifiye protein antikorları grubuna aittir. Böbrek hastalığı, sigara içme ve inflamasyon gibi belirli koşullar siyanür seviyelerini ve dolayısıyla karbamilasyonu artırabilir (76). Romatoid artrit hastalarının yaklaşık % 44'ünde, böbrek hastalığı olan hastaların ise %12'si anti-CarP antikorları tespit edilmiştir (77). Ayrıca anti-CarP, RF ve ACPA için negatif hastalarda radyografik ilerleme ile ilişkili bulunmuştur (78).

2.4.1.3 Anti-asetillenmiş protein antikorları

Romatoid artrit hastalarında otoantikorlara en son ilave, RA hastalarının yaklaşık %40'ında, özellikle ACPA pozitif grupta tanımlanan anti-asetillenmiş protein antikorlarıdır. Asetilasyon, altta yatan mekanizma net olmasa da bakterilerden etkilenebilen enzimatik bir süreçtir. Bu nedenle, anti-asetillenmiş antikorlar, mikrobiyom disbiyozu ve RA'da otoimmünite gelişimi arasında olası yeni bir bağlantı sağlayabilir (70).

Genel olarak antikorlar, Fc reseptöre bağlanma yoluyla diğer hücreler üzerinde bir etki gösterir. ACPA ve sitriline fibrinojen içeren immün kompleksler, makrofajlar üzerindeki Fcy reseptörlerinin uyarılması yoluyla TNF sekresyonunu uyarabilir (79).

Anti-sitriline protein antikorları immün komplekslerin efektör fonksiyonları, Fcy reseptör aracılı immün yanıtı artıran ve kompleman aktivasyonunu artıran RF-IgM veya RF-IgA'nın varlığı ile değiştirilebilir (80). Bu, ACPA ve RF kombinasyonunun daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmalarla desteklenen, RA patofizyolojisinde ACPA ve RF'nin sinerjik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (81).

Antikorların diğer bir ana efektör işlevi, kompleman aktivasyonudur. Kompleman sistemi üç yolla etkinleştirilebilir: Klasik yol (C1q tarafından başlatılır), alternatif yol (C3 tarafından başlatılır) ve lektin yolu (mannoz bağlayıcı lektin (MBL) tarafından başlatılır). Romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvısında, kompleman seviyeleri azalırken, kompleman yıkım ürünleri artmıştır. ACPA'nın komplemanı hem klasik hem de alternatif yolla aktive etme yeteneğine sahip olduğu, ancak lektin yoluyla olmadığı gösterilmiştir [58]. Birlikte ele alındığında kanıtlar, ACPA'nın hem Fcy reseptör bağlanması hem de kompleman aktivasyonu ile RA'da bağışıklık tepkisini artırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (66).

Yapılan çalışmalar ACPA'nın osteoklastları doğrudan etkileyerek kemik erozyonlarının oluşumuna yol açtığını göstermektedir. Seropozitif RA,

genellikle radyografik ilerleme olarak ölçülen eklemlerde artmış hasar ile ilişkilidir (82, 83) .

Romatoid artrit sadece radyografik ilerleme değil, aynı zamanda kronik ağrı da önemli bir problemdir. Otoantikorların da bu semptomları tetikleyip tetikleyemeyeceği araştırılmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ACPA enjekte edilen fare modellerinin, kronik ağrı benzeri davranış sergilediği görülmüş, ancak hiç bir inflamasyon belirtisi gösterilememiştir (71). Enjekte edilen ACPA'lar, fare kemik iliği, subkondral kemik ve epifiz plağındaki osteoklastlar ve osteoklast öncüleri üzerindeki yüzey epitoplarını bağlamıştır. Osteoklastlar, nosiseptörler üzerine etki eden CXCL1'i eksprese ederek artraljiye katkı sağladıkları için bu çalışma sonucunu desteklemiştir (84).

Romatoid artrit gelişiminde, otoantikorları olan ve olmayan hastalarda ortak bir enflamatuar süreç benzer bir klinik tabloya yol açmaktadır (66).

Romatoid artritte kıkırdak altındaki kemik ve eklem boşluğunu döşeyen sinoviyum etkilenir. Hastalığın erken evresinde artroskopi ile dokuda ödem, damarlarda proliferasyon ve yeni damar oluşumu (anjyogenez) görülür. Sinovial bölgede de hiperplazi gelişmeye başlar Sinovial değişiklikler RA'da altta yatan enflamatuar ve otoimmün süreçlerin sonucudur. Çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi, hastalık sürecinin erken dönemlerinde, transkripsiyon sonrası düzenlemede ve self-protein sitrülasyonunda değişikliklere yol açar (71).

Sitrülasyon, ölmekte olan hücrelerde normal bir fizyolojik süreçtir ve normal şartlar altında hücreler bağışıklık sistemi ile temas etmez. Bununla birlikte, klirens yetersiz olduğunda, peptidil arginin deiminaz (PAD) enzimleri ve sitrülüne proteinler ölmekte olan hücrelerden sızar ve bağışıklık sistemiyle temas eder. PAD enzimleri, arginin içeren hücre dışı proteinleri sitrülüne ederek sitrülüne antijenler oluşturur. Paylaşılan epitoplar olarak adlandırılan belirli HLA-DRB1 genotiplerine sahip hastalar, artık "kendi" olarak tanınmayan peptitler üretir ve sonuç olarak ACPA meydana gelir (85).

Romatoid faktör, IgG'nin Fc parçasına karşı, T hücre bağımlı bir B hücre yanıtı olarak sentezlenen IgM tipinde bir anti-IgG antikorudur. IgM-IgG immün kompleksleri doku hasarına neden olurlar (86). Romatoid Faktör ve ACPA'nın ilk gelişimi, RA klinik belirtilerinin başlamasından 15 yıla kadar önce olabilir (87).

2.4.2 Romatoid Artritte Patogenezinde İnflamatuvar Sitokinlerin Rolü

Romatoid artritte self tolerans kaybı ile sinovyal tutulum arasındaki ilişki şu anda net değildir; ancak sinovit, lökositler sinoviyuma sızdığına meydana gelir. Lökosit birikimi; endotel aktivasyonu, E-selektin, hücreler arası adhezyon molekülü (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) gibi moleküllerinin ekspresyonu ile tetiklenen hücre göçü sonucu oluşur (85).

Lokal hipoksi, sitokin salınımı, yetersiz lenfanjiyogenez (hücre sel çıkışı sınırlar), fibroblast aktivasyonu ve sinovyal yeniden yapılanma inflamatuvar dokuyu artırır ve RA'nın eklem semptomlarına katkıda bulunur. İmmün aktivasyon ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkili altta yatan faktörler, sitokinler, büyüme faktörleri ve hücre içi sinyal molekülleri ile birlikte doğal ve kazanılmış immün yolları içerir (71).

Olay kronikleştikçe sinovial hücre sayısı artar. Artan hücreler hem tip A (makrofaj benzeri) hem tip B (fibroblast benzeri) sinoviositlerdir. CD4+T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar ve plazma hücrelerinin sinoviyumu infiltre ettiği görülür (88).

Makrofajlar ve fibroblastlar, romatoid sinoviyumdaki sitokinlerin esas kaynağıdır. Dendritik hücreler, sitokinleri, HLA sınıf II molekülleri ve kostimülatör molekülleri (CD80 / 86) eksprese eder ve antijen sunumu ve T hücresi aktivasyonunda rol oynar. Yardımcı T 17 farklılaşmasını desteklemek için dönüştürücü büyüme faktörü β (TNF- β), IL-1 β , IL-6, IL-21 ve IL-23 salgılar ve inflamatuvar bir ortam yaratır (71).

Romatoid artritte sinovial sıvıyı infiltre eden otoreaktif yardımcı T (Th1) hücrelerinin spesifik aktivasyonu ile otoimmün yanıt ortaya çıkar T hücreleri aktivasyonu için 2 sinyal gerekir; ilk sinyal antijene özgüdür ve T hücre reseptörlerini ve IL-2'yi içerir. İkinci sinyal veya kostimülatör sinyal, antijen sunan dendritik hücre üzerindeki CD80/86 ile T hücresi üzerindeki CD28 arasındaki etkileşimi içerir (3). Th hücreleri (örneğin, Th0, Th1, Th17) aktivasyonu meydana gelince Th17 hücreleri, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 ve TNF-a üretir. Lökosit ve makrofajların da eklem gelmeleri ile beraber inflamasyonu başlatırlar ve kıkırdakta, eklemde hasara neden olurlar (3).

Interlökin-17A (IL-17A), fibroblastların ve kondrositlerin aktivasyonunu desteklemek için TNF- α ile birlikte çalışır. Yardımcı T 17 hücreleri ayrıca sinovyal B hücrelerinin aracılık ettiği humoral adaptif bağışıklığı tetikler (71). B hücreleri, otoantikorlar salgılar, T hücrelerine antijen sunar ve sitokinlerin (örn.Lenfotoksin) salgılanması yoluyla sinovyal fibroblastları uyarır (87).

Doğal bağışıklık sisteminin hücreleri makrofajlar, mast hücreleri ve doğal öldürücü hücreler de RA'da sinovyal inflamasyonun patofizyolojisinde önemlidir. Makrofajlar TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23 salgılar ve fagositozun, antijen sunumunun ve reaktif oksijen ara ürünlerinin salınmasında rol oynar (66).

Sinovyal sıvıda bulunan nötrofiller, enflamatuar prostaglandinleri, proteazları ve reaktif oksijen ara ürünlerini sentezler. Mast hücreleri sitokinler, kemokinler, proteazlar ve vazoaktif aminler salgılar. Janus kinaz yolları, mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK'lar), p38 MAPK, c-Jun N-terminal kinaz , nükleer faktör- κ B (NF- κ B) ve nükleer faktör kappa-B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörü inflamasyona yanıtı katkıda bulunabilir (87).

Romatoid artritte zamanla sinoviyum hipertrofisi gelişir, özellikle lokal olarak kemik ile kıkırdak arasına doğru ilerler, bu duruma pannus denir ve kemik erozyonlarına neden olur. Pannus formasyonundaki fibroblast benzeri sinoviyositler, sitokinler, kemokinler, adhezyon molekülleri, matris metaloproteinazlarının üretiminde görev alır. Ortaya çıkan sinovyal

hiperplazinin nedeni tam olarak anlaşılmamıştır ancak, fibroblast benzeri sinoviyositler, lokal kıkırdak yıkımına, sinovyal inflamasyona ve T hücresi ve B hücresinin hayatta kalmasına katkıda bulunur (71).

Tumor Nekroz Faktör- α ve IL-6'nın RA patogeneğinde en merkezi rolü oynadığı düşünülmektedir. Tumor Nekroz Faktör- α , sitokinleri, kemokin ekspresyonunu ve endotel hücre yapışma moleküllerini aktive eder, fibroblastları korur, anjiyogenezi destekler, düzenleyici T hücrelerini baskılar ve ağrıyı artırır. Interlökin-6, lökosit aktivasyonunu ve otoantikor üretimini teşvik eder ve anemi, bilişsel işlev bozukluğu ve lipid metabolizmasının düzensizliğine katkıda bulunur (71). Hem TNF- α hem de IL-6 osteoklast aktivasyonunu ve farklılaşmasını güçlendirir. Dolayısıyla kemik yıkımına yol açar. Romatoid artrit sinovitinde sitokinlerin merkezi rolü, RA'nın tedavisinde en iyi bilinen anti TNF- α olan bu sitokinlere karşı yönlendirilen monoklonal antikorların başarılı bir şekilde kullanılmasıyla da doğrulanmıştır (66).

Romatoid artritli eklemlerde fibroblast benzeri hücreler, kemokinlerin, adhezyon moleküllerinin ve matris metaloproteinazların (MMP) artan ekspresyonu ile proinflamatuvar bir süreci oluşturur. Matris metaloproteinazların, doğrudan kıkırdak yıkımına ve kronik sinovyal inflamasyona yol açabilir. Kıkırdak ayrıca sitokinler yoluyla dolaylı olarak da etkilenebilir. Kıkırdak, sitokinler yoluyla dolaylı olarak da etkilenecek kondrosit aktivasyonu ve doku katabolizmasına yol açabilir (89). Romatoid artritli hastaların ekleminde kıkırdağın yanı sıra kemik de yıkıma maruz kalır. Aktive edilmiş fibroblastlar, T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar, RANK ligandının ekspresyonunu artırarak osteoklastogeneze ve dolayısıyla kemik yıkımına yol açabilir. Romatoid artrit sinovitinde sitokinlerin merkezi rolü, RA'nın tedavisinde en iyi bilinen antiTNF- α olan bu sitokinlere karşı yönlendirilen monoklonal antikorların başarılı bir şekilde kullanılmasıyla da doğrulanmaktadır (90).

Bununla birlikte, bu tedavilerin en büyük dezavantajı, bağışıklık sistemini spesifik olmayan bir şekilde hedef almaları, enfeksiyon ve belki de neoplazm riskini artırmalarıdır. Bu nedenle, RA'nın kesin immünopatolojisini çözmeye

odaklanan araştırmalar, RA'lı hastaların bakımını önemli ölçüde iyileştirebilecek spesifik hedefli tedavi olanakları sağlayabilir (90).

2.5 ROMATOİD ARTRİT KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Romatoid artrit hastaları tipik olarak birden fazla eklemdede ağrı ve tutukluk ile kendini gösterir. Poliartiküler tutulum belirgindir. Tipik poliartiküler tutulumdan önce monoartrit ya da oligoartrit olabilir. Çoğunlukla önce küçük eklemler, daha sonra büyük eklemlerin tutulumu görülür. El bilekleri, proksimal interfalangeal eklemler (PİF) ve metakarpofalangeal eklemler (MKF) en sık tutulur. Distal interfalangeal eklemler (DİF) tipik olarak RA'dan etkilenmez (8). Bir saatten fazla süren sabah tutukluğu inflamatuvar etiyolojinin göstergesidir. Sinovite bağlı eklemlerde şişlik görülebilir veya ince sinoviyumun kalınlaşması eklem muayenesinde palpe edilebilir. Hastalar ayrıca klinik olarak belirgin eklem şişliğinin başlangıcından önce daha sessiz eklem ağrıları (artralji) ile gelebilir. Aktif hastalıkla birlikte yorgunluk, kilo kaybı ve düşük dereceli ateş (<38 °C) gibi sistemik semptomlar ortaya çıkabilir. Palindromik romatizma şeklinde seyredip RA'ya dönüşebilir (91).

Geç dönem hastalıkta MKF eklemlerde parmakların ulnar deviasyonu, kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesine rastlanabilir. Klinik hastalık tedavi edilmezse el fonksiyonları yavaş yavaş bozulur (91).

El bileği etrafındaki sinovial proliferasyona bağlı median sinir sıkışması sonucu karpal tünel sendromu belirtileri ortaya çıkabilir. Tutulan eklemlerin etrafında sinovial kistler oluşabilir (91).

Romatoid artrit servikal omurgayı etkileyerek C1-C2 subluksasyonuna yol açabilir. Torakal, lomber ve sakral komponentler genellikle korunmuştur (92).

2.5.1 Romatoid Artrit Klinik Öncesi Dönem

Romatoid artrit klinik olarak tezahür etmesinden önce ortaya çıkan fazları tanımlamak için birçok farklı terim kullanılır. Bunlar arasında "pre-RA", "preklinik RA" ve "erken RA" bulunur (93).

The European League Against Rheumatism (EULAR) araştırma komitesi tarafından terminolojide birliği sağlamak amacıyla, klinik öncesi ve en erken klinikte kullanılacak terminoloji geliştirmiştir. RA gelişimi 6 faza (A-F fazları) ayrılmıştır. FAZ A, RA için genetik risk faktörleri; FAZ B, RA için çevresel risk faktörleri; FAZ C, RA ile bağlantılı sistemik otoimmünite; FAZ D, artrit dışı semptomlar; FAZ E, sınıflandırılmamış artrit; ve FAZ F, romatoid artrit şeklindedir. Buna göre hastalar tüm aşamalardan geçmek zorunda değildir ve evrelerin aynı sırayla gerçekleşmesi gerekmez (94).

FAZ A bireylerin RA riskinin arttığı ilk aşamadır. Günümüzde RA için 40'tan fazla risk aleli bilinmektedir. RA'nın gelişiminde genetik risk faktörlerinin etkisi % 60 olarak tahmin edilmiştir (93).

Birçok çevresel risk faktörü (FAZ B) araştırılmış olup ve sigara, en yaygın çevresel risk faktörüdür (18,19). İki HLA – DRB1 aleli taşıyan sigara içicilerde anti-sitrüline protein antikoru (ACPA) –pozitif RA gelişme riski 21 kat artmıştır (93).

ACPA yanıtı ile ilgili olarak, yanıtın yönlendirildiği epitopların sayısı zamanla ve semptomların başlangıcına yaklaşan ACPA düzeyindeki artışa paralel olarak artarak bu yanıtın klinik öncesi hastalık evrelerinde olgunlaştığını ortaya koymaktadır (93, 95).

2.5.2 Kas İskelet Sistemine Ait Bulgular

2.5.2.1 El Ve El Bileği

Romatoid artritli hastaların hemen hepsinde tutulur. El bileği, MKF ve PİF eklem tutulumları görülür. DİF eklemler osteoartrit olmadıkça korunur. Geç

dönem hastalıkta MKF eklemlerde ulnar deviasyon gelişir. PİF eklem hiperekstansiyonu ve DİF eklem fleksiyonuna bağlı kuğu boynu deformitesi ve PİF eklem fleksiyonu DİF eklem hiperekstansiyonuna bağlı düğme iliği deformitesi gelişir. El bileğinde sinovial proliferasyona bağlı median sinir baskılanarak karpal tünel sendromuna yol açabilir (91).

2.5.2.2 Dirsek

Dirseklerde sinovial inflamasyon ve effüzyona bağlı ekstansiyon kısıtlılığı gelişebilir. Romatoid nodüller dirseğin ekstansör yüzü ve olekranon bursa gibi basınç noktası olan alanlarda sık görülür (96).

2.5.2.3 Omuzlar

Romatoid artritte özellikle yaşlı hastalarda sık tutulan omuz eklemine hemen tüm bileşenlerinde tutulum olabilir. Ağrı, şişlik, ısı artışı, eklem hareket açıklığında azalma şeklinde kliniğe yansıyabilir. Sternoklavikular, akromioklavikular, glenohumeral eklemleri etkileyebilir. Rotator cuff kaslarında inflamasyon ve yırtık gelişebilir (97).

2.5.2.4 Servikal Omurga

Servikal omurganın üst kısmını, özellikle C1-C2 eklemlerini tutabilir. Bu bölgede apofizer eklemlerin destrüksiyonu ile başlayan kemik erozyonları, pannus oluşumu, ligaman hasarı gelişerek vertebral dizilimin bozukluğu veya subluksasyona doğru ilerleyen kronik servikal instabilite yol açabilir (96). Ayrıca vertebral son plaklarda mikrofraktürler, disk hernileri ve disk kartilajında dejenerasyon ortaya çıkar. C1-C2 subluksasyonu şiddetli olabilir. Servikal kord etkilenebilir. Boyun ağrısı, parestezi, güçsüzlük, geçici iskemik atak, mesane ve anüste sfinkter kusuru klinikleri ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda ölümü önlemek için kompleks cerrahi girişimi gerekir (98).

2.5.2.5 Torakal, Lomber ve Sakral Omurga

Romatoid artritte omurganın torakal,lomber ve sakral bölgeleri genellikle korunmuştur.Nadiren apofizer eklemlerde oluşan sinovial kistlere bağlı semptomlar gelişebilir (98).

2.5.2.6 Kalçalar

Romatoid artritte kalça eklemi tutulumu hastaların yaklaşık %20 sinde görülür. Fizik muayenede kalça ekleminin inspeksiyonu ve palpasyonu çok zordur. Erken dönemde kalça tutulumu sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte kasık ve uyluğun iç kısmında hissedilen ağrıyla kendini gösterebilir. Kalçalarda sekonder osteoartroz gelişebilir. Uzun süreli steroid kullanımına bağlı osteonekroz gelişebilir. Trokanterik, iliopsoas, iskiyal bursalar inflame olabilir (99).

2.5.2.7 Dizler

Dizi tutan vakalarda osteoartritin aksine hem medial hem lateral kompartmanda daralma olur. Diz eklemde inflamasyona bağlı sinovial sıvı üretimi artar. Bu durum kliniğe eklemde şişlik olarak yansır. Artan sıvının bir kısmı dizin arka kısmında birikebilir ve popliteal kist veya Baker kisti oluşturur. Baker kisti popliteal sinir ve damarlara bası yapabilir, Baldır içine rüptüre olabilir. Kist rüptürü inflamatuvar içeriğin sızmasına yol açarak tromboflebit ile karışabilen ağrı ve şişlik yapabilir (Psödotromboflebit sendromu) (91).

2.5.2.8 Ayak Bileği ve Ayak

Özellikle metatarsofalangeal (MTF) eklemler hemen tüm RA hastalarında erken dönemde tutulur. Ellerkine benzer şekilde ayak tutulumunda da erken dönemde MTF eklemlerde radyografik erozyonlar görülür. Metatarsofalangeal eklemlerde ayak parmaklarında subluksasyon ve çekiç parmak deformitesi gelişebilir. Ayak bileğinde tibiotalar eklemde inflamasyonu gelişebilir. Geç dönemlerde, ayak bileğindeki sinoviyal hipertrofi tarsal tünele bası yaparak nöropatiye yol açar (91).

2.5.2.9 Diğer Eklemler

Sinovial dokunun bulunduğu her yerde RA inflamasyona neden olabilir. Temporomandibular, krikoaritenoid ve sternoklavikular eklemler buna örnek verilebilir. Krikoaritenoid eklem vokal kordların abduksiyon ve adduksiyonundan sorumludur. Bu eklemin tutulmasına bağlı ses kısıklığı, stridor gelişebilir. Temporomandibüler eklem tutulumunda eklem üzerinde ağrı, hassasiyet ve bu nedenle ağzın yeterince açılmaması söz konusudur. Romatoid artritli hastaların kulak içindeki küçük kemiklerin erozyonu ve kısalması sonrası işitme azlığı görülebilir (91).

2.5.3 Eklem Dışı Tutulumlar

Romatoid artrit öncelikle eklemleri tutar, ancak romatoid nodüller, pulmoner, kardiyovasküler, renal, santral ve periferik sinir sistemi gibi farklı eklem dışı tutulumlar da (EDT'ler) mevcut olabileceğinden sistemik bir hastalık olarak düşünülmelidir (100). Eklem dışı tutulum uzun süredir devam eden yüksek eklem hastalığı aktivitesi, yüksek seviyelerde sistemik inflamasyon ve eklem hastalığının yetersiz tedavisinin kümülatif etkisi sonucu gelişir (101).

Romatoid artritte EDT'ler %18-41 arasında değişen bir sıklıkta rapor edilmiştir, bu geniş aralık temel olarak çalışma tasarımından ve kayıtlı popülasyonlardaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Erkek cinsiyeti ve tütün kullanımı, eklem dışı tutulum için en iyi bilinen risk faktörleridir (102).

Son yıllarda, yeni tedavi yaklaşımlarıyla birlikte romatoid vaskülit (RV) gibi şiddetli EDT insidansları azalmıştır. Vaskülit gibi kötü prognozlu EDT prevalansı, RF pozitifliği olan RA hastalarında daha yüksektir (103).

Eklem dışı RA'nın patogenezinde ACPA antikorlarının rolü halen tartışma konusudur. Bu antikorların RA hastalarında subklinik ateroskleroza neden olarak kardiyovasküler hastalık gelişim riskini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (104). Yakın zamanlı bir kohort çalışması, ACPA antikorların daha yüksek koroner arter kalsifikasyonu riski ile ilişkili olduğu desteklemiştir (105).

Bununla birlikte, her bir belirtiye göre yapılan bir alt analiz, romatoid nodüllerin RF ve ACPA pozitifliği ile ilişkili olduğunu ortaya koyarken, bu otoantikörler Sjögren sendromu (SS), kronik anemi veya periferik nöropati ile ilişkisi bulunamamıştı (105).

2.5.3.1 Kardiyovasküler Hastalıklar

Romatoid artritli hastalar arasında önde gelen ölüm nedeni, genel popülasyonda gözlenenden %50 daha yüksek riskle kardiyovasküler hastalıklardır (KVH) (106). Kardiyovasküler hastalıklara ek olarak, yakın tarihli bir meta-analiz, RA'lı hastalarda, özellikle <50 yaşındaki hastalarda, genel popülasyona kıyasla iki kat daha yüksek serebrovasküler hastalık riski olduğunu göstermiştir (106). Hastalığın aterosklerozun hızlanmasındaki katkısının, RA'lı hastalarda 3 yıllık takipte sistemik inflamasyona bağlı, subklinik aterosklerotik hasarın göstergesi olan karotis intima-media kalınlığının artışı olduğu gösterilmiştir (107).

Aktif Romatoid artritte genel popülasyonla karşılaştırıldığında yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) seviyesindeki düşüklüğün, bu hastalarda hipertansiyon ve KVH riskini artırdığı gösterilmiştir (108).

Bir meta-analizde metotreksat (MTX) ve hidroksiklorokin ile tedavi edilen hastalarda, kullanmayanlara kıyasla KVH'de %21 azalma olduğunu göstermiştir (109). Anti-TNF- α tedavisinin de RA'lı hastalarda, özellikle tedaviye yanıt verenlerde önemli bir KVH risk azalması ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (100).

Romatoid artrit; perikardit, miyokardiyal hastalık, koroner vaskülit ve kapak tutulumu gibi diğer spesifik kardiyak hastalıklarla da ilişkilidir. Perikardiyal efüzyon, valvuler romatoid nodüller, izole kapak yetmezliği, kapak kalınlaşması, aort kökü değişikliği, yapısal ve fonksiyonel sol ventrikül değişiklikleri RA'da kardiyak tutulumlarındandır. Romatoid artritteki bu spesifik kalp tutulumu, genellikle asemptomatik olmasına ve sessiz romatoid kalp hastalığı olarak adlandırılmasına rağmen, hem kalp yetmezliği hem de kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olmaktadır (100).

2.5.3.2 Akciğer Tutulumu

Interstisyel akciğer hastalığının (IAH) RA eklem dışı tutulumlarında bildirilen prevalansı %10-20'dir (100). Romatoid artritte en yaygın IAH alt tipi, olağan interstisyel pnömoni (UIP) ve ardından spesifik olmayan interstisyel pnömonidir. Ancak organize pnömoni, deskuamatif interstisyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni ve yaygın alveolar hasar da belgelenmiştir (110). Bronşektazi, bronşiyolit, hava yolu hiperreaktivitesi, büyük hava yollarında krikoaritenoid artrit, küçük hava yollarında konstriktif ve obstrüktif bronşiyolit gibi hava yolu hastalıkları da RA akciğer tutulumu olarak karşımıza çıkabilir (111).

Plevral tutulum; plevral efüzyondan plörit, plevral kalınlaşma, ampiyem, pnömotoraksa kadar geniş bir klinik çerçeve çizebilir. Plevral efüzyon, RA'da en yaygın plevral tutulumdur. Genellikle tek taraflı, asemptomatiktir. Hastalık tanısından birkaç yıl sonra ortaya çıkar (100).

2.5.3.3 Kutanöz Tutulum

Romatoid artritli hastalarda kutanöz belirtiler romatoid nodüller, romatoid vaskülit, granülomatöz bozukluklar ve nötrofilik dermatozlardır. Romatoid nodüller RA'lı hastaların % 20-35'inde görülür ve bunların varlığının hastalık şiddeti ve yüksek RF seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak, nodülü olmayan hastalara kıyasla subkutan nodülleri olan RA'lı hastalarda tüm KVH insidansı yüksek saptanmıştır (112).

Romatoid vaskülit en sık cilt tutulumu yapar ve periungual enfarktüsler (Bywater lezyonları), peteşi, purpura, eritema elevatum diutinum şeklinde klinikte kendini gösterir. Orta büyüklükteki damarları tutan nekrotizan vaskülit genellikle retiküler purpura, gangren, alt ekstremitelerin derin ülserleri veya iç organ enfarktüslerine yol açar. Sweet sendromu, piyoderma gangrenozum, romatoid nötrofilik dermatoz ve subkorneal püstüler dermatoz dahil olmak üzere nötrofilik dermatozlar RA'da kutanöz tutulumun belirtileridir (113).

2.5.3.4 Gastrointestinal Sistem Tutulumu

İntestinal romatoid vaskülit, vaskülit vakalarının %10-38'inde bildirilen gastrointestinal tutulumunun en şiddetli ekspresyonudur. İskemik ülserlere ve perforasyonlara neden olabilir (103).

Amiloidoz, RA ile ilişkili gastrointestinal tutulumun nadir bir komplikasyonudur. Görülme sıklığı gastrointestinal tutulumu olan RA'lı hastalarda %7-13'tür. Duodenum en yaygın lokalizasyondur. Karın ağrısı, mide bulantısı, inatçı diare ve malabsorpsiyon ile karakterizedir (114).

2.5.3.5 Karaciğer Tutulumu

Romatoid artrit ile ilişkili karaciğer hastalığı genellikle hafiftir ve otoimmün hepatitten ve esas olarak aspirin, sülfasalazin ve MTX ilişkili ilaca bağlı hastalıktan ayırt edilmesi gerekir (100).

Felty sendromu, RA'lı hastalarda hepatomegalinin bir nedenidir. Nadir görülen bu sendrom genellikle uzun süreli ve şiddetli hastalık aktivitesiyle ilişkili olup splenomegali ve nötropeni ile karakterizedir (100).

2.5.3.6 Sinir Sistemi Tutulumu

Romatoid artritli hastaların yaklaşık %20'sinde periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu bildirilmiştir ve tuzak nöropatileri, mononöritis multipleks, distal duyuşal nöropati ve sensorimotor nöropatiyi içerir (115).

Karpal tünel sendromu gibi parestezi ve ağrıya neden olan tuzak nöropatiler sinovial hiperplazi ve eklem deformiteleri ile ilişkilidir. Orta ve ön ayağın kronik sinovit ve yapısal eklem değişiklikleri, bu hastalarda ayak ağrısının sık görülen iki nedeni olan Morton nöroma ve tarsal tünel sendromunun gelişimine neden olabilir (100).

Romatoid artritli hastalarda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, servikal miyelopati, serebral vaskülit, menenjit, optik atrofi ve romatoid nodül oluşumu gibi çok çeşitli klinikleri içerir. En sık SSS tutulumu, SSS tutulumu olan RA'lı hastaların %40'ına kadar bildirilen atlantoaksiyal subluksasyon veya subaksiyal subluksasyona bağlı servikal miyelopatidir. Bu ciddi komplikasyon,

atlantoaksiyal sinoviyal dokunun kronik enflamasyonunun sonucu gelişir. Boyun ağrısı ve oksipital baş ağrısı ,duyu kaybı, alt kraniyal sinir felci veya geçici iskemik ataklara kadar değişen farklı semptomlarla kendini gösterebilir (116).

Yüksek doz glukokortikoid tedavisi psikiyatrik belirtiler ve bilişsel bozukluklarla, sülfasalazin ve MTX baş ağrısı ve periferik nöropati ile ,antimalaryaller retina hasarı oluşumu ve ototoksisite ile ilişkili bulunmuştur (117).

Romatoid artritli hastalar, kronik ağrıya bağlı anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlar gösterebilir (118).

2.5.3.7 Göz Tutulumu

Genellikle sekonder Sjögren Sendromu ile ilişkili kuru göz, RA'da oküler tutulumun en sık görülen belirtisidir. Her dört hastadan birini etkiler ve sıklıkla kronik konjunktivit ve kornea ülserleriyle komplike olabilir (119).

Episklerit, RA'lı hastaları etkileyen, prevalansı %0,2- 3,7 olan hafif bir oküler durumdur (120). Vakaların %40'ında iki taraflıdır ve episkleral radyal damarların tipik bir somon pembesi vazodilasyonu olarak görünür. Sklerit, RA'lı hastaların %0.2- 6.3'ünü etkiler ve artmış hastalık şiddeti ve ölüm oranı ile ilişkilidir, özellikle göz hareketleri ile artan şiddetli oküler ağrı ile kendini gösterir. Periferik ülseratif keratit, yaygınlığı %3 olan başka bir oküler bulgudur ve genellikle şiddetli ve uzun süreli hastalığı olan kişilerde bir sklerit formu olarak ortaya çıkabilir (121).

Anti-sitrüline protein antikorları varlığı RA'ya bağlı oküler tutulumla güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur (122).

2.5.3.8 Renal Tutulum

Romatoid artritte böbrek tutulumu; hastalığın kendisine ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Tedaviye bağlı böbrek komplikasyonları ve sekonder amiloidoz, böbrek tutulumunun en yaygın nedenleridir. Primer hastalığa bağlı böbrek tutulumu daha nadirdir ve genellikle mezanjiyal

proliferatif glomerülonefrit (GN), membranoproliferatif GN ve nadiren fokal veya diffüz proliferatif GN olarak kendini gösterir (123).

2.5.3.9 Romatoid Vaskülit

Romatoid vaskülit, hastaların %2-3'ünü etkileyen nadir bir RA komplikasyondur. Küçük ve orta büyüklükte arterleri tutabilir ve genellikle hastalığın uzun süreli ve şiddetli formlarında görülür (103).

Kutanöz vaskülit, RV'nin en yaygın bulgusudur. Ancak potansiyel olarak tüm vücut bölgelerini, özellikle PSS'yi, digital arterleri etkileyerek digital iskemiye neden olabilir (100).

Ateroskleroz, venöz yetmezlik ve enfeksiyonlar RV'ye benzer klinik tablo sergileyebilir. Romatoid artrit tanısı konmuş bir hastada diyabet, ateroskleroz, enfeksiyon, ilaç aşırı duyarlılığı veya malignite gibi diğer patolojik durumlarla açıklanamayan vaskülitik belirtileri ortaya çıktığında RV akla gelmelidir (100).

2.5.3.10 Felty Sendromu

Romatoid artrit ile beraber lökopeni ve splenomegali olmasıdır. Bu duruma anemi, trombositopeni, lenfadenopatiler ve karaciğer tutulumu da eşlik edebilir. Önemli mortalite nedenidir (100).

2.5.3.11 Enfeksiyonlar

Özellikle kronik akciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı, RA tanılı özellikle yaşlı hastalarda ciddi enfeksiyonlar için ana risk faktörleridir (124). Bir metaanalizde, glukokortikoidler ile tedavi edilen RA hastalarında ciddi enfeksiyon riskinin doza bağımlı olarak önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (125). Ek olarak, çeşitli randomize klinik çalışmalar ve kohort çalışmalarında sitokin inhibitörlerinin ve diğer biyolojik ajanların özellikle tedavinin ilk 6 ayında, ciddi enfeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir (126).

2.5.3.12 Maligniteler

Hem Hodgkin hem de non-Hodgkin lenfoma olmak üzere artmış lenfoma oranı, genel popülasyona kıyasla RA hastalarında artmıştır (127). Romatoid

artritli hastalardaki lenfomaların üçte ikisini diffüz büyük B hücreli lenfoma oluşturmaktadır (128).

2.5.3.13 Osteoporoz

Artiküler (erozyonlar) ve periartiküler kemik kaybı (demineralizasyon), aşırı kemik rezorpsiyonunun sonucudur (129). Hastalık patogenezinin temelini oluşturan inflamasyon osteoklastogenezi artırarak osteoblastogenezi azaltır. Bu popülasyonda glukokortikoid alımı ve fiziksel hareketsizlik de osteoporoz gelişim riskini artırır (124).

2.5.3.14 Ağrı, Uyku, Yorgunluk, Psikojenik Stres ve Depresyon

Hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aks stresle ilişkili hormonal yanıtlarda rol oynar. Glukokortikoidler de dahil olmak üzere stresle ilişkili moleküllerin sentezi, gün içerisinde büyük değişkenlik gösterir (130). Otoimmün hastalığı olan bireylerde, normal HPA siklusunda değişimler meydana gelir. Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklara sahip bireylerin sağlıklı popülasyona kıyasla artan stres düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir. Kronik stres sonucu, enflamatuvar aktivitenin devamını sağlamak için glukokortikoid duyarlılığı azalabilir . Başta RA olmak üzere bu süreç romatizmal hastalıklarda belirgindir (131).

Otoimmün, inflamatuvar hastalığı olan kişilerde uyku bozuklukları sıktır. Otoimmün hastalıklarda uyku ve sirkadiyen bozuklukları arasında çift yönlü bir ilişki olduğu belirtilmektedir (132). Örneğin, bu hastalarda kronik ağrı bulunur. Kronik ağrısı olan bireylerin %88 kadarında uyku bozukluğunu bildirmiştir. Yine kronik uykusuzluk yaşayan bireylerin %50'sinde ağrı ve ağrının tetiklediği yorgunluk semptomları olduğu bildirilmiştir (133).

Uykusuzluk, ruh halini etkileyebilir, dikkat ve motivasyon eksikliğine neden olabilir (133). Romatoid artritli hastalarda uykuya dalma ve uyku sonrası yorgun hissetme zorlukları; inflamasyon, daha düşük ağrı eşiği, ağrı şiddetinde artış ve depresyon ile ilişkili bulunmuştur (134). Bir çalışmada RA'da hem ağrı hem de uyku sorunlarının 2 yıllık bir takipten sonra depresyon gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (135).

Çok merkezli bir çalışmada RA tanılı hastalarda tahmini depresyon prevalansı %16.8 olarak tespit edilmiştir (136). Bu oran Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) genel yetişkin popülasyonunda %6,6'dır. Romatoid artritte gözlenen tahmini prevalansın iki kat daha fazla görülmüştür (137).

Komorbid depresyonu olan RA'lı hastalarda, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak artmış ağrı şikayeti vardır. Depresyon tedavi sonuçlarını da olumsuz etkileyebilir (138).

Hedefe yönelik tedavi ile klinik remisyonda olan hastalar da dahil olmak üzere hala hastalıkla ilişkili şikayetler devam etmektedir. En çok belirtilen şikayetler; ağrı, fonksiyonel yetersizlik, yorgunluk, ruhsal sağlıkta bozulma, uyku sorunlarıdır. Bu nedenle RA'lı hastaların optimum bakımı hem ilaç tedavileri hem de ilaç dışı tedavileri içeren entegre bir yaklaşımda olmalıdır (139).

2.6 ROMATOID ARTRİT LABORATUAR BULGULARI

Romatoid artrit tanı ve takibinde kullanılan laboratuvar belirteçlerinin hiç biri tek başına kesin tanı koydurucu değildir. Romatoid Faktör hastaların %50-80'inde pozitifdir. Normal popülasyonda, ileri yaşla birlikte de pozitif olabilir. Ayrıca sistemik lupus eritematozus, mikst bağ doku hastalığı, Sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklarda; subakut bakteriyel endokardit, hepatit B, hepatit C, tüberküloz, parazitik enfeksiyonlarda da pozitifliği görülebilir (140). Romatoid artrit için en spesifik otoantikorlar ACPA antikorlarıdır. Tanı anında %60-70 oranında kanda mevcuttur. Romatoid artrit için %90-98 spesifiktirler (141).

Romatoid artritli hastaların çoğunda kronik hastalık anemisi görülür. Beyaz kan hücreleri sayısı yükselebilir, normal olabilir veya Felty Sendromunda olduğu gibi azalmış olabilir. Sedimentasyon (ESH) ve CRP aktif hastalıkta artmış görülür (141).

Romatoid artritte sinovial sıvı analizi yapıldığında viskozitesi azalmış, protein içeriği artmış, inflamatuvar özellikte olduğu görülür. Sıvıda lökosit sayısı 5000-50000/mcL arasındadır. Nötrofil hakimiyeti vardır (140).

2.7 ROMATOİD ARTRİT GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

2.7.1 Erken Dönem

Romatoid artritte progresyonun değerlendirilmesinde görüntüleme çalışmaları faydalıdır. Erken dönemde periartiküler dokulardaki ödeme karakterizedir. Eklem radyografisinde juksta-artikuler demineralizasyon ve kemik erozyonları erken dönem değişikliklerdendir. Erken dönemde erozyonlar 'marjinal erozyon' olarak adlandırılan eklem kenarlarında başlar. Kıkırdaktaki kayıp osteoartritin aksine simetrik ve düzenlidir. Hastalığın ilk yıllarında, hastaların %15-30'unda direk grafide saptanabilen erozyonlar en sık, MKF ve PİF eklemler seviyesindedir (112).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile kemik iliği ödemi aşamasındaki hasar gösterilebilir. Ultrasonografi (USG) ile eklem sıvısındaki artış gözlemlenebilir (112).

2.7.2 Geç Dönem

İlerleyen dönemde eklem aralığında diffüz, simetrik daralma ve pannus formasyonu görülür. Subluksasyon ve luksasyonlar görülebilir. Eklem deformiteleri ortaya çıkabilir (105).

2.8 ROMATOİD ARTRİT TANISI VE SINIFLAMA KRİTERLERİ

Romatoid artrit için tek başına tanı koyduracak bir belirteç yoktur. 1987 yılında American College of Rheumatology (ACR) sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur. Ancak bu kriterlere ACPA dahil edilmemiştir. 2010 ACR-EULAR sınıflandırma kriterleri en az bir eklemde sinovit varlığı ve alternatif diğer tanıların ekartasyonunu gerektirmektedir (1).

Bu kriterlerin değerlendirildiği hastalarda, en az 1 eklemden objektif bulguları olan sinovit olmalıdır. Sinovit için daha mantıklı bir alternatif açıklama olmamalıdır. Hastaya kesin RA tanısı konması için kategorilere ait puanlamanın toplam 6/10 ve üzeri olması gereklidir (1). (Tablo 1)

Bu kriterler hastalığın şikayetleri yeni başlayan hastalara yöneliktir. Ek olarak RA'nın tipik eroziv artrit olup da 2010 ACR- EULAR klasifikasyon kriterlerini daha önce karşılıyor ise yine RA olarak kabul edilir (1).

Tablo 1: Romatoid Artrit 2010 ACR- EULAR Sınıflandırma Kriterleri

Kriter	Skor
A.Eklemler tutulumu	
1 büyük eklemler	0
2-10 büyük eklemler	1
1-3 küçük eklemler	2
>10 eklemler (en az 1 küçük eklemler)	3
B-Seroloji	
Negatif RF ve ACPA	0
Düşük pozitif RF veya ACPA	2
Yüksek pozitif RF veya ACPA	3
C-Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve ESR	0
Anormal CRP ve ESR	1
D-Semptomların süresi	
<6 hafta	0
>6 hafta	1

2.9 ROMATOİD ARTRİT AYIRICI TANISI

Yaşlı hastalarda RA; osteoartrit (OA), spondiloartritler, kristalle ilişkili artrit, enfeksiyöz artrit, polimiyalji romatika, RS3PE sendromu (Tekrarlayıcı Seronegatif Pitting, Ödemli Simetrik Sinovit Sendromu), bağ dokusu hastalıkları gibi bir dizi diğer yaygın subakut veya kronik romatizmal durumlardan ayrılmalıdır. Ayırıcı tanı için dikkatli bir anamnez, titiz bir fiziksel

muayene, laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları gerekir. Tutulan eklemlerin dağılımı, ağrının eklemden mi yoksa eklem dışı mı olduğu, travma, enfeksiyon varlığı, artrit süresi ve eklem dışı bulguların varlığı net bir şekilde değerlendirilmelidir (142).

Polimiyalji Romatika (PMR) tanılı hastalar ilerleyen zamanlarda seronegatif RA için ACR kriterlerini karşılayabilir. Bu bağlamda, popülasyona dayalı bir çalışma, geç başlangıçlı seronegatif RA'nın başlangıçta PMR'yi taklit edebileceğini ve başlangıçta PMR olduğu düşünülen bazı hastalara, tanı için ACR kriterlerini karşıladıkları için uzun bir takip döneminden sonra nihayet RA tanısı konduğunu doğrulamıştır (143).

Bazen toföz gut hastaları, doktora kronik, simetrik inflamatuvar poliartrit ile başvurabilir ve tofus subkutan nodüllere benzeyebilir. Tofüs, romatoid nodüllere benzer yerlerde ortaya çıkma eğilimindedir. Poliartritin doğru teşhisi, genellikle etkilenen eklemlerden sıvı aspirasyonu ve örneğin monosodyum urat kristalleri için polarize ışık mikroskobu altında incelenmesi ile çözülebilir (142).

Sedef hastalığının eklem belirtileri klinik olarak RA'ya benzeyebilir, ancak dağılım genellikle farklıdır, sedefte eklem tutulumu daha az simetriktir ve sıklıkla distal interfalangeal eklemleri ve ayak parmaklarının interfalangeal eklemlerini tutar. Ek olarak, periferik entezit ve daktilit psöriatik artritte mevcuttur, ancak RA'da tipik değildir (144).

Tipik olarak bir gastrointestinal veya genitoüriner enfeksiyonu izleyen reaktif artrit de RA'ya benzeyebilir. Ancak reaktif artrit genellikle kendi kendini sınırlar ve üretrit, konjunktivit ve irit gibi spesifik eklem dışı belirtilerle ilişkili olabilir. Diğer spondiloartropatilerde olduğu gibi, eklem tutulumunun paterni simetrik olmaktan çok asimetriktir ve genellikle alt ekstremitelere etkilendir (145).

Osteoartrit yaşlılarda en sık görülen artrit şeklidir. Osteoartrit tipik olarak distal interfalangeal eklemleri, proksimal interfalangeal eklemleri, dizleri ve 1.karpometakarpal eklemleri etkiler. Heberden ve Bouchard nodlarının oluşumuna bağlı sertlik, ağrı, hareket kaybı ve hatta deformitelere neden

olabilir; ancak inflamatuvar artrit bulguları görülmez ve radyolojik bulgular (asimetrik eklem daralması, subkondral skleroz ve osteofitler) RA'da bulunanlardan farklıdır (146).

Tekrarlayıcı Seronegatif Pitting, Ödemli Simetrik Sinovit Sendromu (RS3PE), elleri ve bilekleri ve / veya ayakları ve ayak bileklerini ilgilendiren ödemli simetrik artrit ile ani gelişen yaşlı hastalarda görülen bir sendromdur. Ekstansör tenosinovit, el ve ayak sırtındaki şişlikten sorumlu lezyondur. RS3PE'li hastalar kemik erozyonu geliştirmez ve RF pozitifliği beklenmez. Genellikle düşük doz kortikosteroidlere iyi yanıt verirler ve prognoz mükemmeldir. Tekrarlayıcı Seronegatif Pitting, Ödemli Simetrik Sinovit Sendromu benzeri bulgular, PMR'de, diğer inflamatuvar romatizmal bozukluklarda (RA ve spondiloartrit dahil) ve hematolojik ve solid maligniteleri olan hastalarda görülebilir; bu gibi durumlarda ödem genellikle asimetrik olarak dağılır (142).

Mikst bağ dokusu hastalığı ellerde ödem ve sinovite neden olabilir, ancak U1-ribonükleoprotein (U1-RNP) antikorlarının varlığı, Raynaud fenomeni ve akroskleroz ile RA'dan ayırt edilir. Wegener granülomatozisi ve poliarteritis nodosa gibi sistemik vaskülitler artrite neden olabilir, ancak deri lezyonları, böbrek hastalığı, nöropati ve eroziv hastalık olmaması gibi diğer bulgular ile RA'dan ayrılır. Proksimal ve simetrik kas güçsüzlüğü, dermatomyozit ve polimiyozitin en sık görülen prezentasyon özelliğidir. Şiddetli hastalığı olan hastalarda eroziv olmayan inflamatuvar poliartrit mevcut olabilir, ancak yüksek serum kas enzimlerinin varlığı, elektromiyografide miyopatik değişiklikler ve dermatomyozit durumunda deri lezyonları bu hastalıkları RA'dan ayırt etmeye yardımcı olabilir (147).

2.10 ROMATOİD ARTRİTTE REMİSYON KRİTERLERİ

Romatoid artrit tedavisinde amaç her hastada remisyona ulaşmak olmalıdır. Özellikle DMARD'lara iyi yanıt veren hastalarda remisyona ulaşmak ve sürdürülmesi daha yüksek ihtimaldir. Fakat çoklu DMARD tedavilerine

yanıtsız, yetersiz yanıt veren hastalarda remisyon yerine düşük hastalık aktivitesi de hedeflenebilir. Romatoid artrit dışındaki komorbiditelerin varlığı da remisyonu geciktirebilir. Tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlamak önemlidir. İlk 3 ayda önemli düzelme göstermeyen ya da ilk 6 ayda tedavi hedefine ulaşamayan hastalarda aynı tedavinin devamı önerilmemektedir (148).

Remisyon için Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TLAR) tarafından önerilen geçerli hastalık aktivite indekslerinden biri kullanılabilir. Bunlar; DAS28, SDAI (Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi), CDAI (Klinik hastalık aktivite indeksi) 'dir. Tedavi hedefine ulaşıldığında, remisyonun sürdürülmesi ikinci hedef olmalıdır (148).

Tablo 2: CDAI-SDAI-DAS 28 Romatoid Artrit Remisyon Kriterleri

	Komponentleri	Remisyon	Düşük	Orta	Yüksek
CDAI	Hasta global Hekim global Şiş eklem Hassas eklem	≤ 2.8	$>2.8-\leq 10$	$>10-\leq 22$	>22
SDAI	Hasta global Hekim global Şiş eklem Hassas eklem	≤ 3.3	$>3.3-\leq 11$	$>11-\leq 26$	>26
DAS 28	Hasta global Şiş eklem Hassas eklem Sedimentasyon- CRP	≤ 2.6	$>2.6-\leq 3.2$	$>3.2-\leq 5.1$	>5.1

2.11 HASTALIK AKTİVİTESİ DEĞERLENDİRİLMESİ VE İZLEM

Hastalık aktivitesinin objektif ölçütlerle değerlendirilmesi, tedavinin etkinliğine karar vermede oldukça önemlidir. ACR, tedavinin etkinliğine karar vermede hastalık aktivitesinin standardize edilmiş değerlendirme ve karşılaştırmalarını önerir (3).

2.11.1 DAS (Disease Activity Score) ve DAS 28

Hastalık Aktivite Skoru (DAS) ve DAS 28, hem günlük klinik uygulamada hem de klinik çalışmalarda RA'daki hastalık aktivitesini ölçmek için geliştirilmiştir. Sağlık ve Bakım Ulusal Enstitüsü (NICE) en güncel kılavuzunda; RA'lı hastaların hastalık aktivitesi kontrol altında olana kadar, DAS 28 skorlamasının aylık yapılmasını tavsiye etmektedir (149).

DAS 44, 44 eklem arasında hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), ESH ve Vizüel Analog Skala (VAS) değerlendirmelerinden oluşur. DAS28'de eklem sayısı 28'e indirilmiştir. Bunlar omuzlar, dirsekler, el bilekleri, MKF eklemler, elde PIF eklemleri ve diz eklemleridir. Günümüzde klinik pratikte DAS 28 kullanılmaktadır. DAS 28 skorlaması 0-10 arasında bir puan aralığını içerir (150).

DAS 28 skorlaması şu şekilde hesaplanır:

$$\text{DAS 28} = (0.56 \times \text{HES} / 12) + (0.28 \times \text{ŞES} / 2) + (0.7 \times \text{ESH}) + (0.014 \times \text{VAS})$$

EULAR kriterlerine göre puanlama şu şekildedir (150) :

Tablo 3: DAS 28 Skoruna Göre Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

Hastalık Aktivitesi	DAS 28 Skoru
Remisyon	≤ 2.6
Düşük Hastalık Aktivitesi	$> 2.6 - \leq 3.2$
Orta Hastalık Aktivitesi	$> 3.2 - \leq 5.1$
Yüksek Hastalık Aktivitesi	> 5.1

2.11.2 Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastalık aktivasyonun VAS ile değerlendirme, hastalık aktivite takibinde faydalı DAS28 kriterlerden biridir. Bu skala ile aynı uzunlukta 10 eşit parçaya bölünmüş bir ölçek yardımı ile; "0: ağrı yok ve 10: dayanılmaz ağrı" olacak şekilde hasta kendi ağrı seviyesini değerlendirir. Hasta skala üzerinde belirlediği ağrı şiddetini işaretler (151).

2.11.3 Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi (RADAI)

Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi hastalık aktivitesini hastanın kendi değerlendirdiği, uygulanımı birkaç dakika süren, kısa bir testtir. RADAI'nin hastalık aktivitesini belirlemede DAS28 ile benzer sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (152). Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi hesaplanmasında, son 6 ay içindeki artrit aktivitesi ile birlikte, o günkü artrit aktivitesi, o günkü artrit ağrısı, o günkü sabah tutukluğu süresi sorgulanır. Sağ ve sol 8 eklem (parmaklar, el bileği, dirsekler, omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri, ayak parmakları) olmak üzere toplam 16 eklem 0-3 arası skala ile değerlendirilir (149).

2.11.4 Ritchie Artriküler İndeksi (RAI)

Palpasyondaki eklem hassasiyetinin sayısal değerlendirmesidir. 4 skorlu bir ölçektir; hiçbir hassasiyet yoksa '0', hasta ağrıdan şikayetçi '1', hasta ağrıdan şikayetçi olup beraberinde hasta irritasyonu varsa '2', hasta ağrı ve irritasyon beraberinde geri çekiliyorsa '3' puan olarak değerlendirilir (153). Eklem hassasiyet dereceleri toplanır. Bu indeksle değerlendirilen eklemler; el bilekleri, dirsekler, kalçalar, dizler, ayak bilekleri, talokalkaneal eklemler, midtarsal eklemler, temporomandibüler eklemler, servikal vertebra, sternoklaviküler eklem, akromioklaviküler eklem, metakarpofalangeal eklem ve metatarsofalangeal eklemlerdir. Toplam skor 0-78 arasındadır (154, 155).

2.11.5 Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması

Hastalık aktivitesi değerlendirilmesi ve takibinde akut faz proteinleri kullanılır En sık kullanılan markırlar ESH ve CRP'dir (156).

2.11.6 Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması

Romatoid artrit hastalık aktivitesi takibinde radyolojik değerlendirme önemlidir. Laboratuvar testleri ve diğer hastalık aktivite değerlendirme testleriyle birlikte radyolojinin kullanılması, hastalık gidişatı takibinde yardımcıdır (155).

2.12 TEDAVİ

Romatoid artritli hastaların tedavisindeki hedefler şunlardır: (i) Erken tedaviye başlamak için bu hastaların hemen tanınması; (ii) inflamasyon belirtilerinde ve semptomlarında azalma; (iii) radyolojik hasarın, doku tahribatının ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi; (iv) engelliliğin geciktirilmesi; ve (v) remisyona ulaşılması veya olası en düşük hastalık aktivitesi düzeyinin sağlanması amaçlanır (157). Sentetik ve biyolojik hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) agresif ve erken kullanımı klinik, radyolojik ve özürlülük sonuçlarında önemli kazanımlar sağlamaktadır (158). RA tedavisi, etkili ajan sayısının artması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ile son yıllarda dramatik bir şekilde değişmiştir (159).

2.12.1 İlaç Dışı Tedavi

Sentetik ve biyolojik DMARD'ların agresif ve erken kullanımı klinik, radyolojik ve özürlülük sonuçlarında önemli kazanımlar ile ilişkili olmasına rağmen, hastaların önemli bir kısmı hala fiziksel, duygusal ve sosyal işlevlerde önemli sorunlar bildirmektedir. Bu nedenle ilaç dışı tedaviler de RA'lı hastalara uygulanır. Farmakolojik olmayan tedavi (cerrahi hariç), esas olarak RA'nın ve osteoporoz, KVV gibi ilişkili komorbiditelerinin etkisini azaltmayı amaçlayan fiziksel ve rehabilitasyon müdahalelerinden oluşur (158).

2.12.1.1 Terapötik Hasta Eğitimi

Hasta eğitimi, insanların yaşamlarını sağlık durumlarıyla yönetmelerini ve sağlıklarını ve esenliklerini optimize etmelerini desteklemek ve mümkün kılmak için tasarlanmış planlı etkileşimli bir öğrenme sürecidir (160). Terapötik hasta eğitimi, hastaların hastalığı ve tedavisini bilmelerine ve anlamalarına, eklemleri koruyan hareketleri edinmelerine, yaşam tarzlarında değişiklik oluşturmalarına (diyet, fiziksel aktivite programı, sigara vb.), hastalıkları ve yol açtığı problemlerle baş etmeyi öğrenmelerine yardımcı olur. Hasta yakınları da hastalık yönetimi ve tedavisine dahil edilmelidir (161).

2.12.1.2 Egzersiz Tedavisi

Fiziksel aktivite ve egzersiz, RA'da farmakolojik olmayan tedavinin önemli bileşenleridir. Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından üretilen ve enerji harcamasına neden olan herhangi bir vücut hareketi olarak tanımlanırken; egzersiz planlanan, yapılandırılan ve tekrarlanan bir fiziksel aktivite alt kategorisidir. Egzersiz, fiziksel uygunluğun bir veya daha fazla bileşenini iyileştirmeyi veya sürdürmeyi amaçlamaktadır (162). Egzersizler, kas gücünü ve aerobik kapasiteyi artırmak, eklem hareket açıklığını (EHA), esnekliği ve dengeyi iyileştirmek veya sürdürmek amacıyla uygulanabilir. Romatoid artrit ile ilgili egzersiz ve fiziksel aktivite programlarının faydaları tutarlı bir şekilde gösterilmiştir (162). Dinamik egzersizler hem erken hem de yerleşik RA'da güvenli ve faydalıdır, hastalık aktivitesi ve radyolojik hasar üzerinde hiçbir zararlı etkisi yoktur (163).

Romatoid artritli hastaların, sadece RA ile ilişkili sonuçları iyileştirmek için değil, aynı zamanda KVH, romatoid kaşeksi (hızlandırılmış iskelet kası kütlesi kaybı) ve osteoporoz gibi artmış komorbidite riski nedeniyle de düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz programları için teşvik edilmesi önemlidir. Fiziksel aktivite uluslararası kabul görmüş halk sağlığı tavsiyelerine dayalı olarak EULAR tarafından tavsiye edilmiştir (164, 165).

Romatoid artritli hastalarda fiziksel hareketsizlik yaygındır ve artmış KVH riskinin yanı sıra kas ve kemik kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Romatoid artritli hastalarda yapılandırılmış egzersiz tedavisinin yararlı kardiyovasküler etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar vardır (166, 167). Egzersizin, muhtemelen vücut yağındaki azalmaya bağlı olarak uzun vadeli inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (166). Ayrıca, 3 aylık egzersizden sonra hem mikrovasküler hem de makrovasküler fonksiyonda iyileşmeler bulunmuştur. Romatoid kaşeksi RA'lı hastalarda yaygındır (%8-67) ve iskelet kası kütlesini artıran yüksek yoğunluklu direnç eğitimi ile tersine çevrilebilir (166). Romatoid artritli hastalar, sadece fiziksel hareketsizlik nedeniyle değil, aynı zamanda sistemik inflamasyon ve steroid tedavisi nedeniyle de osteoporoz açısından daha büyük risk altındadır. Kemik mineral yoğunluğunu (KMY) iyileştirmek için yüksek

yoğunluklu, ağırlık taşıyan euopf gzersizlerin bir kombinasyonu önerilir, çünkü uzun vadede böyle bir program RA'da kalçadaki KMY kaybını yavaşlatmada etkili olmuştur (168).

Önceleri RA'da ılımlı, pasif egzersizler, ağırlık bindirmeyen çalışmalar kabul görmekteydi. Bu yaklaşım, hastalar için yetersiz kalmaktaydı. Son yıllarda dinamik egzersiz tedavisi gündeme girmiştir. Aerobik kapasite ve kas kuvvetini arttırdığı gösterilmiş olup, bu egzersizlerin hastalık aktivitesini arttırmadığı da gösterilmiştir (169, 170)

2.12.1.2.1 Eklem Hareket Açıklığı (EHA) Egzersizleri

Eklem hareket açıklığı egzersizleri eklem ve yumuşak doku mobilitasını korumak ve kısıtlılık gelişimini önlemek amacıyla uygulanan egzersizlerdir. Eklem hareket açıklığı egzersizleri pasif, aktif ve yardımcı aktif uygulanabilir (169). Romatoid artrit gibi inflamatuvar ve ilerleyen süreçlerde eklem hareketinde kısıtlılık yapabilen bir hastalıkta EHA egzersizlerinin rolü büyüktür. Eklem kıkırdığının beslenmesini artırır, sinovial hareketi artırarak toksik maddelerin uzaklaştırılmasını hızlandırır, ağrının azalmasına yardımcıdır. Motor yeteneklerin kaybını önler. Eklem hareket açıklığı egzersizlerinin sıklık ve tekrar sayısı hastaya göre değişmekle birlikte, genel olarak haftada 3-6 gün, günde 2 kez ve ilgili ekleme 10 tekrar şeklinde uygulanması önerilmektedir. Aktif artrit durumunda bu egzersizleri yaparken dikkatli ve kontrollü olunmalıdır (158).

2.12.1.2.2 Güçlendirme Egzersizleri

Güçlendirme egzersizleri izometrik, izotonik ve izokinetik olarak yapılabilir. İzometrik egzersizler eklem üzerine çok az baskı yaratır, ancak akut inflamasyon durumunda eklem içi basıncı arttırabilir. 6 saniye kasılma, 20 saniye gevşeme şeklinde önerilir. İzometrik egzersizlerle sadece belirli bir açıda kas gücü arttırılabilir. Avantajları; cihaz gerektirmemesi ve her yerde yapılabilmesidir. İzometrik egzersizler valsalva manevrası ile kan basıncını arttırabilir. Kardiyak tutulumu olan RA'lı hastalarda kontrollü olmalıdır (158).

İzotonik egzersizler sabit bir ağırlıkla, direncine karşı veya cihazlarla yapılabilir. Direnç sabittir; ancak kasılmanın her açısında aynı etkiye güçlendirme yapmaz. Konsantrik kasılmada kasın boyu kısalır, eksantrik kasılmada kasın boyu uzar (171). İzotonik egzersiz setler halindedir, ağırlıklar arttırılarak ilerletilir. De Lorme, en bilinen protokoldür. Önce 10 kez ard arda kaldırılabilen en fazla ağırlık belirlenir. Bu 10 maksimum tekrar (MT) olarak tanımlanır. On MT'nin 1/2'siyle 10 tekrar, 10 MT'nin 3/4'üyle 10 tekrar, 10 MT'nin tamamıyla 10 tekrar yapılır. Ağırlık haftalık olarak artırılır. Atrofiyi önlemek için 1MT'nin %30'uyla tolere edebildikçe tekrar önerilir (158). RA'lı hastalarda yüksek dirençli egzersizler önerilmez, artrit alevlenmesine neden olabilir. Orta yoğunlukta dirençli egzersizler (1 MT'nin %50-70'i) haftada en az 2 kez önerilir. Kuvvetlendirme programları ile ilgili çalışmalar genellikle 8-12 haftalık bir tedavi sonucunu vermektedir (172). Direnç eğitimi için, üst ve alt ekstremitelerin büyük kas grupları tercih edilir ve kas gücünü ve kütlesini artırmak için serbest ağırlıklar, bantlar veya ağırlık makineleri kullanılabilir (164, 172). İzokinetik egzersizler sabit bir hıza karşın cihazla yapılan ve genellikle artritli hastalara önerilmeyen egzersiz grubudur. Romatoid artritli hastalar için, orta derecede güçlendirme egzersizleri (maksimum kalp atış hızının %60-80'i), 30-60 dakika/seans haftada 3-5 gün önerilir (172).

Romatoid artritli hastalarda en sık tutulan eklemlerden biri el-el bileği olduğu için kavrama gücünde belirgin azalma görülür. Bir derlemede uzun yıllardır savunulanın aksine el kasları için güçlendirme egzersizlerinin hastalık aktivitesini arttırmadan, kavrama kuvvetleri üzerine olumlu etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Hastalığın alevlenme dönemlerinde güçlendirme egzersizlerinin kontrollü ve dikkatli yapılması, hatta ara verilmesi önerilir (169).

2.12.1.2.3 Aerobik Egzersizler

Kardiyopulmoner eğitim için kullanılan aerobik aktiviteler yürüyüş, koşma, bisiklete binme, yüzme, su bazlı egzersizler ve dansdır. Romatoid artritli hastalarda kardiyovasküler dayanıklılık artışı için aerobik egzersizler maksimum kalp hızının %60-80' inde, en az 30 dk/gün haftada 5 kez veya 60 dk/gün haftada 2 kez yapılabilir. Bu hastalarda koşu bandı, bisiklet kullanılabilir

veya yüzme, yürüyüş gibi doğal aerobik egzersizler önerilir (173). Hastalık çok aktif olduğunda veya alt ekstremitelerin eklemlerinde ciddi tutulum varsa, eklemler üzerinde düşük etkiye sahip veya yükü hafifleten aerobik aktiviteler önerilir. Orta derecede (maksimum kalp atış hızının %60-80'i) aerobik egzersizden oluşan 8-10 büyük kas grubunu içeren 8-12 tekrarlı, 2-3 gün/hafta egzersiz programı RA'lı hastalar için uygundur (172). Yaşlı hastalarda yüzme, yürüyüş gibi doğal aerobik egzersizler önerilebilir (174).

2.12.1.2.4 Germe Egzersizleri

Germe egzersizleri kas ve tendon yapıların uzunluğunun artırılma manevralardır. Pasif, aktif yardımcı ve aktif germe uygulanabilir. Gerilmeye karşı toleransta artışla birlikte RA'lı hastalarda ağrı da azalma sağlar. Esneklik çalışması, eklem hareket açıklığını korumak ve artırmak için ROM ve germe egzersizlerinden oluşur. Germe egzersizleri eklem kontraktürlerini önlemeyi amaçlar. Hastada eklem efüzyonu varlığında ve ciddi boyutta eklem hasarı durumunda yapılmamalıdır (175).

2.12.1.2.5 Postür Egzersizleri

Postür, vücut kısımlarının yerçekimi hattı ile ilişkileri sonucu oluşan pozisyonlarıdır. Postür bozukluğu gelişen hastalarda egzersiz tedavisinin amacı kas gücünü artırmak ve bunun yanında esnekliği artırmaktır. Boyu uzayan kasların güçlendirilerek kısaltılması, kısalan kasların ise gerilerek boylarının uzatılması ve toplamda bir dengeye ulaşılması amaçlanır (158).

2.12.1.3 Fizik Tedavi Ajanları

Sıcak, soğuk ve diğer fiziksel yöntemler, inflamatuvar artritli kişiler için farmakolojik olmayan müdahalelerin bir parçası olarak rehabilitasyon uygulamasında sıklıkla kullanılmaktadır (176). Fiziksel modaliteler, ağrıyı ve sertliği gidermek, esnekliği artırmak ve işlevi eski haline getirmek amacıyla terapötik fizyolojik etkileri için kullanılmaktadır. Ne yazık ki, RA'da fiziksel modalitelerin etkilerine ilişkin kanıtlar azdır ve çalışmaların çoğu eskidir (177, 178).

Termoterapi, kriyoterapi (soğuk paketler kullanılarak yapılan soğuk uygulama, buz masajı, soğuk hava, soğuk banyo), yüzeysel ısıyı (sıcak paketler, parafin banyoları, kızılötesi) ve derin ısıyı (ultrason, elektromanyetik dalga formları) içerir (177, 178). Isı tedavisi (yüzeysel veya derin ısı) hem cildi hem de birleşim sıcaklığını artırabilir ve kolajenin viskoelastik özelliklerini artırabilir. Klinik olarak, bu iki etki eklemlerin ve yumuşak dokunun sertliğini giderebilir ve böylece germe etkinliğini artırabilir. Ayrıca hem yüzeysel hem de derin ısı ağrı eşiğini yükseltebilir, analjezi ve A-delta ve C lifler ile kas içciklerini etkileyerek sedasyon etkisi yaratabilir. Tersine, ısı tedavisi eklem şişliğini artırabilir, artritli hastaların eklem sıvısındaki lökosit sayısını yükseltir, bu nedenle aktif inflamasyonda önerilmemektedir (177).

Soğuk tedavinin etkileri, cilt ve eklem sıcaklığını düşürmek, eklem şişkinliğini ve sinoviyal sıvıdaki hücre sayısını azaltmak, sinovyumun metabolik ihtiyacını azaltmak ve kollajenaz aktivitesini inhibe etmektir. Ayrıca ağrı eşiğini yükseltebilir ve kas içciği aktivitesini engelleyebilir. Bu nedenle, akut artritli hastalarda ağrıyı hafifletebilir ve inflamasyonu azaltabilir (177).

2.12.1.4 İlaç Tedavileri

Hedefe yönelik tedavi (Treat to target (T2T)) ilkesi, halen vurgulanmaktadır; bugüne kadar bu yaklaşım, kabul edilen ilaçlardan bağımsız olarak RA'lı hastalar için standart kabul edilmektedir, çünkü bu stratejinin kendisi en iyi sonuçları elde etmekte başarılıdır (159). Geleneksel DMARD'lar, RA yönetiminde önemli bir pozisyona sahiptir ve normalde biyolojik tedaviye başlamadan önce kullanılmalıdır. Metotreksat (MTX), tedaviye yönelik kombinasyon ve ardışık kullanım yaklaşımları için temel ilaç olarak kabul edilir; diğer DMARD'lar, kontrendikasyon veya yan etkiler nedeniyle MTX kullanılamadığında düşünülebilir (179).

Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçların kombinasyon tedavilerinin monoterapiden daha iyi olduğu gösterilmiştir ve bu strateji kötü prognostik faktörleri olan hastalarda denenmelidir. Yan etkiler ve tolere edememe konusundaki endişeler, bu stratejinin yararlılığını sınırlamaktadır (180).

Biyolojik ajanlar esas olarak sentetik DMARD'ların daha önce başarısız olduğu hastalarda endikedir ve biyolojik ajanların birinci basamak tedavi olarak kullanımı hala tartışmalıdır. Biyolojik DMARD'lar, eşzamanlı sentetik DMARD'larla kombinasyon halinde kullanıldıklarında daha etkili oldukları gösterilmiştir (181). Tolere edemeyen vakalarda, randomize kontrollü bir çalışmadan elde edilen kanıt eksikliği nedeniyle infliksimab (aşılama riski nedeniyle) ve abatacept hariç olmak üzere, monoterapide biyolojik DMARD'lar düşünülebilir. Şimdiye kadar elde edilen kanıtlar, tocilizumabın monoterapide kullanılacak en etkili biyolojik ajan olabileceğini göstermektedir (180). Bir anti-TNF'nin başarısız olduğu hastalarda hangi tedaviye geçiş yapılacağına dair karar hala net değildir ve bu soruyu cevaplamak için bire bir karşılaştırmalar yapılması gerekmektedir. Etkinliğin kaybolduğu veya bir yan etkinin meydana geldiği hastalarda başka bir anti-TNF maddesine ve başlangıçta yanıt vermeyenlerde farklı bir biyolojik madde sınıfına geçiş, literatür tarafından desteklenmektedir (179).

2.12.1.4.1 Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar analjezik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Ancak hastalığın seyri ve eklem hasarı üzerine etkileri yoktur. Bu nedenle RA tedavisinde tek başlarına kullanılmamalıdır (182).

2.12.1.4.2 Kortikosteroidler

Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçların etkisi ortaya çıkana kadar, hastalık aktivitesini kontrol etmede oldukça yararlıdır. Başka bir DMARD ile kombinasyon halinde remisyonu indüklemek için, 'köprü tedavisi' olarak kısa süre orta dozlarda (7.5-30 mg/gün) veya seçilmiş vakalarda kısa süre için yüksek dozlarda (30-60 mg/gün) kullanılmalıdır. Ardından komplikasyonları önlemek için mümkünse durdurmak amacıyla en düşük etkili doza (<10 mg / gün) hızla azaltılmalıdır (183). Osteoporoz, katarakt, Cushingoid semptomlar ve kan şekeri regülasyonunun bozulması gibi yan etkilerinden dolayı steroid dozu minimum etkili dozda tutulmalıdır. Son çalışmalar düşük doz steroidin eklem hasarını yavaşlattığı ve bu nedenle modifiye edici potansiyeli olduğunu

göstermektedir. Vaskülit, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda yüksek doz kortikosteroid kullanılmaktadır (184).

2.12.1.4.3 Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD)

Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularını iyileştirirler. Radyolojik kemik destrüksiyonunu azaltırlar. Plasebo ile karşılaştırıldığında ESR, CRP seviyelerini düşürdüğü ve eklem şikayetlerini azalttıkları gösterilmiştir. Romatoid artrit tedavisinde ideal olan DMARD'ların tanıdan sonra 3 ay içerisinde başlanmasıdır. Çünkü eklem hasarı erken dönemde oluşmaya başlar. Bu ilaçlar kesildikten sonra da hastalar aylar süren semptomsuz dönem geçirebilir (159).

2.12.1.4.3.1 Metotrexat

Folik asit antagonisti olan bu ilaç RA tedavisinde hem tek başına hem de diğer DMARD'lar ile kombine kullanılabilen ve çoğunlukla ilk tercih edilen ilaçlardır. Oral ve parenteral kullanılabilir (185). Karaciğerde metabolize olur. Böbrekten hem glomerüler filtrasyon hem de tübüler sekresyonla atılır (159).

2.12.1.4.3.2 Hidroksiklorokin

Antimalaryal ilaçlar RA'da klinik ve laboratuvar olarak etkilidirler. En yüksek etki düzeyi için tedavi en az 6 ay sürdürülmelidir. Diğer DMARD'lar ile kombine kullanılabilir. Altı ayda 1 retina kontrolü gerekmektedir. Retinopati gelişmesi durumunda ilaç kesilmelidir (159).

2.12.1.4.3.3 Sülfasalazin

Etki mekanizması tam olarak bilinmeyen sulfasalazin, sülfopiridin ve aminosalisilik asitten oluşmuştur (186). Romatoid artrit klinik ve laboratuvar iyileşmenin yanında radyolojik progresyonu da yavaşlattığı gösterilmiştir. Antiromatizmal etkinliği 1 ay içerisinde başlar (187).

2.12.1.4.3.4 Siklosporin

Siklosporin, IL-2 gibi sitokinlerin üretimini engeller ve T lenfosit fonksiyonunu inhibe ederek etki gösterir. Nefrotoksitesisi nedeniyle kullanımı sınırlıdır (184).

2.12.1.4.3.5 Leflunomid

Dihidrooratat dehidrojenazı bloke ederek pirimidin sentezini, dolayısıyla lenfosit proliferasyonunu engeller. Etkisi 1.ayda oluşmaya başlar (184). Aktif toksik metabolitin (A771726) eliminasyon yarı ömrü ortalama 14 gündür. Yanlış kullanım veya ciddi yan etki durumunda enterohepatik geri dönüşü bozarak, A771726'nın yarı ömrünü kısaltan kolestiramin veya aktif kömür kullanılır (188).

2.12.1.4.3.6 Azatioprin

Pürin analogu olan azatioprin DNA sentezini engeller. Lenfosit çoğalmasını baskılayarak immünsüpresif etki gösterir (157).

2.12.1.4.3.7 Siklofosfamid

Siklofosfamid nitrojen mustard türevi olan alkilleyici bir ajandır. Günümüzde siklofosfamid, RA tedavisinde ciddi yan etkileri ve farklı ilaç seçeneklerinin olması nedeniyle pek kullanılmamaktadır (184).

2.12.1.4.4 Biyolojik İlaçlar

Romatoid artritli hastaların sinovial sıvısında TNF ve TNF reseptörlerinin bol miktarda bulunduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. İnfliksımab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Sertolizumab bu grup ilaçlardandır ve bu ilaçlar birbirleriyle kombine kullanılmaz (189). TNF reseptörleri üzerine etki eden ilaçlar dışında; IL-1 inhibitörü Anakinra, IL-6 inhibitörü Tocilizumab, T hücre kostimulasyon blokajı yapan Abatacept, B hücre üzerinde etkili CD20 monoklonal antikoru Rituksımab, Janus kinaz 2 (JAK2) inhibitörü Tofacitinib başlıca kullanılan biyolojik ajanlardır (190).

Cerrahi Tedavi

Eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler gerekli durumlarda rehabilitasyonun tamamlayıcısıdır. En iyi sonuçlar hastalığın erken evrelerinde alınır. Geç dönem RA'da artrodez, eklem replasmanı ve rezeksiyon artroplastisi gibi uygulanabilecek cerrahi seçenekler vardır. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez operasyonları öncelik almaktadır (191).



III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 31.10.2019 tarihinde, 20.478.486-050.04.04 sayılı karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamıza 01 Mart 2020- 30 Eylül 2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniklerine başvuran ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre RA olarak sınıflanan 40 hasta alınmıştır. Çalışmaya katılan hastalara çalışma ile ilgili bilgiler sözel olarak anlatılmış ve hastaların yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

- 1-) 18 yaşından büyük olan hastalar
- 2-) ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre RA olarak sınıflanabilen hastalar

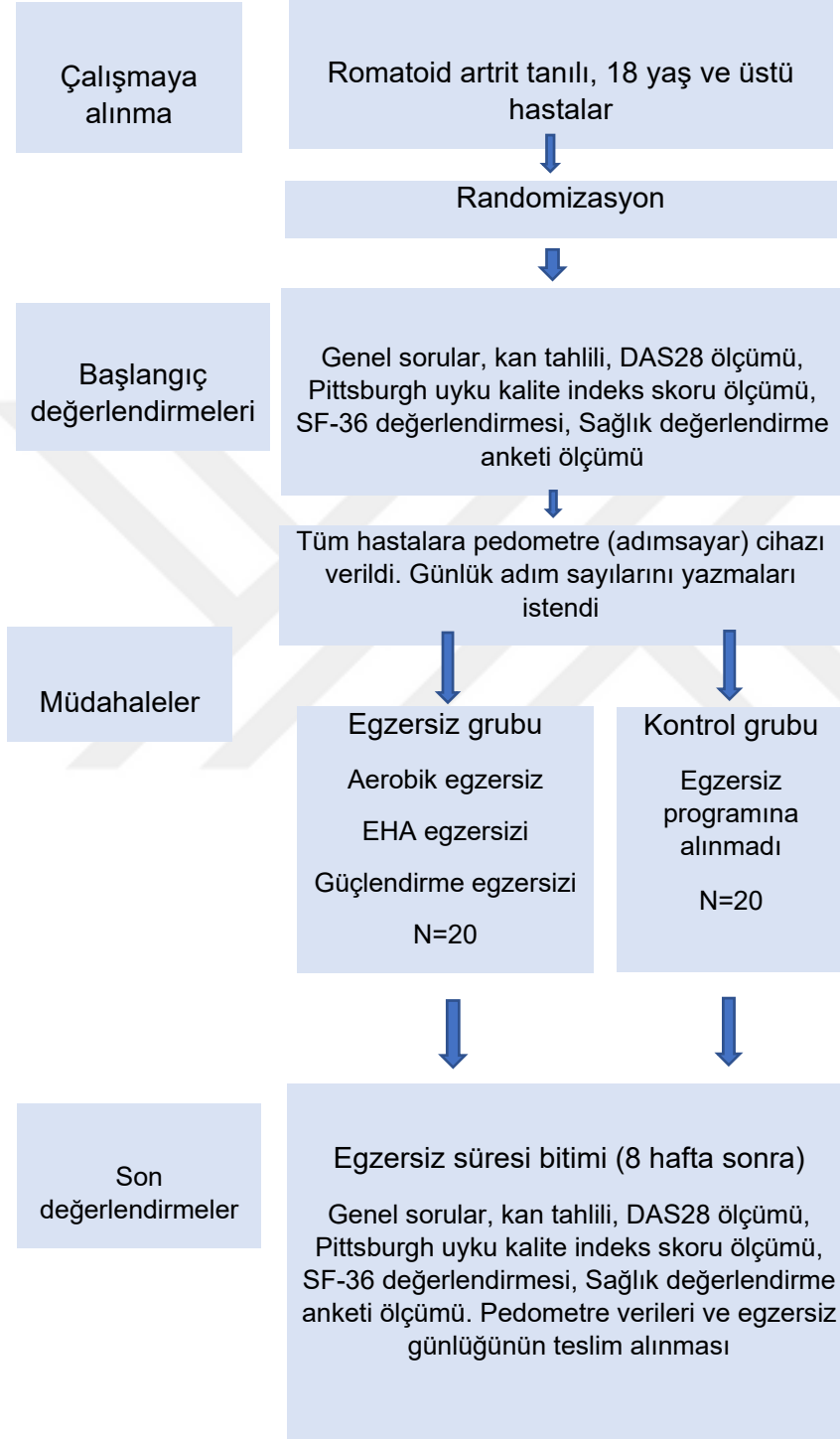
Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1-) Bağımsız ambule olamayan hastalar
- 2-) Eşlik eden dahili problemi nedeni ile fonksiyonelliği kısıtlanmış olan hastalar
- 3-) Düşme riski olan hastalar
- 4-) Konjestif kalp yetmezliği, anjina pectoris ve koroner arter hastalığı olan hastalar
- 5-) Malignitesi olan hastalar
- 6-) Mobilizasyon ya da hareketi kısıtlayan nörolojik hastalığı olan hastalar
- 7-) Gebeler ve emzirenler
- 8-) Bel cerrahisi geçirmiş olanlar
- 9-) Uyku kalitesini etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastalar (benzodiazepin, barbitürat, antiepileptik, antihistaminik, opioidler,antidepresanlar gibi.)

Polikliniğe başvuran hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, internet aracılığıyla ulaşılan randomizasyon şemasına göre, 2 gruba ayrıldı. Egzersiz grubunda 20, kontrol grubunda 20 hasta olmak üzere toplamda 40 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların ilk değerlendirilmeleri, çalışma için düzenlenen form ile yapıldı. Egzersiz grubundaki hastalara aldıkları medikal tedaviye ek olarak temelde aerobik, eklem hareket açıklığı, güçlendirme egzersizlerinden oluşan egzersizler hastalara hekim gözetiminde öğretildi. (Egzersiz programı EK 7’de sunulmuştur.) Egzersizlerin görsel ve açıklamalı broşürü ile takipte kullanılacak egzersiz günlüğü hastaya verildi. (Egzersiz günlüğü EK 6 ’da sunulmuştur.) Hastalara öğretilen egzersizleri mümkünse her gün yapmaları, her gün düzenli yapamamaları durumunda ise haftada en az 3 gün egzersizlerini yapmaları önerildi. Hastaların tümüne BAP projesiyle alınan bir pedometre (adımsayar) ve egzersiz günlüğü verildi. Çalışmaya başlamadan önce pedometre kullanımını öğretmek için hasta eğitimi verildi. Pedometreyi sabah yataktan kalktıktan itibaren, gece uyumak için tekrar yattıkları ana kadar kullanmaları ve gün sonunda attıkları adım sayılarını not etmeleri istendi. Egzersiz yaptıkları günleri egzersiz günlüğüne işaretlemleri istendi. Egzersiz grubundaki hastalar egzersiz yapmaları konusunda teşvik edilmek amacıyla 2 haftada 1 telefonla arandı. Son telefon görüşmesinde hastalar, egzersiz günlükleri ile birlikte 8. haftadaki kontrol değerlendirmeleri için polikliniğe çağrıldı. Kontrol grubundaki hastalara ise sözel olarak düzenli egzersiz yapmaları önerildi fakat hastalara herhangi bir egzersiz reçetesi verilmedi. Hastaların mevcut medikal tedavilerine devam edildi. Kontrol grubundaki hastalar 8. hafta tamamlanmaya yakın telefonla arandı ve kontrol değerlendirmeleri için polikliniğe çağrıldı. 8. haftadaki yapılan kontrolden sonra kontrol grubundaki hastalara da egzersiz programı uygulamalı olarak öğretildi.

Şekil 1: Çalışma akış şeması



3.1 HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda hastalık aktivitesini değerlendirmek için DAS28 ölçeği kullanılmıştır. DAS28, 28 eklem arasında hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), ESH ve Vizuel Analog Skala (VAS) değerlendirmelerinden oluşur. Bu 28 eklem; omuzlar, dirsekler, el bilekleri, MKF eklemler, elde PIF eklemleri ve diz eklemleridir. DAS28 skorlaması 0-10 arasında bir puan aralığını içerir (150). EULAR kriterlerine göre puanlama şu şekildedir (150) :

DAS28 < 2.6 Remisyon,

2.6 < DAS28 < 3.2 Düşük hastalık aktivitesi

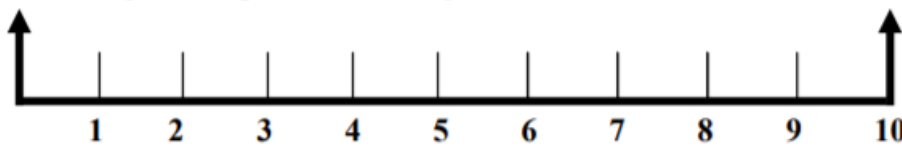
3.2 < DAS28 < 5.1 Orta hastalık aktivitesi

DAS28 > 5.1 Yüksek hastalık aktivitesi

3.2 AĞRI DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların ağrı değerlendirmeleri, ilk değerlendirme formu ve VAS skoruyla yapılmıştır. Hastalık aktivasyonun VAS ile değerlendirme, hastalık aktivite takibinde faydalı DAS28 kriterlerden biridir. Bu skala ile aynı uzunlukta 10 eşit parçaya bölünmüş bir ölçek yardımı ile; “0: ağrı yok ve 10: dayanılmaz ağrı” olacak şekilde hasta kendi ağrı seviyesini değerlendirir. Hasta skala üzerinde belirlediği ağrı şiddetini işaretler (151).

Şekil 2: Vizuel Analog Skala



3.3 SABAH TUTUKLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda hastaların sabah tutukluğunun varlığı ve süresi ilk değerlendirme formunda sorgulanmıştır. Sabah tutukluğunun süresi ayrıca 4 ayrı kategoride sınıflanmıştır: <10 dakika, 10-30 dakika, 30-60 dakika ve >60 dakika.

3.4 EGZERSİZ ALIŞKANLIKLARI DEĞERLENDİRME

Egzersiz alışkanlıkları “ne sıklıkta egzersiz yapıyorsunuz” sorusu ile sorulmuştur. Hastalara bu soruya cevap olarak a. Yapmıyorum, b. Haftada bir gün yapıyorum, c. Haftada 2-3 gün yapıyorum ve d. Her gün düzenli yapıyorum şeklinde 4 seçenek sunulmuştur.

3.5 UYKU DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği kullanılmıştır (EK 2). Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmış olup iç tutarlılık katsayısı 0.80 olarak bildirilmiştir (192). Ölçek toplam 24 sorudan oluşmaktadır. 19 soru kişinin kendisi, 5 soru yatak arkadaşı ya da ev arkadaşı tarafından cevaplanmaktadır. Değerlendirmeye alınan sorular kişinin kendi cevapladığı 19 sorudur. Bu 19 soru öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu olmak üzere 7 alt başlığı değerlendirilmektedir. Ölçekteki her bir madde 0 (hiç sıkıntı olmaması) -3 (ciddi sıkıntı) puan arasında bir değer almaktadır. Yedi alt başlığa ilişkin puanların toplamı ise toplam PUKİ puanını vermektedir. Her bir alt boyutun puanı 0 ile 3 arasında değişmektedir. Toplam PUKİ puanı ise 0-21 arasında değişmektedir. Toplam puanı 5 ve altında olanların uyku kalitesi “iyi” olarak değerlendirilir (193).

Ölçeğe göre öznel uyku kalitesi, hastanın kendi uyku kalitesinin nasıl olduğunu değerlendirdiği kısımdır. Çok iyi, oldukça iyi, oldukça kötü, çok kötü şeklinde değerlendirilebilir (63).

Uyku latansı, hastanın yatağa geçtikten sonra, uyku fazının başlangıcına kadar geçen süredir. Hastaya yattıktan ne kadar süre sonra uykuya daldığı sorulur (63).

Uyku süresi, son bir ay içerisinde ortalama uyku saatidir. Yatakta geçirilen süreden farklı olabilir (63).

Alışılmış uyku etkinliği, uyku süresinin, yatakta geçirilen toplam süreye oranı şeklinde hesaplanan veridir. Uykuya dalmaya kadar geçen süre ile ters orantılıdır (63).

Uyku bozukluğu alt başlığında değerlendirmeye alınan parametreler; gece uyku bölünmesi, tuvalete kalkma, nefes almada zorluk hissi, aşırı üşüme ya da sııcaklama, kötü rüya görme, gece ağrısı, öksürük, horlamadır. Bu şikayetlerin son bir ay içerisinde yaşanma sıklığına göre; hiç (0), en fazla 1 kez (1), 1- 2 kez (2), 3 kez ve daha fazla (3) olarak değerlendirilir

Son bir ay içerisinde reçeteli ya da reçetesiz uyku ilacı kullanımı; hiç (0), haftada 1 den az (1), haftada 1-2 kez (2), haftada 3 ten fazla kez (3) olarak değerlendirilir (194).

Gündüz işlev bozukluğu; son bir ay içerisinde araba sürme, yemek yeme, sosyal aktivitelerde bulunma sırasında uyanık kalmada güçlük yaşanıp yaşanmadığı sorgulanır. Hiç (0), haftada 1 den az (1), haftada 1-2 kez (2), haftada 3 ten fazla kez (3) olarak değerlendirilir. Yaşanılan uyanık kalmada güçlüğü günlük işleri yapmada istek kaybına neden olup olmadığı sorgulanır. Hiç problem oluşturmadi (0), çok az problem oluşturdı (1), bir dereceye kadar problem oluşturdı (2), ciddi problem oluşturdı (3) şeklinde değerlendirmeye alınır (194)

Değerlendirilen bu yedi bileşenin puanlarının toplamı toplam PUKİ puanını verir. Toplam puanı 5 ve altında olanların uyku kalitesi “iyi” olarak değerlendirilir (193).

3.6 YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda hastaların yaşam kalitesini ölçmek için SF-36 ölçeği kullanılmıştır (EK 3). Ölçek toplamda 36 sorudan oluşmaktadır. Sekiz farklı alt skala içermektedir. Bu skalalar: fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel rol kısıtlanması (4 madde), emosyonel rol kısıtlanması (3 madde), mental sağlık (5 madde), canlılık (4 madde), vücut ağrısı (2 madde) ve genel sağlıktır (5 madde). Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik çalışması Koçyiğit ve ark. Tarafından yapılmıştır (195). Bu ölçeğin Türk toplumu için norm puanları Demiral ve ark. tarafından hesaplanmıştır (196).

3.7 FONKSİYONEL KAPASİTE DEĞERLENDİRMESİ

Çalışmamızda hastaların genel sağlık değerlendirmesi için Sağlık Değerlendirme Anketi kullanıldı (EK-5). Türkçe geçerliği Küçükdeveci ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (197). Değerlendirme kategorileri; giyinme, oturup kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük yaşam aktivitelerinden oluşmaktadır. Skorlaması; Hiç güçlük çekmeden: 0 Biraz güçlük: 1 Çok güçlük: 2 Hiç yapamama: 3 olarak verilen cevaplara göre belirlenir. Yüksek skor düşük fonksiyonelliğe işaret etmektedir. Toplam puan, her bir kategori için 8 puandan türetilen ortalama puandır (197).

3.8 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verilerimiz SPSS 24.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, minimum-maximum değerler ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler bağımsız gruplarda t testi ile normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenler ise Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren bağımlı değişkenler bağımlı gruplarda t testi ile normal dağılım göstermeyen bağımsız değişkenler ise wilcoxon testi ile analiz edildi. Sayısal ve normal dağılım gösteren verilerin korelasyon analizinde

pearson testi, kategorik veya normal dağılım göstermeyen verilerin korelasyon analizinde ise spearman testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



IV. BULGULAR

Çalışmamıza ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre romatoid artrit tanısı alan toplam 40 hasta aldık. Bu hastaları polikliniğimize başvuran hastalardan, internet aracılığıyla ulaşılan randomizasyon şeması kullanılarak egzersiz grubunda 20, kontrol grubunda 20 hasta olmak üzere 2 grup oluşturmak üzere ayırdık. Hastaların tümüne her gün kullanacakları adımsayar verildi. 8 hafta boyunca her gün attıkları adımları kaydetmeleri istendi. 8 hafta boyunca, haftada en az 3 gün egzersiz yapmaları istenen hastalar, 8 haftanın sonunda kontrole çağırılarak günlük adım sayılarını not ettikleri günlükler ile birlikte hastalar değerlendirildi. Çalışmamız egzersiz grubunda 20, kontrol grubunda 20 hasta olmak üzere toplamda 40 hasta ile tamamlandı.

Çalışmamıza aldığımız hastaların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; gruplar arasında yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim, medeni durum, sigara kullanımı gibi özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4,5). Kontrol grubunda geliri gideriyle aynı olan hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü ($p:0,047$).

Tablo 4: Grupların Sosyodemografik Özellikleri: Yaş, Boy, Kilo, VKİ

ÖZELLİKLER		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
YAŞ	ortalama±ss	55,75±9,65	55,55±11,58254	55,65±10,57	0,953
	min-max	40-73	34-71	34-73	
BOY (metre)	ortalama±ss	163,95±8,00	164,80±10,01	164,87±9,05	0,769
	min-max	150-177	150-180	150-180	
KİLO (kg)	ortalama±ss	73,35±11,27	71,50±8,87	72,42±10,07	0,568
	min-max	52-96	60-92	52-96	
VKİ (kg/m ²)	ortalama±ss	27,44±5,12	26,35±2,71	26,89±3,91	0,408
	min-max	21,6-40,4	22,1-32,4	21,6-40,4	

Tablo 5: Grupların Sosyodemografik Özellikleri: Cinsiyet, Medeni Durum, Menopoz Durumu, Eğitim Durumu, Sigara Kullanımı, Mesleki Durum, Ekonomik durum

ÖZELLİKLER		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
CİNSİYET	ERKEK	6(%30)	6(%30)	12(%30)	1,00
	KADIN	14(%70)	14(%70)	28(%70)	
MEDENİ DURUM	EVLİ	17(%85)	13(%65)	30(%75)	0,282
	BEKAR	0 (%0)	1(%5)	1(%2,5)	
	DUL	3 (%15)	6 (%30)	9(%22,5)	
	PREMENOPÖZ	2(%14,29)	1(%7,1)	3(%10,7)	

MENOPOZ DURUMU	PERİMENOPÖZ	5 (%35,71)	3(%21,5)	8(%28,6)	0,714
	POSTMENOPÖZ	7 (%50)	10(%71,4)	17(%60,7)	
EĞİTİM DURUMU	OKUMA YAZMA BİLMEYEN/İLKÖĞRETİM	14(%70)	11(%55)	25(%62,5)	0,510
	LİSE	6(%30)	9(%45)	15(%37,5)	
	ÜNİVERSİTE VE ÜSTÜ	0(%0)	0(%0)	0(%0)	
SİGARA KULLANIMI	KULLANIYOR	3(%15)	2(%10)	5(%12,5)	0,792
	BIRAKMIŞ	9(%45)	11(%55)	20(%50)	
	HİÇ KULLANMAMIŞ	8(%47,7)	7(%35)	15(%37,5)	
MESLEK	EV HANIMI	12(%40)	10(%50)	22(%55)	0,553
	İŞÇİ	2(%10)	2(%10)	4(%10)	
	MEMUR	1(%5)	4(%20)	5(%12,5)	
	EMEKLİ	5(%25)	4(%20)	9(%22,5)	
EKONOMİK DURUM	GELİRİ GİDERİNDEN AZ	10(%50)	4(%20)	14(%35)	0,047
	GELİRİ GİDERİYLE AYNI	10(%50)	16(%80)	26(%65)	

Hastaların şikâyetlerinin ilk başladığı zaman ve tanı alma süreleri ile ilgili değerlendirmede; egzersiz grubundaki hastaların %50'sinin ve kontrol grubundaki hastaların %65'inin ilk şikâyetlerinin başlamasının üzerinden 5 yıldan uzun süre geçtiği görüldü. İki hasta grubunun toplamının %57,5'inin şikâyetlerinin ilk başladığı zaman da yine 5 seneden daha uzun süre önce tespit edildi. Hastaların tanı alma süreleri değerlendirildiğinde; egzersiz grubundaki hastaların %40'ının 6-12 ay içinde; %35'inin 1-3 yıl içerisinde tanı aldığı, kontrol grubundaki hastaların %25'inin 6-12 ay, %45'inin 1-3 yıl içerisinde tanı aldıkları görüldü. İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında bu veri dağılımları açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta Gruplarında İlk Şikâyetlerin Başlama Süresi ve Tanı Konulma Süresi

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
İLK ŞİKAYETLERİN BAŞLAMA SÜRESİ	0-12 AY	0(%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,582
	1-3 YIL	2 (%10)	2 (%10)	10 (%10)	
	3-5 YIL	8 (%40)	5 (%25)	12 (%32,5)	
	5 YILDAN FAZLA	10 (%50)	13 (%65)	63 (%57,5)	
TANI ALMA SÜRESİ	0-6 AY	0 (%0)	0 (%0)	0	0,590
	6-12 AY	8 (%40)	5 (%25)	13(%32,5)	
	1-3 YIL	7 (%35)	11 (%55)	18 (%45)	
	3-5 YIL	2 (%10)	1 (%5)	3 (% 7,5)	
	5 YILDAN FAZLA	3 (%15)	3 (%15)	6 (%15)	

Hastalara romatoid artrit'in kas iskelet sistemi tutulumuyla ilgili bazı sorular soruldu. Hastalıkla ilişkili sorulan bu sorulara ilişkin verilere bakıldığında hastalık başlangıcında sabah tutukluğu, eklem ağrısı ve eklem şişliği şikâyetlerinin birlikte olduğu görüldü. Egzersiz grubundaki hastaların %60'ında, kontrol grubundaki hastaların %70'inde hastalık başlangıcında bu üç şikâyetin birlikte bulunduğu saptandı.

Hastaların eklem ağrısı varlığı sorgulandığında, egzersiz grubundaki hastaların %95'i, kontrol grubundaki hastaların %95'inde hala eklem ağrısı olduğu görüldü. Egzersiz grubundaki hastaların %55'inde, kontrol grubundaki hastaların %45'inde 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu mevcuttu.

Gece uykudan uyandıran ağrı, egzersiz grubunun %55'inde, kontrol grubunun %60'ında saptandı. Hastalığa ilişkin bu verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Eklem şişliği egzersiz grubu hastaların %75'inde, kontrol grubu hastaların %35'inde halen mevcut idi.

Tablo 7: Hasta Gruplarında Hastalık İlişkili Veriler

		Egzersiz Grubu (N=20)	Kontrol Grubu (N=20)	Toplam (N=40)	P
İlk Başvuru şikâyeti	Sabah Tutukluğu	2 (%10)	1 (%5)	3(%7,5)	1
	Eklem ağrısı	2 (%10)	1(%5)	3(%7,5)	
	Eklem şişliği	4 (%20)	4 (%20)	8 (%20)	
	Hepsi	12 (%60)	14 (%70)	26 (%65)	
Eklem ağrısı	Halen Mevcut	19 (%95)	19 (%95)	38(%95)	1
	Geçmişte Olmuş	1 (%5)	1 (%5)	2 (%5)	
Sabah Tutukluğu	<10dk	1 (%5)	4 (%20)	5 (%12,5)	0,358
	10-30dk	8 (%40)	7 (%35)	15 (%37,5)	
	30-60dk	6 (%30)	7 (%35)	13 (%32,5)	
	>60dk	5 (%25)	2 (%10)	7 (%17,5)	
Gece uyandıran ağrı	Var	9 (%45)	8 (%40)	17 (%42,5)	0,749
	Yok	11 (%55)	12 (%60)	23 (%57,5)	
Artrit	Halen mevcut	15 (%75)	7 (%35)	22 (%55)	0,011
	Geçmişte olmuş	5 (%25)	13 (%65)	18 (%45)	
Aile öyküsü	var	3 (%15)	7 (%35)	10 (%25)	0,144
	yok	17 (%85)	13 (%65)	30 (%75)	

Çalışmaya alınan hastaların tümü romatoid artrit için ilaç tedavisi almaktaydı. Egzersiz grubundaki hastaların %50'si, kontrol grubunun %30'u hem sentetik hem biyolojik DMARD almaktaydı. İki grup arasında ilaç tedavisi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Tablo 8: Hasta Gruplarının Aldıkları İlaç Tedavileri

	EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
SENTETİK DMARD	6 (%30)	12 (%60)	18 (%45)	0,160
BİYOLOJİK DMARD	4 (%20)	2 (%10)	6 (%15)	
SENTETİK DMARD+BİYOLOJİK DMARD	10 (%50)	6 (%30)	16 (%40)	

Hastaların ne sıklıkla egzersiz yaptıkları araştırıldı. Buna göre egzersiz grubundaki hastaların %65'i hiç egzersiz yapmadıklarını belirtirken; bu oran kontrol grubunda %35 idi. Haftanın en az 3 günü egzersiz yaptığını belirten hasta egzersiz grubunda yokken, kontrol grubunda %15 oranında belirlendi. Bu veri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 9: Hasta Gruplarının Başlangıçta Egzersiz Yapma Sıklığı

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
EGZERSİZ YAPMA SIKLIĞI	YAPMIYORUM	13 (%65)	7 (%35)	20 (%50)	0,070
	HAFTADA 1-2 GÜN	7 (%35)	10 (%50)	17 (%42,5)	
	HAFTADA 3-5 GÜN	0(%0)	3 (%15)	3 (%7,5)	
	HER GÜN	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

Hastaların her gün attıkları adım sayılarını kaydetmeleri istendi. Sekiz haftanın sonunda Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 5000 adım/gün olan kronik hastalıklarda önerilen adım sayısı baz alınarak yapılan değerlendirmede egzersiz grubundaki hastaların %25'sinin, kontrol grubundaki hastaların ise %5'inin hedeflenen günlük adım sayısına ulaştığı belirlenmiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 10 : Hasta Gruplarının Ortalama Günlük Adım Sayıları

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	P
GÜNLÜK ORTALAMA ADIM SAYISI	<5000 adım/gün	15 (%75)	19 (%95)	0,114
	5000-7500 adım/gün	5 (%25)	1 (%5)	

Tüm hastalarımızın başlangıç SF-36 değerleri ile Türk toplumu ortalama değerlerini karşılaştırdık. Tüm alt grup değerlendirmelerinde hastalarımızın ortalama değerlerinin Türk toplumu ortalama değerlerinden düşük olduğunu gördük (Tablo 11).

Tablo 11: Türk Toplumu Ortalama Değerleriyle Hastalarımızın SF-36 Alt Skorlarının Karşılaştırılması

	Hastalar N=40	Türk Toplumu Ortalama
Fiziksel Fonksiyon	78,62±22,51	86,6±25,2
Fiziksel Rol Güçlüğü	22,50±27,88	89,5±29,6
Ağrı	50,3±13,26	86,1±20,6
Vitalite	52,37±20,29	67,0±13,7
Sosyal Fonksiyon	57,50±13,32	94,8±14,2
Genel Sağlık	42,65±16,23	73,9±17,5
Emosyonel Rol Güçlüğü	67,50±45,30	94,7±20,9
Mental Sağlık	69,52±8,24	73,5±11,6

Hastalarımızın 0. Ve 8. haftalardaki SF-36 sonuçlarını değerlendirdik ve alt gruplarını inceledik.

Fiziksel Fonksiyon: 0 ve 8. haftalarda gruplar arasında yapılan değerlendirmede, 8.hafta skorlarının egzersiz grubunda daha yüksek

bulunmuş olup egzersiz ve kontrol grupları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır. Grup içi değerlendirmelerde ise egzersiz grubunun 8. haftadaki skor ortalamalarının 0. haftadaki ortalamalardan daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise 8.hafta skorlarının 0.haftaya göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Fiziksel Rol Güçlüğü: 0 ve 8. haftalarda gruplar arasında yapılan değerlendirmede egzersiz grubundaki skorların kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Grup içi değerlendirmelerde ise egzersiz grubunda 8. haftadaki skor ortalamasının 0. haftadaki ortalamadan daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise 8.hafta skorlarının 0.haftaya göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Ağrı: 0. Haftada yapılan gruplar arası değerlendirmede kontrol grubunda skorların daha yüksek olduğu saptanırken, 8. haftada gruplar arası yapılan değerlendirmede egzersiz grubundaki skorların kontrol grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Bu fark 0 ve 8. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grup içi yapılan değerlendirmelerde ise hem egzersiz hem kontrol grubunda 8.hafta skorları 0.hafta skorlarına göre daha yüksek bulundu. Egzersiz grubunda bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) iken kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Vitalite: 0 ve 8. haftalarda gruplar arası yapılan değerlendirmede egzersiz grubundaki skorların kontrol grubu skorlarından daha yüksek olduğu görüldü. Bu farkın 0 ve 8. haftalardaki değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Grup içi yapılan değerlendirmelerde her iki grupta da 8. haftadaki skor ortalamalarının 0. haftadaki ortalamalardan daha yüksek olduğu saptandı. Bu farkın kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülürken, egzersiz grubunda anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

Sosyal Fonksiyon: 0. haftada gruplar arası yapılan değerlendirmede kontrol grubundaki skorlar daha yüksek saptanırken, 8.haftaya gelindiğinde bu skorların egzersiz grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Grup içi yapılan değerlendirmelerde

egzersiz grubunda 8. haftadaki skor ortalamalarının 0. haftadaki ortalamalardan daha yüksek olduğu görüldü. Bu fark egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise grup içi değerlendirilmede 8.hafta skorları 0. Hafta skorlarına göre daha düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Genel Sağlık: 0. haftada gruplar arası yapılan değerlendirmede kontrol grubundaki skorlar daha yüksek saptanırken, 8.haftaya gelindiğinde bu skorların egzersiz grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Grup içi yapılan değerlendirmelerde egzersiz grubunda 8. haftadaki skor ortalamalarının 0. haftadaki ortalamalardan daha yüksek olduğu görüldü. Bu fark egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise grup içi değerlendirilmede 8. hafta skorları 0. hafta skorlarına göre daha düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Emosyonel Rol Güçlüğü: 0 ve 8. haftalarda gruplar arası yapılan değerlendirilmede kontrol grubundaki skorların egzersiz grubundan daha yüksek olduğu görüldü. Bu farkın 0 ve 8. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Grup içi yapılan değerlendirmelerde ise her iki grupta da 8. haftadaki skor ortalamalarının 0. haftadaki ortalamalardan daha yüksek olduğu görüldü. Bu farkın her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı.

Mental Sağlık: 0. haftada gruplar arası yapılan değerlendirilmede kontrol grubundaki skorlar daha yüksek saptanırken, 8.haftaya gelindiğinde bu skorların egzersiz grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Grup içi yapılan değerlendirmelerde egzersiz grubunda 8. haftadaki skor ortalamalarının 0. haftadaki ortalamalardan daha yüksek olduğu görüldü. Bu fark egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise grup içi değerlendirilmede 8. hafta skorları 0. hafta skorlarına göre daha düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12: Hasta Gruplarında 0. ve 8. Hafta SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği Skorlarının Karşılaştırılması

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
Fiziksel Fonksiyon	Başlangıç	73,50±23,95	78,75±21,08	76,12±22,51	0,591
	8. Hafta	80,00±15,38	69,5±34,2	74,75±24,79	0,544
P*		0,016	0,019	0,355	
Fiziksel Rol Güçlüğü	Başlangıç	17,50±24,46	27,50±31,30	22,50±27,88	0,302
	8. Hafta	67,5±164,05	21,25±35,61	44,37±99,83	0,201
P*		0,016	0,359	0,133	
Ağrı	Başlangıç	46,20±14,51	54,40±12,01	50,30±13,26	0,058
	8. Hafta	55,10±12,84	54,95±13,86	55,02±13,35	0,978
P*		0,003	0,443	0,080	
Vitalite	Başlangıç	54,50±9,71	50,25±30,88	52,37±20,29	0,891
	8. Hafta	58,75±7,92	56,75±11,27	57,75±9,59	0,528
P*		0,019	0,748	0,009	
Sosyal Fonksiyon	Başlangıç	55,00±15,38	60,00±13,81	57,50±14,59	0,294
	8. Hafta	60,62±13,61	58,75±11,54	59,68±12,57	0,640
P*		0,021	0,414	0,057	
Genel Sağlık	Başlangıç	42,35±18,06	42,95±14,41	42,65±16,23	0,838
	8. Hafta	47,95±15,38	41,70±11,76	44,82±13,57	0,165
P*		0,023	0,473	0,419	
Emosyonel Rol Güçlüğü	Başlangıç	65,00±47,48	70,00±43,12	67,50±45,30	0,211
	12. Hafta	68,33±49,41	70,01±47,01	69,17±48,21	0,387
P*		0,157	0,679	0,121	
Mental Sağlık	Başlangıç	69,00±9,95	70,4±6,54	69,70±8,24	0,901
	12. Hafta	73,80±5,57	69,60±6,54	71,70±6,05	0,037
P*		0,008	0,596	0,236	

P: Gruplar arası p değeri P*: Grup içi p değeri

Hastalara 0 ve 8. Haftalarda uygulanan sağlık değerlendirme anketi sonuçlarına göre iki grupta da çalışma sonunda anket skorlarında düşme saptanmış olup bu skorlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gruplar

arası değerlendirmede ise hem 0 hem 8. Hafta skorları egzersiz grubunda daha düşük saptanmış olup anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır.

Tablo 13: Hastaların 0 ve 8. Haftalardaki Sağlık Değerlendirme Anketi Skorlarının Karşılaştırılması

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ	0.HAFTA	0,25±0,29	0,25±0,35	0,25±0,34	0,942
	8.HAFTA	0,24±0,32	0,25±0,31	0,24±0,31	0,249
P*		0,152	0,429	0,189	

P: Gruplar arası p değeri P*: Grup içi p değeri

Çalışmamızda hastaların 0. ve 8.haftalardaki uyku kalitesi ve uyku sorunlarını değerlendirmek amacıyla Pittsburgh uyku kalite indeks değerlendirmelerini yaptık.

Öznel Uyku Kalitesi: Çalışmamızdaki hastaların 0. ve 8. Haftalardaki gruplar arası değerlendirmesinde egzersiz grubu skorlarının daha yüksek olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup içi değerlendirmelerde ise hem egzersiz grubunda hem de kontrol grubunda 8. Haftadaki skorların 0. Hafta skorlarına göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu fark egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.05$), kontrol grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 14: Hastaların 0 ve 8. Haftalardaki Öznel Uyku Kalitesi Skorlarının Değerlendirilmesi

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
Öznel uyku kalitesi	Başlangıç	1,55±0,51	1,35±0,67	1,45±0,59	0,061
	8. Hafta	1,30±0,47	1,25±0,78	1,27±0,64	0,960
P*		0,021	0,494	0,356	

Uyku Latansı: Çalışmamızdaki hastaların 0. Ve 8. haftalardaki gruplar arası değerlendirmesinde 0. Hafta skorlarının egzersiz grubunda daha yüksek saptanırken, 8. Hafta skorlarının kontrol grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu değerlerin ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grup içi değerlendirmelerde egzersiz grubunun skorlarının 8. haftada, 0. Haftaya göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Grup içi değerlendirmelerde kontrol grubunun skorlarının 8. haftada, 0. Haftaya göre daha düşük olduğu saptanmış olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Toplam hasta grubunda 8. Hafta uyku latansı skoru, 0. Hafta skoruna göre düşük saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Tablo 15: Hastaların 0 ve 8. Haftalardaki Uyku Latansı Skorlarının Değerlendirilmesi

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
Uyku latansı	Başlangıç	2,20±0,61	2,15±0,67	2,17±0,63	0,850
	8. Hafta	1,40±0,75	2,00±0,79	1,70±0,82	0,080
P*		0,016	0,083	0,019	

Uyku Süresi: Çalışmamızdaki hastaların 0. ve 8. haftalardaki gruplar arası değerlendirmesinde egzersiz grubu skorlarının kontrol grubu skorlarına göre daha düşük olduğu görülmüştür. 0. Haftadaki gruplar arası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. 8. haftadaki bu değerlendirme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Grup içi değerlendirmelerde hem egzersiz hem de kontrol grubu skorlarında 8. Hafta skorlarının 0. Hafta skorlarına göre daha düşük bulunmuştur. Bu farklar egzersiz grubu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı saptanırken, egzersiz grubu hastalarında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Toplam hasta grubunda uyku süresi skoru, 8. Haftada 0. Haftaya göre düşük saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 16: Hastaların 0 ve 8. Haftalardaki Uyku Süresi Skorlarının Değerlendirilmesi

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
Uyku süresi	Başlangıç	0,55±0,60	0,60±0,75	0,57±0,67	0,690
	8. Hafta	0,35±0,48	0,55±0,60	0,45±0,55	0,004
P*		0,003	0,330	0,023	

Alışılmış Uyku Etkinliği: Çalışmamızdaki hastaların 0.haftadaki gruplar arası değerlendirmesinde kontrol grubu skorlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 8. Haftadaki gruplar arası değerlendirmede ise egzersiz grubundaki hastaların skorunun daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu farkların ikisi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grup içi değerlendirmede ise egzersiz grubunda 8.haftadaki skorların 0. Haftaya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grup içi değerlendirmede kontrol grubunda 8.haftadaki skorların 0. Haftaya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p<0.05$).

Tablo 17: Hastaların 0 ve 8. Haftalardaki Alışılmış Uyku Etkinliği Skorlarının Değerlendirilmesi

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
Alışılmış uyku etkinliği	Başlangıç	84,95±89,32	85,54±9,77	85,25±8,24	0,791
	8. Hafta	89,32±6,86	87,83±6,69	88,57±6,73	0,428
P*		0,019	0,123	0,090	

Uyku Bozukluğu: Gruplar arası değerlendirmede 0. haftada egzersiz grubunun skorları daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Gruplar arası değerlendirmede 8. haftada kontrol grubunun skorları egzersiz grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grup içi değerlendirmede egzersiz grubunun uyku bozukluğu skorunun 8. haftada 0. haftaya göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$). Grup içi

değerlendirmede kontrol grubunun uyku bozukluğu skorunun 8. haftada 0. haftaya göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Toplam hasta grubunda uyku bozukluğu skoru 8. Hafta değeri, 0. Hafta değerine göre düşük saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 18: Hastaların 0 ve 8. Haftalardaki Uyku Bozukluğu Skorlarının Değerlendirilmesi

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
Uyku bozukluğu	Başlangıç	1,50±0,60	1,40±0,50	1,45±0,55	0,294
	8. Hafta	1,10±0,30	1,25±0,44	1,17±0,38	0,213
P*		0,021	0,083	0,040	

Uyku İlacı Kullanımı: Çalışmamıza alınan hastaların hiçbiri uyku ilacı kullanmamıştır. Hastalar çalışmaya alınırken uyku ilacı kullanmama kriterine göre seçilmiştir.

Tablo 19: Hastaların 0 ve 8. Haftalardaki Uyku İlacı Kullanımı Değerlendirilmesi

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
Uyku ilacı kullanımı	Başlangıç	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	-
	8. Hafta	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	-
P*		-	-	-	

Gündüz İşlev Bozukluğu: Gruplar arası değerlendirmede 0. haftada egzersiz grubunun skorlarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 8. Haftadaki değerlendirmede ise kontrol grubunun skorlarının egzersiz grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grup içi değerlendirmede hem egzersiz grubunda hem de kontrol grubunda 0. hafta skorlarının 8. hafta skorlarına göre

daha yüksek olduğu saptanmıştır. Egzersiz grubunda 0. Ve 8. Haftalardaki bu fark daha fazladır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 20: Hastaların 0 ve 8. Haftalardaki Gündüz İşlev Bozukluğu Skorlarının Değerlendirilmesi

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
Gündüz işlev bozukluğu	Başlangıç	1,85±0,67	1,50±0,97	1,42±0,93	0,203
	8. Hafta	1,25±0,63	1,45±0,94	1,15±0,80	0,387
P*		0,157	0,577	0,403	

Toplam Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Skoru: Gruplar arası değerlendirmede 0. Haftada egzersiz grubu skorları kontrol grubu skorlarına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gruplar arası değerlendirmede 8. Haftada kontrol grubu skorları egzersiz grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Grup içi değerlendirmede her iki grupta da 8. Hafta skorları 0. Haftaya göre daha düşük saptanmıştır. Bu fark egzersiz grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$), kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 21: Hastaların 0 ve 8. Haftalardaki Toplam Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Skorlarının Değerlendirilmesi

		EGZERSİZ GRUBU N=20	KONTROL GRUBU N=20	TOPLAM N=40	P
Toplam PUKİ skoru	Başlangıç	8,65±2,21	7,10±3,66	7,65±3,04	0,587
	8. Hafta	5,40±6,16	6,50±4,75	5,95±5,45	0,133
P*		0,008	0,078	0,022	

V. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada, ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre romatoid artrit tanısı alan hastalarda 8 hafta boyunca, haftada en az 3 gün olmak üzere uygulanan aerobik, eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizlerinden oluşan ev egzersiz programının uyku kalitesi üzerine etkisini araştırdık.

Çalışmamızda hastaların başlangıçta %70'inde kötü uyku kalitesi (PUKİ>5) olduğunu saptadık. Hastalarımızın SF-36 yaşam kalitesi skorlarının Türk toplumunun ortalama değerlerine göre daha kötü olduğunu saptadık. (Tablo 11).

Sekiz hafta süreyle uygulanan aerobik, eklem hareket açıklığı, dirençli egzersizlerinden oluşan ev egzersiz programının; uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumlu etkileri olduğunu gösterdik.

Genel popülasyondaki uykusuzluğun yaşam kalitesini, psikolojik ve sosyal refahı, mesleki ve eğitim performansını kötü yönde etkilediği gösterilmiştir. Uyku bozuklukları morbidite, mortalite ve sağlık hizmeti kullanımında artışa neden olmaktadır (10).

Uyku bozuklukları ve kötü uyku kalitesi, pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi romatoid artrit hastalarında da yaygın şikayetlerdir. Uyku bozuklukları RA'lı hastaların %50-70'ini etkileyen önemli bir sorun olarak tanımlanmıştır (198). Romatoid artrit hastalığı aktivitesinin, birçok nörobiyolojik faktörü etkileyen sitokinlerin salınmasına neden olarak uyku bozukluklarında önemli faktör olabileceği varsayılmaktadır (199). Uyku ritminin ve uyanıklığın düzenlenmesinde proinflamatuvar sitokinler olan interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interferon γ (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü α (TNF- α) etkin rol alır. Bağışıklık sistemi ve nöroendokrin sistemlerin uyum içinde çalışması uykuyu düzenler. Hastalık ne kadar aktifse, hastaların ağrı nedeniyle artan uyku sorunlarını o kadar yaşadıkları bildirilmiştir (199). Dolayısıyla romatoid artritte uyku, ağrıdan etkilenebilir; ağrı ve yorgunluğun artmasına neden olabilir. Uyku

kalitesi depresyon ve inflamasyon şiddeti ile de ilişkilidir. Tüm bu nedenlerden dolayı uyku kalitesinin değerlendirilmesi, RA'lı hastalarda tedavinin düzenlenmesinde önemlidir (62).

Uyku kalitesini ve uyku bozukluklarını değerlendirmek için birçok ölçek kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar; Epworth Uykululuk Ölçeği, Uykunun Fonksiyonel Sonuçları Ölçeği, Uykusuzluk Şiddet İndeksi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksidir (200).

Romatoid artritli hastalarda uyku bozukluklarını inceleyen bir çalışmada, 38 RA'lı hasta Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ile değerlendirilmiştir. Hastaların % 61'inin (PUKİ> 5) kötü uyku kalitesine sahip oldukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada uyku bozuklukları, hastalığa bağlı fiziksel yorgunluk sonucu azalmış gündüz aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada romatoloji servisinde yatan RA'lı hastaların değerlendirilmiş olmasının da, hastaların gündüz aktivite miktarını düşüren bir faktör olabileceği belirtilmiştir (201).

Romatoid artritli hastalarda uyku kalitesini değerlendiren başka bir çalışmada 55 RA'lı hastanın Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve hastalık aktivite skorları değerlendirilmiştir. Global PUKİ skorlarıyla DAS 28 skorları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu da hastalık aktivitesi ile uyku kalitesi arasında belirgin bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Çalışmada uyku kalitesini etkileyebilecek hastalık aktivitesi dışındaki diğer değişkenlerin etkileri değerlendirilmemiştir (202).

Uyku kalitesini ve ilgili değişkenleri değerlendirmeyi amaçlayan bir diğer çalışmada RA teşhisi konmuş 94 hasta ve 52 sağlıklı kişi karşılaştırılmış; sağlıklı kontrol grubuna kıyasla öznel uyku kalitesi, uyku latansı, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları ve toplam PUKİ puanı RA'lı hastalarda daha yüksek bildirilmiştir. Çalışmada hem hasta hem kontrol grubunda uyku kalitesinde özellikle artan yaşla belirgin azalma tespit edilmiştir (203). Bu çalışmada yaş, hastalık aktivitesi, ağrı, yorgunluk, fonksiyonel bozukluk, yaşam kalitesi, menopoz, sabah tutukluğu süresi, ESR ve CRP düzeyleri ile uyku bozuklukları arasındaki ilişki de vurgulanmıştır (203). Bir başka çalışmada romatoid artritli hastalarda uyku kalitesinin sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olduğu

sonucuna varmışlardır. Ayrıca uyku kalitesinin hastalık aktivitesinden önemli ölçüde etkilendiği belirtilmiştir. Ağrı yoğunluğu fazla olan deneklerde uyku kalitesi daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yazarlara göre RA'lı hasta grubunda uyku kalitesindeki düşüş yaşla birlikte artış göstermiştir (200).

Yaşlılarda iyilik halinin en önemli belirleyicilerinden biri uyku kalitesidir (204). Romatoid artritli yaşlı hastalar daha düşük uyku kalitesine sahiptir (205). Nedeni bilinmemekle birlikte uyku süresi ve uyku kalitesi yaşla birlikte azalma eğilimindedir (206). Yaşlı popülasyonda sık görülen uyku bozuklukları yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir (207). Romatoid artritli 65 yaşın üzeri 99 hasta ve 65 yaş altında 83 hastadan oluşan bir çalışmada katılımcıların % 77,7'sinin kötü uyku kalitesine sahip olduğu ve ortalama PUKİ puanı 7 olarak bulunmuştur (206). Ayrıca 65 yaş üstü katılımcıların PUKİ skorunun, 65 yaşın altındaki katılımcılara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (206).

Biz çalışmamızda uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla Pittsburgh Uyku Kalite İndeksini kullandık. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksine göre hastalarımızın %70'inde kötü uyku kalitesi ($PUKİ > 5$) saptadık. Egzersiz grubu hastalarının % 80'i kötü uyku kalitesine sahipken, kontrol grubu hastalarının % 60'ı kötü uyku kalitesine sahipti.

Tüm bu çalışmalarda RA'lı hastalarda uyku bozukluklarıyla hastalık aktivite düzeyleri, yaş ve azalmış gündüz aktivitesiyle ilişkili bulunmuş, global PUKİ skorları bu bağlamda yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları da düşünüldüğünde uyku kalitesi ile hastalık aktivitesi arasında bağlantı olacağı düşünülebilir.

Uyku kalitesindeki bozulmalar yaşam kalitesini de etkileyebilir. Romatoid artritli hastalarda uyku bozuklukları ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan birinde 350 RA'lı hastanın 60 gün boyunca telefon görüşmeleriyle günlük şikayetleri ve uyku kalitesi sorgulanmıştır. Bu çalışmada hastaların yaşam kaliteleri Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği (WHOQOL-BREF) ile; uyku kaliteleri PUKİ ile değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların yaşam kalitelerinin uyku kalitesiyle doğrudan bağlantılı olduğu belirlenmiştir. Özellikle hastalardaki gece uyku

bölünmelerinin yaşam kalitesini etkilediği görülmüştür (208). Başka bir çalışmada RA tanılı 210 hastanın yaşam kalitesi SF-36 formu ile, uyku kaliteleri Epworth Uykululuk Testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada uyku bozukluğunun ağrıyı artırarak yaşam kalitesini bozduğu vurgulanmıştır (209). Bu çalışmalar uyku kalitesinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisine odaklanmış olup; etkili olabilecek diğer pek çok faktör değerlendirilmemiştir.

Biz de çalışmamızda RA'lı hastaların yaşam kalitelerini SF-36 formu ile değerlendirdik. Hastaların fiziksel, mental, sosyal açıdan yaşam kalitelerinin normal popülasyona göre düşük olduğunu saptadık. Uyku kalitesi düşük olan hastalarda yaşam kalitesi skorlarının da daha düşük olduğunu gördük.

Romatoid artritli hastalarda uyku, pek çok faktörle ilişkilidir. Çalışmamızda kadın cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksine sahip hastalar ($VKİ>25$), sosyoekonomik durumu daha düşük olan, düzenli egzersiz yapma alışkanlığı olmayan hastalarda uyku kalitesinin daha düşük olduğunu saptadık. DAS28 skoruna göre daha yüksek hastalık aktivitesine sahip olan katılımcılarda PUKİ skorlarının da daha yüksek olduğunu gördük ($PUKİ>5$). Çalışmamızda RA'lı hastalarda uyku bozukluklarıyla ilişkili faktörleri incelediğimizde; en çok ilişkili faktörlerin hastalık aktivitesi ve gece ağrısı olduğunu gördük. Diğer uyku bozukluğuyla ilişkili bulduğumuz faktörler; yaş, kadın cinsiyet, artrit varlığı ve sabah tutukluğu süresiydi.

Romatoid artritli hastalarda çeşitli uyku sorunları görülebilir. Başlıca görülen uyku sorunları arasında uykuya başlama ve sürdürmede güçlük, uykuya dalamama, geceleri uykularının sürekli bölünmesi, sabah erkenden uyanma, gün boyunca uykulu olma ve uykusuzluğa bağlı olarak yorgunluk gibi durumlardır (210). Bizim çalışmamızda RA tanılı hastalarda saptadığımız en sık görülen uyku sorunları; uykuya dalmada güçlük, gece uyku bölünmeleri idi. Katılımcılarda sık gördüğümüz diğer uyku sorunları; gece ağrısı, gündüz uykululuk hali ve sosyal aktivitelerde uykuya bağlı düşük verimlilikti.

Romatoid artrit tanılı hastalarda uyku bozukluğunda uygulanan tedavileri inceleyen çok az çalışma vardır. Yapılan bu az sayıda çalışmada uyku ilaçları (eszopiklon, zopiklon gibi), kronoterapi, yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme

değişiklikleri, egzersiz, davranış terapileri ve biyolojik tedaviler (anti-TNF ilaçlar) (62, 211). Uyku ilaçlarının sık kullanımı uyku yapısını değiştirebilmekte ve sedasyon, gündüz aşırı uyuşukluk, düşme riskinin artması ve daha yüksek fonksiyonel bağımlılık gibi çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir (62). Biz çalışmamızda, uyku ilacı kullanmayan hastaları çalışmaya dahil ederek sedatif etkisi olan ilaçların oluşturabileceği etki ve yan etkilere hastaları uzak tutmayı ve çalışma sonuçlarına etkisini önlemeyi amaçladık.

İlaç dışı tedavi yöntemlerinden olan psikolojik müdahalelerin (örn. Bilişsel davranışçı terapi) uyku bozukluğu olan hastalar için etkili bir alternatif olduğu ve hiçbir yan etkisi olmaksızın daha uzun süreli bir etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir (62). Bununla birlikte, psikolojik müdahaleler tecrübeli klinisyenler gerektirir. Bu nedenle uygulanması pahalı ve zaman alıcı olabilir. Ayrıca psikolojik müdahaleler ümit verici olsa da, esas olarak zihinsel sağlığı etkiler (62).

Romatoid artritte uyku bozukluklarına yönelik uygulanan tedavi yöntemlerinden biri de egzersizdir. Hareketsiz yaşam tarzı artmış inflamasyon ile bağlantılıdır. Aslında hareketsiz yaşam tarzı, RA'da artmış hastalık aktivitesinin hem bir sonucunun hem de bir nedeninin göstergesidir. Bu hareketsiz yaşam tarzı eğilimine katkıda bulunmuş olabilecek ek bir faktör, doktorlar tarafından önerilen aşırı fiziksel aktivitenin hem eklem inflamasyonu hem de ağrıyı şiddetlendirebileceği ve RA'lı hastalarda eklem hasarını hızlandırabileceği endişeleri nedeniyle egzersiz kısıtlanmasından kaynaklanmaktadır (212). Ancak mevcut kanıtlar egzersizin hastalık aktivitesi veya eklem hasarı üzerinde zararlı bir etkisi olmadığını ve RA'da kas gücünü iyileştirdiğini göstermektedir. (213). Buna göre hastalığın erken döneminde fiziksel olarak aktif olan hastalarda, yaşam kalitesinin daha iyi olabileceği söylenebilir. Romatoid artritli hastalarda egzersizin, yaşam kalitesi üzerine etkisi ile ilgili yapılan bir meta analiz aerobik egzersizlerin yaşam kalitesinde belirgin düzelme sağladığı belirtilmiştir (174). Başka bir çalışmada aerobik egzersiz programı uygulanan RA'lı hastalarda ağrıda azalma, fonksiyonellikte artmaya bağlı yaşam kalitesi skorlarında iyileşme saptanmıştır. Ancak her iki

çalışmada da yaşam kalitesindeki artış, hastalığın erken dönemlerindeki RA hastaları için tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda, 8 haftalık egzersiz programı sonunda, egzersiz grubundaki hastaların yaşam kalitesinde düzelme saptadık. Bu süre içinde egzersiz grubundaki hastalarda SF-36 yaşam kalitesi ölçeğine göre fiziksel fonksiyonların ve mental sağlığın iyileştiği, gece ağrı şikayetinin azaldığını tespit ettik.

Kesitsel çalışmalar, RA'lı hastalarda fiziksel hareketsizliğin, depresyon ve ağrı kontrol edilse bile uyku bozukluğu görülme olasılığını artırdığını göstermiştir. Ayrıca, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak, maksimal aerobik kapasitenin uyku sorunu olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (62).

Romatoid artritli hastalarda uzun süreli düzenli egzersizin artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerine faydalı olduğu bilinse de, RA popülasyonlarında aerobik egzersiz müdahaleleri hakkında çalışmalar azdır (62). Randomize kontrollü bir çalışmada hastalık aktivitesi kontrollü olan RA tanılı hastalarda 6 haftalık aerobik egzersizin güvenli olduğu ve yaşam kalitesini, işlevselliği ve ağrı düzeylerini iyileştirdiği gösterilmiştir; ancak DAS28 değerini iyileştirmediği tespit edilmiştir. Bu çalışma, egzersiz programı hastalığın ne kadar erken dönemlerinde başlatılırsa, yaşam kalitesi ve işlevsellik açısından elde edilen sonuçların o kadar iyi olduğunu belirtmektedir (62). Bir başka çalışmada ise kombine aerobik ve dirençli egzersiz eğitim programının 6 ay boyunca uygulandığı romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesini iyileştirdiği, daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri ve daha düşük sistemik inflamasyon seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalık aktivitesini iyileştirmenin yanı sıra egzersiz, radyografik eklem hasarında da ilerleme tespit edilmemiştir (167).

Dirençli egzersizlerin RA'lı hastalarda, RA kaşeksisini ve osteoporozu hafiflettiği bilinmektedir. Sistematik bir incelemede RA'lı hastalarda ev egzersizi olarak düzenlenen dirençli egzersiz programının fonksiyonel kapasite, hassas ve şiş eklem sayısında düzelme açısından hafif fakat anlamlı

bir iyileşme sağlayabileceğini göstermiştir. Ancak aynı çalışmada dirençli egzersizlerin DAS28 ve yapısal hasar üzerinde etkisi olmamıştır (10). Bu çalışmanın 12 haftalık bir süreyi kapsamaması radyografik değişim olmamasının bir gerekçesi olarak görülebilir.

Tüm RA'lı hastalar dengeli aerobik egzersizden fayda görür (206). Mevcut veriler RA'lı hastalarda orta ve yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite uygulamasının (hem aerobik hem de direnç egzersizleri 30-60 dakika boyunca haftada 2-3 kez) faydalarının şunları içerdiğini göstermektedir: Yaşam kalitesi ve işlevsellikte artış, azalmış ağrı, azalmış şişmiş eklem sayısı ve daha düşük radyolojik hasar seviyeleri (10). Yürüme, yüzme veya bisiklete binme gibi düşük yoğunlukta egzersizler, artrit hastaları için önerilen aerobik egzersizlerdir. Aerobik egzersizin kardiyovasküler zindeliği ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirirken RA ile ilişkili sakatlığı ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (62). Az sayıda çalışmanın sonucu olarak, aerobik egzersizdeki yoğunluk düzeylerinin orta ila yüksek olması (yani maksimum kalp hızının% 60-85'i) ve bu egzersizin seanslar halinde haftada 3 kez yapılması önerilmiştir. Otuz-altmış dakikalık tek bir seans veya bölünmüş seanslar halinde uygulanması önerilmektedir (62). Yürüyüş, kolay erişilebilirliği, düşük maliyeti ve nispeten düşük kas-iskelet sistemi yaralanması riski nedeniyle ideal bir aerobik egzersiz şeklidir. Romatoid artritli hastalarda uygulanabilir ve güvenli bulunmuştur. Düşük-orta yoğunlukta yürüyüşün aerobik kapasitede artış ve vücut kitle indeksinde düzelmelere yol açtığı gösterilmiştir (214).

Yorgunluk, romatoid artritli bireylerin hemen tümü tarafından deneyimlenmektedir. Yapılan incelemelerde romatoid artritte fiziksel aktivite yorgunluk düzeylerini anlamlı derecede iyileştirmiştir (215). Adım sayısındaki ılımlı artışların bile yorgunluğu azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı görülmektedir (216). Günlük adım sayısındaki artışın RA'lı hastalarda ağrı üzerine de olumlu etkileri bildirilmiştir (217). Egzersizin ağrı üzerine inhibitör etkisinin mekanizmaları henüz tamamen açık değildir. Egzersizin ağrının iletimini engelleyen endorfin üretimini artırdığına dair görüşler vardır (218). Egzersizin santral ağrı iletimini değiştirdiği ve aktivite yoğunluğunun santral ağrı duyarlılığını azaltabileceğine dair kanıtlar da vardır (219). Bir egzersiz

programına düzenli katılımın ağrı, yaşam kalitesi ve uykuda iyileşmeyi sağlamasının yanı sıra benlik saygısını artırdığı, depresyonu azalttığı ve kişinin stres faktörleriyle baş etme becerisini artırdığı iyi bilinmektedir (220).

Tüm bu çalışmalarda RA'lı hastalarda egzersizin hastalık aktivitesi, kardiyovasküler sağlık, yaşam kalitesi üzerine etkili bulunmuştur. Ama RA'lı hastalarda egzersizin uyku üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bu az sayıdaki çalışmalardan birinde romatoid artritli atletlerde yapılan bir çalışmada RA'da fiziksel aktivitenin hastalık aktivite skorunu (DAS 28) azaltmanın yanında, yorgunluk ve ağrıyı azaltabileceği, uyku ve yaşam kalitesini azalttığı gözlemlenmiştir (221). Bir başka çalışmada haftada 2-3 kez, 30-60 dakika süreyle aerobik ve direnç egzersizleri sadece genel sağlık kazanımları sağlamakla kalmaz, aynı zamanda RA'da azalmış ağrı ve uyku kalitesinde düzelme gibi kazanımlar da sağladığı gösterilmiştir (213). Egzersiz müdahalelerinin, RA'lı hastalarda kardiyorespiratuvar zindeliği, kas gücünü ve fonksiyonel yeteneği ve yaşam kalitesini iyileştirdiği ve komorbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle, fiziksel egzersiz müdahaleleri, çok sayıda eşzamanlı faydaya ek olarak, düşük kaliteli uykunun önlenmesi ve tedavisi için uygun bir farmakolojik olmayan alternatif olabilir (62, 222).

Yaşlı RA'lı hastaları kapsayan sistematik bir derleme, orta şiddette egzersizin, uykunun iyileştirilmesi üzerinde orta derecede olumlu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. 55 yaşından büyük RA'lı hastalardan oluşan bu randomize kontrollü çalışmada, orta yoğunlukta egzersizin polisomnografik olarak ölçülen 1. evre uykusunu ve gece uyanma sayısını azalttığı ve 2. Aşama uykusunu arttırdığı görülmüştür (10).

Sonuç olarak fiziksel egzersiz müdahalelerinin düşük kaliteli uyku üzerindeki etkisi ise şimdiye kadar RA'lı hastalarda çok az sayıda çalışmada incelenmiştir.

Biz çalışmamızda egzersiz grubundaki hastalara 8 hafta boyunca haftada en az 3 kez yapmaları için yürüyüş, eklem hareket açıklığı, germe ve güçlendirme egzersizlerinden oluşan bir ev egzersiz programı verdik. Çalışmanın sonunda egzersiz grubundaki hastaların uyku latansının belirgin

kısalıldığını ve öznel uyku kalitesinin arttığını belirledik. Bu süre zarfında egzersiz grubundaki hastalarda SF-36 yaşam kalitesi ölçeğine göre fiziksel fonksiyonların ve mental sağlığın iyileştiği, gece ağrı şikayetinin azaldığını tespit ettik. Bu değişim egzersizin hem fiziksel hem de psikolojik etkisinin hastalardaki sonuçlarını gösterdi. Kontrol grubunda ise süre sonunda herhangi bir değişim izlenmedi. Bütün bu veriler egzersiz programının RA'lı hastalarda uyku kalitesi üzerine olumlu etki yapabileceğini göstermiştir.

Uzun dönem ve ev egzersizi olarak düzenlenen programlarda egzersizin devamlılığının ve hastanın motivasyonunun sürdürülmesi zordur. Bu amaçla, hastaları desteklemek ve motive etmek için hasta-doktor iletişimi önemlidir. Doktorlar, RA hastalarını fiziksel olarak daha aktif hale gelmenin kendilerine ve eklemlerine bakmak için yapabilecekleri en iyi seçim olduğu konusunda bilgilendirilmelidir (62). Biz çalışmamızdaki hastaların egzersiz motivasyonunu sağlamak ve egzersiz takiplerini yapmak amacıyla her 2 haftada 1 telefon görüşmeleri yaptık.

Romatoid artrit alevlenmesi sırasında fiziksel aktivitenin rolünü değerlendirmek için tasarlanmış çalışmalar yetersiz olsa da, doktorlar, yüksek hastalık aktivitesi dönemlerinde direnç egzersizinden kaçınarak egzersizlerin süresi ve yoğunluğunda bir azalma yapılmasını önermektedir (213). Çalışmamızda özellikle yüksek hastalık aktivitesi olan (DAS28>5.1) RA hastalarını çalışmaya alınmamıştır.

Pedometre (adımsayar) adım sayısını ölçen cihazdır. Kolay taşınabilir ve kolay kullanılabilir olması avantajlarıdır. Yapılan çalışmalarda bireylerin günlük fiziksel aktivite düzeyleri üzerine ve motivasyon üzerine olumlu etkiler yaptığı görülmüştür. Pedometre ile günlük aktivite miktarının değerlendirildiği bir çalışmada pedometrelerin, fiziksel aktivitede artışa, dolaylı olarak da kan basıncı ve vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (223).

Bizim çalışmamızda hastalara çalışma sürecinin başlangıcında verdiğimiz pedometre cihazı ve egzersiz günlükleri, düzenli egzersizin hem hasta hem de hekim tarafından takibini sağladı. Dünya Sağlık Örgütü kronik hastalıklar için günlük 5000-7500 adım önermektedir (44). Çalışmamızda egzersiz

grubundaki hastaların %25'i günlük ortalama 5000 üzerinde adım sayısına ulaşmışken, kontrol grubundaki hastaların %5'i ortalama hedef adım sayısına ulaşabilmiştir. Hastaların egzersiz yapmadıkları günlerdeki adım sayılarının düşük olduğu ve ortalama adım sayılarını etkilediği tespit edilmiştir. Egzersiz grubundaki hastaların ortalama günlük adım sayıları, kontrol grubundaki hastaların adım sayılarından daha yüksek bulunmuştur. Adım sayıları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalardan alınan geri bildirimlerde pedometre cihazının egzersiz motivasyonunu arttırdığı sonucuna varılmıştır.

Egzersiz merkezine ulaşım güçlüğü, belli gün ve saat aralıklarında olması ve düşük ekonomik güç hastaların grup egzersiz programına uyumunu zorlaştıran faktörlerdir. Yeni bir sistematik incelemede ev egzersiz programlarına grup programlarına kıyasla daha iyi uyum sağlandığı gösterilmiştir (224). Bizim çalışmamızda da ev egzersiz programının tercih edilme nedeni hasta uyumunu artırmaktır.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardı. Bunlardan ilki; çalışma popülasyonumuzun göreceli olarak küçük olmasıydı. Egzersiz grubu hastalarımız her ne kadar egzersiz eğitimi verilmiş ve düzenli telefon görüşmeleri yapılmış olsa da verilen egzersizlerin hasta tarafından ne kadar doğru ve uygun şekilde yapıldığının takibi yetersizdi. Günlük adım sayıları egzersiz grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek olsa da, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği günlük 5000 adım seviyesine pek çok hasta ulaşamamıştır. Adım sayısını etkileyen RA dışındaki bireysel pek çok faktörün de göz önünde bulundurulması gerekebilir.

Sonuç olarak bu çalışmada haftada en az 3 gün, sekiz hafta süreyle uygulanan aerobik, eklem hareket açıklığı, germe ve güçlendirme egzersizlerinden oluşan ev egzersiz programının; uyku kalitesi, yaşam kalitesi, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve ağrı üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösterdik. Romatoid artritli hastaların düzenli egzersiz yapmaları uyku ve yaşam kaliteleri üzerine olumlu etki sağlayabilir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Romatoid artrit hastalarında uyku kalitesi bozuklukları sık görülmektedir.
2. Romatoid artrit hastalarında uyku kalitesi bozukluklarının görülme sıklığı ve şiddeti hastalarda yaş, kadın cinsiyet, hastalık aktivitesi, gece ağrıları varlığı ile artmaktadır.
3. Romatoid artrit hastaların yaşam kaliteleri ve HAQ skorları sağlıklı kişilere göre daha kötüdür.
4. Romatoid artrit hastalarının değerlendirmesinde uyku kalitesi de sorgulanmalı ve hasta takibinde değerlendirilen parametreler arasında yer almalıdır.
5. Romatoid artrit tanılı hastaların tedavileri düzenlenirken egzersiz alışkanlıkları sorgulanmalı ve hastanın tolere edebileceği uygun egzersiz reçeteleri düzenlenmelidir.
6. Romatoid artritli hastaların egzersiz tedavisine olan uyumunu ve motivasyonunu artırmak için hekim-hasta telefon görüşmesi yapılabilir, egzersiz günlüğü tutmaları önerilebilir. Günlük adım sayılarını günlükle takip etmeleri motivasyonu artıracaktır.
7. Sekiz hafta süreyle uygulanan aerobik, eklem hareket açıklığı ve dirençli egzersizlerden oluşan ev egzersiz programı; uyku kalitesi, yaşam kalitesi, hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum ve ağrı üzerinde olumlu etki göstermektedir.
8. Romatoid artrit hastalarının tedavisinde ilaç tedavisinin yanında egzersizin de yer alması olumlu etkiler yaratacaktır.
9. Romatoid artrit hastalarında uyku kalitesi ve egzersizin uyku kalitesine etkileri konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA EV EGZERSİZ PROGRAMININ UYKU KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Giriş: Romatoid artrit; sinovial eklemleri tutan bilateral simetrik poiartirit şeklinde seyreden kronik, inflamatuvar, romatizmal bir hastalıktır. Romatoid artrit hastalarında uyku problemleri, normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Uyku kalitesindeki bozukluk, yaşam kalitesini de etkileyerek hastalar için önemli problemler yaratabilmektedir.

Amaç: Çalışmamızda Romatoid Artrit hastalarındaki uyku kalitesini değerlendirmek, uyku bozukluklarını belirlemek ve 8 haftalık ev egzersiz programının uyku kalitesi üzerine olan etkilerini görmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniklerine 01 Mart 2020- 30 Eylül 2020 tarihleri arasında başvuran ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre Romatoid Artrit olarak tanımlanan 40 hasta dahil edilmiştir. Hastalar internet aracılığıyla ulaşılan randomizasyon şemasına göre egzersiz grubunda 20, kontrol grubunda 20 hasta olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Egzersiz grubundan; mevcut medikal tedavilerine ilaveten, temelde aerobik, eklem hareket açıklığı, germe ve güçlendirme egzersizlerinden oluşan 8 haftalık ev egzersiz programı, ve minimum 3 gün/hafta olacak şekilde uygulanması istendi. Kontrol grubuna ise müdahalede bulunulmadı. Kontrol grubuna 8 hafta sonunda egzersiz programı verildi. Hastaların tümüne günlük adım sayılarını ölçüp kaydetmeleri için pedometre verildi. Hastalar başlangıçta ve 8. haftada Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, yaşam kalitesi (SF-36), Sağlık değerlendirme anketi, DAS28 hastalık aktivitesi açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastaların % 70'inde kötü uyku kalitesi (PUKİ>5) olduğunu saptadık. Hastalarımızın yaşam kalitesi skorlarının Türk toplumunun ortalama değerlerine göre daha kötü olduğunu saptadık. RA

hastalarında uyku bozukluklarıyla ilişkili faktörleri incelediğimizde; en çok ilişkili faktörlerin hastalık aktivitesi ve gece ağrısı olduğunu gördük. DAS28 skoru daha yüksek olan katılımcılarda uyku kalitesinin daha düşük olduğunu saptadık (PUKİ>5). Uyku bozukluğuyla ilişkili bulduğumuz diğer faktörler; ileri yaş, kadın cinsiyet, artrit varlığı, sabah tutukluğu süresiydi. Hastalarda saptadığımız en sık görülen uyku sorunları ; uykuya dalmada güçlük, gece uyku bölünmeleri idi. 8 haftalık aerobik, eklem hareket açıklığı, germe ve güçlendirme egzersizlerinden oluşan ev egzersiz programı ile hastaların uyku kalitesi, yaşam kalitesi ve hastalık aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğunu gösterdik. Kontrol grubunda ise anlamlı değişiklik saptanmadı.

Sonuç: Romatoid Artrit tanılı hastalarda uyku kalite bozukluklarının görülen sıklığı yüksektir. Hastaların yaşam kalitesi normal popülasyona göre daha kötüdür. 8 haftalık ev egzersiz programı uyku kalitesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde etkilidir.

Anahtar Kelimeler: romatoid artrit, uyku, yaşam kalitesi, ev egzersiz programı

ABSTRACT

EFFECTS OF HOME EXERCISE ON SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Objectives: Rheumatoid arthritis is a chronic, inflammatory rheumatic disease characterized by bilateral symmetrical polyarthritis involving the synovial joints. Sleep problems are more common in rheumatoid arthritis patients than in the normal population. Disturbances in sleep quality can cause significant problems for patients by affecting the quality of life. In our study, we aimed to evaluate the sleep quality of patients with Rheumatoid Arthritis, to determine sleep disorders and to see the effects of an 8 week home exercise program on sleep quality.

Materials and Methods: We have included 40 patients who were identified as Rheumatoid Arthritis according to ACR / EULAR classification criteria, who applied to the Outpatient Clinics of the Physical Medicine and Rehabilitation Department of Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital between 01 March 2020 and 30 September 2020. The patients were divided into 2 groups, as 20 patients in the exercise group and 20 patients in the control group, according to the randomization scheme reached via the internet. In addition to the current medical treatments, the exercise group was asked to apply an exercise program, mainly consisting of aerobic, range of motion, stretching and strengthening exercises, 8 week home programs and a minimum frequency of 3 days/week. No intervention in the control group. The control group was given an exercise program at the end of 8 weeks. A pedometer was given to all patients to measure and record their daily step count. The patients were evaluated at the beginning and at the 8th week in terms of Pittsburgh Sleep Quality Index, quality of life (SF-36), Health evaluation questionnaire, and DAS28 disease activity at the beginning and at the 8th week.

Results: We found that 70% of the patients participating in our study had poor sleep quality (PSQI> 5). The quality of life scores of our patients were worse than the average values of the Turkish population. When we examine the factors associated with sleep disorders in RA patients; we found that the most associated factors were disease activity and night pain. We found that participants with higher DAS28 scores had lower sleep quality (PSQI> 5). Other factors we found to be associated with sleep disturbance; advanced age, female gender, presence of arthritis, and duration of morning stiffness. The most common sleep problems we detected in patients; difficulty falling asleep and sleep interruptions at night. We showed that there was a statistically significant improvement in the sleep quality, quality of life and disease activity of the patients with the home exercise program consisting of aerobics, range of motion, stretching and strengthening exercises for 8 weeks. There was no significant change in the control group.

Conclusion: The frequency of sleep disorders is high in patients with rheumatoid arthritis. Patients' quality of life is worse than the normal population. The 8-week home exercise program is effective in improving sleep quality and quality of life.

Keywords: rheumatoid arthritis, sleep disorder, quality of life, home exercise program

EK 1: GENEL DEĞERLENDİRME SORULARI

Bu çalışmamızda romatoid artritli hastalarda ev egzersiz programının uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemeyi amaçlıyoruz. Bu çalışmada elde edilen veriler başka bir kurum ya da kişiyle paylaşılmayacaktır. Sorulara içtenlikle cevap vermenizi rica eder, çalışmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

Ad:

Yaş:

Boy: Kilo: VKİ:

Telefon:

Cinsiyet: Kadın Erkek

Medeni durum: Evli Bekar Boşanmış

Menapoz durumu : Premenapoz Perimenapoz Postmenapoz

Eğitim durumu: Okuma yazma bilmiyor

Okuma yazma biliyor

İlköğretim

Lise

Üniversite ve üstü

Meslek:

Sigara kullanımı:

Sosyoekonomik durum: Geliri giderinden az

Geliri gideriyle aynı

Geliri giderinden fazla

İlk şikayetlerinin başlama süresi: 0-3ay 3-12ay 1-3yıl 3-5yıl 5 yıldan fazla

Tanı konulma süresi: 0-6 ay 6-12 ay 1-3yıl 3-5yıl 5yıldan fazla

Başvuru Şikayeti: Sabah tutukluğu

Eklemler ağrısı

Eklemler şişliği

Diğer:

Kronik Bel Ağrısı:	Halen Mevcut	Geçmişte Olmuş
Eklemler ağrısı:	Halen Mevcut	Geçmişte Olmuş
Eklemlerde artrit: :	Halen Mevcut	Geçmişte Olmuş
Gece Uyandıran Ağrı:	Var Yok	
Aile öyküsü:	RA öyküsü yok	RA öyküsü var
Sedimentasyon:	CRP:	
Sabah Tutukluğu: saatten fazla	10 dkdan az	10-30 dk 30dk-1 saat 1
Medikal tedavisi:	Sentetik DMARD	
	Biyolojik DMARD	
	Sentetik+Biyolojik DMARD	
	Diğer	

Ne sıklıkta egzersiz yapıyorsunuz:

- a. Yapmıyorum
- b. Haftada 1-2 gün yapıyorum
- c. Haftada 3-5 gün yapıyorum
- d. Hergün düzenli yapıyorum

Fiziksel aktivite düzeyi subjektif değerlendirme ile “kendinizi nasıl tanımlarsınız:

sedanter aktif

Mevcut tanısı:

İlk değerlendirme İkinci değerlendirme

EK 2: PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?.....
2. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?.....
3. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?.....
4. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?

5. Geçen ay içinde kötü uyudum çünkü...	Hiç yok (0)	Haftada 1 den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
---	----------------	----------------------------	----------------------------	--

- a) 30 dk içinde uykuya dalamadım
- b) Uykunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım
- c) Banyoyu kullanmak zorunda kaldım
- d) Rahat nefes alamadım
- e) Şiddetli horladım veya öksürdüm
- f) Soğuk hissettim
- g) Sıcak hissettim
- h) Kötü rüya gördüm
- İ) Ağrım oldu
- j) Diğer nedenler

Çok iyi (0)	Oldukça iyi (1)	Oldukça kötü (2)	Çok kötü (3)
----------------	-----------------------	------------------------	-----------------

6. Geçen ay uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirirsiniz?

	Hiç yok (0)	Haftada 1 den az (1)	Haftada 1-2 kere (2)	Haftada 3 veya daha fazla (3)
--	----------------	----------------------------	----------------------------	--

7. Geçen ay içinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız

8. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanırken araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz?

9. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik çektiniz?

yok

Diğer
odada var

Partneriyle
aynı
odada
ama aynı
yatakta
değil

Partner
aynı
yatakta

10. Bir yatak partneriniz ya da oda arkadaşınız var mı?

11.Eğer bir oda ya da yatak arkadaşınız varsa ona son 1 ayda aşağıdaki sorunları ne sıklıkla yaşadığınızı sorun.

hiç

1'den
az

1-2
kez

3'ten
çok

Gürültülü horlama

Uykuda nefes alıp verme sırasında uzun aralıklar

Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama

Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

Diğer huzursuzluklar

EK 3: SF-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

1. Genel sağlığını nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Mükemmel	1
Çok iyi	2
İyi	3
Orta	4
Kötü	5

2. Geçen yıl ile karşılaştırıldığında, sağlığını şu an için nasıl değerlendirirsiniz ?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Geçen seneden çok daha iyi	1
Geçen seneden biraz daha iyi	2
Geçen sene ile aynı	3
Geçen seneden biraz daha kötü	4
Geçen seneden çok daha kötü	5

3. Aşağıda tipik bir günümüzde yapmış olabileceğiniz bazı aktiviteler yazılmıştır. Sağlığınız sizi bunları yaparken sınırlandırmakta mıdır? Öyleyse ne kadar?

AKTİVİTELER	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, çok az kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
a. Kuvvet gerektiren aktiviteler, koşma, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlar	1	2	3
b. Orta aktiviteler, bir masayı oynatmak, elektrik süpürgesi ile süpürmek, bowling,golf	1	2	3
c. Sebze-meyveleri kaldırmak, taşımak	1	2	3
d. Pek çok katı çıkmak	1	2	3
e. Tek katı çıkmak	1	2	3
f. Çömelmek, diz çökmek, eğilmek	1	2	3

g. 1 kilometreden fazla yürüyebilmek	1	2	3
h. Pek çok mahalle arası yürüyebilmek	1	2	3
i. Bir mahalleden (sokak) diğerine yürümek	1	2	3
j. Kendi kendine yıkanmak, giyinmek	1	2	3

4. Son 4 hafta içerisinde, fiziksel sağlığınız yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ?
(1:EVET 2: HAYIR)

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

a. İş yada diğer aktiviteler için harcadığınız zamanda kesinti	1	2
b. İsteddiğinizden daha az miktar işin tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktivitelerin çeşidinde kısıtlama	1	2
d. İş veya diğer aktiviteleri yaparken zorluk olması	1	2

5. Son 4 hafta içerisinde, duygusal problemler (örnek-üzüntü ya da sinirli hissetmek) yüzünden günlük iş veya aktivitelerinizde aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı ? (1:EVET 2: HAYIR)

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

a. İş yada diğer aktiviteler ayırdığınız süreden kesilme oldu mu ?	1	2
b. İsteddiğinizden daha az kısım tamamlanması	1	2
c. İşin veya diğer aktiviteleri eskisi gibi dikkatli yapmama	1	2

6. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, aileniz, arkadaşınız, komşularınız veya gruplar ile olan normal sosyal aktivitelerinize ne kadar engel oldu?

Bir tanesini yuvarlak içine alınız

Hiç	1
Çok az	2
Orta derecede	3
Biraz	4

7.Son 4 hafta içerisinde, ne kadar fiziksel acı (ağrı) hissettiniz?

	Bir tanesini yuvarlak içine alınız
Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5
Çok şiddetli	6

8.Son 4 hafta içerisinde, ağrı normal işinize ne kadar engel oldu?

	Bir tanesini yuvarlak içine alınız
Hiç	1
Çok az	2
Orta	3
Çok	4
İleri derecede	5

9.Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğiniz ve işlerin nasıl gittiği ile ilgilidir. Lütfen her soru için hissettiğinize en yakın olan sadece 1 cevap verin.

	Her zaman	Çoğu zaman	Bir kısım	Bazen	Çok nadir	Hiçbir zaman
a. Kendinizi capcanlı hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
b. Çok sinirli bir kişi misiniz?	1	2	3	4	5	6
c. Kendinizi hiçbir şey güldürmeyecek kadar batmış hissediyormusunuz?	1	2	3	4	5	6
d. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
e. Çok enerjiniz var mı?	1	2	3	4	5	6
f. kendinizi çökmüş ve karamsar hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

g. Yıpranmış hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6
h. Mutlu bir insan mıydınız?	1	2	3	4	5	6
i. Yorulmuş hissettiniz mi?	1	2	3	4	5	6

10. Geçen 4 hafta içinde, fiziksel sağlık veya duygusal problemler, sosyal aktivitelerinize (arkadaşları, akrabaları ziyaret etmek gibi) ne kadar engel oldu?

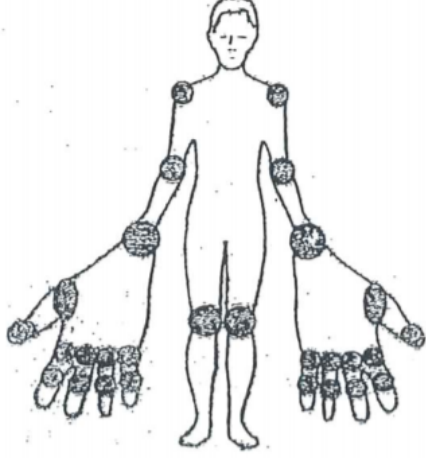
	Bir tanesini yuvarlak içine alınız
Her zaman	1
Çoğu zaman	2
Bazı zamanlarda	3
Çok az zaman	4
Hiçbir zaman	5

11. Aşağıdaki cümleler sizin için ne kadar doğru ya da yanlış?

	Tamamen Doğru	Çoğunlukla Doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla Yanlış	Tamamen Yanlış
a. Diğer insanlardan biraz daha kolay hasta oluyorum	1	2	3	4	5
b. Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	1	2	3	4	5
c. Sağlığımın kötüleşmesini bekliyorum	1	2	3	4	5
d. Sağlığım mükemmel	1	2	3	4	5

EK-4: DAS28 HASTALIK AKTİVİTE SKORLAMA CETVELİ

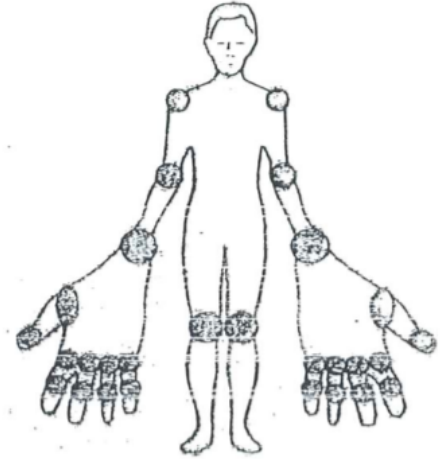
Şiş Eklemler



Toplam

--	--

Hassas Eklemler



Toplam

--	--

AĞRISI YOK 0..... 10 ŞİDDETLİ AĞRI
SEDİMENTASYON:

EK 5: SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ

GİYİNME/ GENEL BAKIM

Hiç
Zorlanmadan

Biraz
Zor

Çok
Zor

Yapamıyorum

1-Ayakkabı bağlamak ve
düğme iliklemek dahil olmak
üzere giyinmek

2-Saç yıkamak

OTURUP/ KALKMA

Hiç
Zorlanmadan

Biraz
Zor

Çok
Zor

Yapamıyorum

3-Kolluğu olmayan dik bir
sandalyeden kalkma

4-Yatağa yatıp kalkmak

YEMEK YEME

Hiç
Zorlanmadan

Biraz
Zor

Çok
Zor

Yapamıyorum

5-Bıçakla et kesmek

6-Dolu bir bardağı ağza
götürmek

7-Açılmamış kordon bir süt
kutusunu açmak

YÜRÜYÜŞ

Hiç
Zorlanmadan

Biraz
Zor

Çok
Zor

Yapamıyorum

8-Düz yolda yürümek

9-Beş basamak çıkıp, inmek

YEMEK YEME

Hiç
Zorlanmadan

Biraz
Zor

Çok
Zor

Yapamıyorum

10-Tüm vücudu yıkayıp,
kurulayabiliyor mu?

11-Banyo yapabiliyor mu?

12-Tuvalete gidebiliyor mu?

UZANMA

Hiç
Zorlanmadan

Biraz
Zor

Çok
Zor

Yapamıyorum

13-Başının üstündeki seviyede
bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar
bir ağırlığı alabiliyor mu?

14-Yerde bulunan bir giysiyi
eğilip, alabiliyor mu?

KAVRAMA

Hiç
Zorlanmadan

Biraz
Zor

Çok
Zor

Yapamıyorum

15-Araba kapılarını açabiliyor
mu?

16-daha önce açılmamış bir
kavanoz Kapağını açabiliyor
mu?

17-Muslukları kapatıp,
açabiliyor mu?

DİĞER AKTİVİTELER

Hiç
Zorlanmadan

Biraz
Zor

Çok
Zor

Yapamıyorum

18-Evin dışındaki işleri, örneğin
Alışveriş yapabiliyor mu?

19-Arabaya binip, inebiliyor mu?

20-Elektrikli süpürge
kullanabiliyor mu? Ufak tefek
bahçe işleri gibi işler yapabiliyor
mu?

TOTAL=

TOTAL/20=

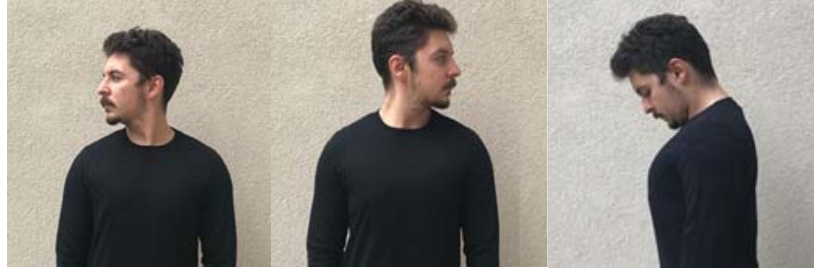


EK 6: EGZERSİZ GÜNLÜĞÜ

[illegible]

EK 7: EGZERSİZ PROGRAMI

1- Başınızı sağa, sola, öne ve yanlara çevirebildiğiniz kadar çevirin.



2- Omuzlarınızı öne arkaya ve yanlara doğru açın.



3- Dirseklerinizi büküp açın.



4- Ellerinizi birbirine dönük pozisyondan, avuç içleri yukarı ve aşağıya bakacak şekilde içe ve dışa çevirin.



5- El bileklerinizi yukarı ve aşağıya kıvrırın.



6- El parmak eklemlerinizi büyükten küçüğe doğru sırayla kıvrırın.



7- El parmaklarınızı birbirinden uzaklaştırıp sonra birleştirin.



- 8- Kalçanızı öne, arkaya ve yanlara doğru açın. Bu hareketler sırasında destek alabilirsiniz.



- 9- Dizinizi büküp sonra uzatın



10- Ayak bileđinizi kendinize doğru çekin, sonra pedala basar gibi bükün.



11- Duvara doğru dönerek ellerinizi iki yanda duvara tutunun. Omuzlarınızı geriye doğru atarak göğsünüzü öne çıkarın. 5 saniye bu pozisyonda durun.



12- Boynunuzu sağ ve sol yana eğerek bir elinizle 5'er saniye aynı pozisyonda tutunuz.



13- El bileğinizi yukarı doğru kıvrarak diğer elinizle 5 saniye geriniz.



14- Dizinizi bükerken bir elinizle ayak bileğinizden tutarak 5 saniye bekleyiniz. Bu hareket sırasında dengeinizi korumak için destek alabilirsiniz.



15- Bacağınızı karşıya uzatırken dizinizi bükmeden bir elinizle tutunuz. Bu hareket sırasında dengeinizi korumak için destek alabilirsiniz.



16- Bir sandalyeden destek alarak parmak ucunda yükselip 5 saniye durunuz.



17- Sandalyede otururken bacakları karşıya uzatıp 5 saniye dizleri bükmeden tutunuz. Bu hareket sırasında ellerinizle yanlardan destek alabilirsiniz.



18- Sandalyeden destek alarak, tek ayağa üstünde 5 saniye durunuz. İki bacak için de tekrarlayınız.



19- Sandalyeden kalkıp oturunuz. Gerek duyarsanız kollarınızdan destek alınız.



KAYNAKLAR

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358(9285):903-11.
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-38.
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376(9746):1094-108.
5. Ulus Y, Akyol Y, Tander B, Durmus D, Bilgici A, Kuru O. Sleep quality in fibromyalgia and rheumatoid arthritis: associations with pain, fatigue, depression, and disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6 Suppl 69):S92-6.
6. Abad VC, Sarinas PS, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev.* 2008;12(3):211-28.
7. Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(3 Suppl):S39-44.
8. Wasserman A. Rheumatoid Arthritis: Common Questions About Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018;97(7):455-62.
9. Croia C, Bursi R, Sutera D, Petrelli F, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):347-57.
10. Durcan L, Wilson F, Cunnane G. The effect of exercise on sleep and fatigue in rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *J Rheumatol.* 2014;41(10):1966-73.
11. McKenna SG, Donnelly AE, Esbensen BA, Fraser AD, Kennedy NM. The impact of exercise on sleep (time, quality, and disturbance) in

- patients with rheumatoid arthritis: a study protocol for a pilot randomised controlled trial. *Rheumatol Int.* 2018;38(7):1191-8.
12. Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunological Reviews.* 2020;294(1):148-63.
 13. Vyas S, Bhalla AS, Ranjan P, Kumar S, Kumar U, Gupta AK. Rheumatoid Arthritis Revisited - Advanced Imaging Review. *Pol J Radiol.* 2016;81:629-35.
 14. Johnsson PM, Eberhardt K. Hand deformities are important signs of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(11):1398-401.
 15. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):722-7.
 16. Heidari B. Rheumatoid Arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes. *Caspian J Intern Med.* 2011;2(1):161-70.
 17. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1551-7.
 18. Pradeepkiran JA. Insights of rheumatoid arthritis risk factors and associations. *J Transl Autoimmun.* 2019;2:100012.
 19. van Beers-Tas MH, Turk SA, van Schaardenburg D. How does established rheumatoid arthritis develop, and are there possibilities for prevention? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(4-5):527-42.
 20. Guo J, Li Z. Genetic markers and clinical relevance in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(2):109-13.
 21. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(6):335-43.

22. Klein K, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):76-82.
23. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72.
24. Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43 Suppl 3:iii2-iii9.
25. Zhang J, Wang X, Fahmi H, Wojcik S, Fikes J, Yu Y, et al. Role of TL1A in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2009;183(8):5350-7.
26. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, Xie G, Eyre S, Thomson BP, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet*. 2010;42(6):508-14.
27. Takeno M, Kitagawa S, Yamanaka J, Teramoto M, Tomita H, Shirai N, et al. 5-Hydroxy-2-methylpyridine Isolated from Cigarette Smoke Condensate Aggravates Collagen-Induced Arthritis in Mice. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(6):877-84.
28. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med*. 2006;119(6):503.e1-9.
29. Källberg H, Ding B, Padyukov L, Bengtsson C, Rönnelid J, Klareskog L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):508-11.
30. Cheng L, Qian L, Xu ZZ, Tan Y, Luo CY. Aromatic hydrocarbon receptor provides a link between smoking and rheumatoid arthritis in peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):445-9.
31. Fu J, Nogueira SV, Drongelen VV, Coit P, Ling S, Rosloniec EF, et al. Shared epitope-aryl hydrocarbon receptor crosstalk underlies the mechanism of gene-environment interaction in autoimmune arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(18):4755-60.

32. Talbot J, Peres RS, Pinto LG, Oliveira RDR, Lima KA, Donate PB, et al. Smoking-induced aggravation of experimental arthritis is dependent of aryl hydrocarbon receptor activation in Th17 cells. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):119.
33. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):22279-95.
34. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect*. 2014;122(10):1075-80.
35. Hart JE, Källberg H, Laden F, Bellander T, Costenbader KH, Holmqvist M, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):888-94.
36. Turesson C, Bergström U, Pikwer M, Nilsson J, Jacobsson LT. A high body mass index is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis in men, but not in women. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):307-14.
37. Zhou Y, Sun M. A meta-analysis of the relationship between body mass index and risk of rheumatoid arthritis. *Excli j*. 2018;17:1079-89.
38. Bärebring L, Winkvist A, Gjertsson I, Lindqvist HM. Poor Dietary Quality Is Associated with Increased Inflammation in Swedish Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2018;10(10).
39. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):959-67.
40. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):533-9.
41. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for

- rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):487-93.
42. Jalil SF, Arshad M, Bhatti A, Ahmad J, Akbar F, Ali S, et al. Rheumatoid arthritis: What have we learned about the causing factors? *Pak J Pharm Sci*. 2016;29(2):629-45.
43. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2143-9.
44. Boeselt T, Koczulla R, Nell C, Beutel B, Guenter K, Cassel W, et al. Sleep and rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101434.
45. Hurley B, Reuter I. Aging, physical activity, and disease prevention. *J Aging Res*. 2011;2011:782546.
46. Alpízar-Rodríguez D, Finckh A. Environmental factors and hormones in the development of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):461-8.
47. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720x19844632.
48. Maeda Y, Takeda K. Role of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2017;6(6).
49. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):3-18.
50. Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):1842-8.
51. Peschken CA, Robinson DB, Hitchon CA, Smolik I, Hart D, Bernstein CN, et al. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed North American Native population. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2253-60.

52. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):332-6.
53. Pikwer M, Giwercman A, Bergström U, Nilsson J, Jacobsson LT, Turesson C. Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):573-9.
54. Caliskan R, Masatlioglu S, Aslan M, Altun S, Saribas S, Ergin S, et al. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. *Rheumatol Int*. 2005;26(1):7-11.
55. Bouquillard E, Combe B. Rheumatoid arthritis after Chikungunya fever: a prospective follow-up study of 21 cases. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1505-6.
56. Su FH, Wu CS, Sung FC, Chang SN, Su CT, Shieh YH, et al. Correction: Chronic Hepatitis C Virus Infection Is Associated with the Development of Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166508.
57. Liu FC, Chao YC, Hou TY, Chen HC, Shyu RY, Hsieh TY, et al. Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia. *Clin Rheumatol*. 2008;27(4):463-7.
58. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol*. 2008;35(1):70-6.
59. Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, Okamoto H. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors. *Febs j*. 2008;275(18):4456-62.
60. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(2):405-26.

61. Coskun Benlidayi I. Sleep impairment: an obstacle to achieve optimal quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2018;38(12):2183-92.
62. Løppenthin K, Esbensen BA, Jennum P, Østergaard M, Christensen JF, Thomsen T, et al. Effect of intermittent aerobic exercise on sleep quality and sleep disturbances in patients with rheumatoid arthritis - design of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:49.
63. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;25:52-73.
64. Zhong QY, Gelaye B, Sánchez SE, Williams MA. Psychometric Properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in a Cohort of Peruvian Pregnant Women. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(8):869-77.
65. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1588-94.
66. Derksen V, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):437-46.
67. Veale DJ, Orr C, Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):343-54.
68. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):155-63.
69. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GM, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and

- predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(42):17372-7.
70. Juarez M, Bang H, Hammar F, Reimer U, Dyke B, Sahbudin I, et al. Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1099-107.
 71. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
 72. van Beers JJ, Schwarte CM, Stammen-Vogelzangs J, Oosterink E, Božič B, Pruijn GJ. The rheumatoid arthritis synovial fluid citrullinome reveals novel citrullinated epitopes in apolipoprotein E, myeloid nuclear differentiation antigen, and β -actin. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):69-80.
 73. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):380-6.
 74. Rombouts Y, Willemze A, van Beers JJ, Shi J, Kerkman PF, van Toorn L, et al. Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):578-85.
 75. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012;122(5):1791-802.
 76. Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kummu O, Hörkkö S, Barnard J, et al. Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med*. 2007;13(10):1176-84.
 77. Verheul MK, van Erp SJ, van der Woude D, Levarht EW, Mallat MJ, Verspaget HW, et al. Anti-carbamylated protein antibodies: a specific hallmark for rheumatoid arthritis. Comparison to conditions

- known for enhanced carbamylation; renal failure, smoking and chronic inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1575-6.
78. Ajeganova S, van Steenberg HW, Verheul MK, Forslind K, Hafström I, Toes RE, et al. The association between anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies and radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a study exploring replication and the added value to ACPA and rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):112-8.
79. Laurent L, Clavel C, Lemaire O, Anquetil F, Cornillet M, Zabraniecki L, et al. Fcγ receptor profile of monocytes and macrophages from rheumatoid arthritis patients and their response to immune complexes formed with autoantibodies to citrullinated proteins. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1052-9.
80. Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies. *J Immunol.* 2015;194(8):3664-74.
81. Sokolove J, Johnson DS, Lahey LJ, Wagner CA, Cheng D, Thiele GM, et al. Rheumatoid factor as a potentiator of anti-citrullinated protein antibody-mediated inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):813-21.
82. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, et al. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(12):2151-6.
83. van Steenberg HW, Ajeganova S, Forslind K, Svensson B, van der Helm-van Mil AH. The effects of rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibodies on bone erosions in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):e3.
84. Wigerblad G, Bas DB, Fernandes-Cerqueira C, Krishnamurthy A, Nandakumar KS, Rogoz K, et al. Autoantibodies to citrullinated

- proteins induce joint pain independent of inflammation via a chemokine-dependent mechanism. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):730-8.
85. van de Sande MG, de Hair MJ, van der Leij C, Klarenbeek PL, Bos WH, Smith MD, et al. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):772-7.
86. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Putini P. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(8):512-6.
87. Isaacs JD. The changing face of rheumatoid arthritis: sustained remission for all? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(8):605-11.
88. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11):656-64.
89. Tanaka S, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Takeuchi T. RANKL: A therapeutic target for bone destruction in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(1):9-16.
90. Demoruelle MK, Deane KD. Treatment strategies in early rheumatoid arthritis and prevention of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(5):472-80.
91. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245-52.
92. Zhang T, Pope J. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis over time: results from a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):148.
93. van Steenbergen HW, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. The preclinical phase of rheumatoid arthritis: what is acknowledged and what needs to be assessed? *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2219-32.
94. van Steenbergen HW, van Nies JA, Huizinga TW, Bloem JL, Reijnders M, van der Helm-van Mil AH. Characterising arthralgia in

- the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1225-32.
95. Vittecoq O, Goeb V, Le Loët X, Tron F. The preclinical phase of rheumatoid arthritis and lupus. *Joint Bone Spine*. 2005;72(6):443-6.
 96. Cutolo M, Lahita RG. Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(1):19-27, vii.
 97. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R784-95.
 98. Shlobin NA, Dahdaleh NS. Cervical spine manifestations of rheumatoid arthritis: a review. *Neurosurg Rev*. 2020.
 99. Goodman SM, Mirza SZ, DiCarlo EF, Pearce-Fisher D, Zhang M, Mehta B, et al. Rheumatoid Arthritis Flares After Total Hip and Total Knee Arthroplasty: Outcomes at One Year. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):925-32.
 100. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70(4):212-24.
 101. Giles JT. Extra-articular Manifestations and Comorbidity in Rheumatoid Arthritis: Potential Impact of Pre-Rheumatoid Arthritis Prevention. *Clin Ther*. 2019;41(7):1246-55.
 102. Kishore S, Maher L, Majithia V. Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(7):39.
 103. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):360-6.
 104. Bartoloni E, Shoenfeld Y, Gerli R. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):178-83.

105. Geraldino-Pardilla L, Giles JT, Sokolove J, Zartoshti A, Robinson WH, Budoff M, et al. Association of Anti-Citrullinated Peptide Antibodies With Coronary Artery Calcification in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(8):1276-81.
106. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, Jungner I, Pedersen TR, Walldius G, et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1996-2001.
107. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2143-54.
108. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, Amjadi S, FitzGerald J, Ranganath VK, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1157-62.
109. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362-70.
110. Kelly C, Iqbal K, Iman-Gutierrez L, Evans P, Manchegowda K. Lung involvement in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):870-88.
111. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1995;24(4):242-54.
112. Nyhäll-Wåhlin BM, Turesson C, Jacobsson LT, Nilsson J, Forslind K, Albertsson K, et al. The presence of rheumatoid nodules at early rheumatoid arthritis diagnosis is a sign of extra-articular disease and predicts radiographic progression of joint destruction over 5 years. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(2):81-7.

113. Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritides. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):371-93.
114. Baerwald C, Kneitz C, Bach M, Licht M. [Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol*. 2012;71(10):841-9.
115. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, Chauhan S, Tahlan A, Ahuja CK, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(7):841-4.
116. Younes M, Belghali S, Kriâa S, Zrour S, Bejia I, Touzi M, et al. Compared imaging of the rheumatoid cervical spine: prevalence study and associated factors. *Joint Bone Spine*. 2009;76(4):361-8.
117. Ramos-Remus C, Duran-Barragan S, Castillo-Ortiz JD. Beyond the joints: neurological involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):1-12.
118. Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1116-22.
119. Sahatciu-Meka V, Rexhepi S, Manxhuka-Kerliu S, Rexhepi M. Extra-articular manifestations of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10(1):26-31.
120. Sainz de la Maza M, Molina N, Gonzalez-Gonzalez LA, Doctor PP, Tauber J, Foster CS. Clinical characteristics of a large cohort of patients with scleritis and episcleritis. *Ophthalmology*. 2012;119(1):43-50.
121. Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(2):108-16.
122. Vignesh AP, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:393-7.
123. Galesić K, Prkacin I, Tisljar M, Vergles JM. [Renal involvement in patients with rheumatoid arthritis]. *Reumatizam*. 2009;56(1):30-5.

124. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PL. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):479-88.
125. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R139.
126. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):183-99.
127. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R45.
128. Baecklund E, Sundström C, Ekbom A, Catrina AI, Biberfeld P, Feltelius N, et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis: increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthritis Rheum*. 2003;48(6):1543-50.
129. Shim JH, Stavre Z, Gravalles EM. Bone Loss in Rheumatoid Arthritis: Basic Mechanisms and Clinical Implications. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):533-46.
130. Silverman MN, Heim CM, Nater UM, Marques AH, Sternberg EM. Neuroendocrine and immune contributors to fatigue. *PM&R*. 2010;2(5):338-46.
131. Miller GE, Murphy ML, Cashman R, Ma R, Ma J, Arevalo JM, et al. Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers. *Brain, behavior, and immunity*. 2014;41:191-9.
132. Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol*. 2019;10:1827.
133. McBeth J, Wilkie R, Bedson J, Chew-Graham C, Lacey RJ. Sleep disturbance and chronic widespread pain. *Current rheumatology reports*. 2015;17(1):1.

134. Cakirbay H, Bilici M, Kavakçı O, Cebi A, Güler M, Tan U. Sleep quality and immune functions in rheumatoid arthritis patients with and without major depression. *Int J Neurosci*. 2004;114(2):245-56.
135. Grabovac I, Haider S, Berner C, Lamprecht T, Fenzl KH, Erlacher L, et al. Sleep Quality in Patients with Rheumatoid Arthritis and Associations with Pain, Disability, Disease Duration, and Activity. *J Clin Med*. 2018;7(10).
136. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2136-48.
137. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095-105.
138. Peterson S, Piercy J, Blackburn S, Sullivan E, Karyekar CS, Li N. The multifaceted impact of anxiety and depression on patients with rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol*. 2019;3:43.
139. Santos EJF, Duarte C, Marques A, Cardoso D, Apóstolo J, da Silva JAP, et al. Effectiveness of non-pharmacological and non-surgical interventions for rheumatoid arthritis: an umbrella review. *JBIM Database System Rev Implement Rep*. 2019;17(7):1494-531.
140. Altobelli E, Angeletti PM, Piccolo D, De Angelis R. Synovial Fluid and Serum Concentrations of Inflammatory Markers in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Osteoarthritis: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):170-9.
141. van der Heijde D, van der Helm-van Mil AH, Aletaha D, Bingham CO, Burmester GR, Dougados M, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):479-81.
142. Villa-Blanco JI, Calvo-Alén J. Elderly onset rheumatoid arthritis: differential diagnosis and choice of first-line and subsequent therapy. *Drugs Aging*. 2009;26(9):739-50.

143. González-Gay MA, García-Porrúa C, Vázquez-Caruncho M, Dababneh A, Hajeer A, Ollier WE. The spectrum of polymyalgia rheumatica in northwestern Spain: incidence and analysis of variables associated with relapse in a 10 year study. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1326-32.
144. Bastian H, Ziegeler K, Hermann KGA, Feist E. [Rheumatoid arthritis-mimics : When appearances are deceptive]. *Z Rheumatol*. 2019;78(1):6-13.
145. Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(6):935-59.
146. Beasley J. Osteoarthritis and rheumatoid arthritis: conservative therapeutic management. *J Hand Ther*. 2012;25(2):163-71; quiz 72.
147. Vogt T. [Rheumatoid arthritis--clinical picture and important differential diagnoses]. *Ther Umsch*. 2005;62(5):265-8.
148. Ataman Ş, Sunar İ, Yilmaz G, Bodur H, Nas K, Ayhan FF, et al. Turkish League Against Rheumatism (TLAR) Recommendations for the Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis: 2018 Update Under Guidance of Current Recommendations. *Arch Rheumatol*. 2018;33(3):251-71.
149. Sunar I, Yilmaz Tasdelen O, Garip Cimen Y, Bodur H. Translation and validation of the Turkish language version of the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(12):2012-9.
150. van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5 Suppl 101):S40-s4.
151. Kolflaath J. [Re: VAS--visual analog scale]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(10):1019.
152. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score

- (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S14-36.
153. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieverson P, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. Q J Med. 1968;37(147):393-406.
 154. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. Arthritis Rheum. 1993;36(6):729-40.
 155. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2003;42(2):244-57.
 156. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. J Rheumatol Suppl. 1996;44:23-30.
 157. Takeda T. [Treatment strategy of elderly rheumatoid arthritis]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2016;39(6):497-504.
 158. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019;33(5):101482.

159. Ferro F, Elefante E, Luciano N, Talarico R, Todoerti M. One year in review 2017: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):721-34.
160. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, Andersen L, Bode C, Boström C, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):954-62.
161. Forestier R, André-Vert J, Guillez P, Coudeyre E, Lefevre-Colau MM, Combe B, et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. *Joint Bone Spine*. 2009;76(6):691-8.
162. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(5):669-82.
163. de Jong Z, Munneke M, Kroon HM, van Schaardenburg D, Dijkmans BA, Hazes JM, et al. Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(6):663-71.
164. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1251-60.
165. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
166. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Nightingale P, Sandoo A, Dimitroulas T, et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):748-51.
167. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Veldhuijzen van Zanten JJ, Nightingale P, Kitas GD, Koutedakis Y. Individualised

- aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1819-25.
168. de Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwinderman AH, Kroon HM, Pauwels EK, et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1066-76.
169. BUĞDAYCI DS, PAKER N. İnflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda Egzersiz. 2014.
170. ARDIÇ F. Egzersizin sağlık yararları. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2014;60:9-14.
171. ÖNCEL A. Terapötik Egzersizler.
172. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, et al. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *J Aging Res*. 2011;2011:681640.
173. Dager TN, Kjekshus I, Berdal G, Sand-Svartrud AL, Bø I, Dingsør A, et al. Rehabilitation for patients with rheumatic diseases: Patient experiences of a structured goal planning and tailored follow-up programme. *SAGE Open Med*. 2017;5:2050312117739786.
174. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):984-92.
175. Strasser B, Leeb G, Strehlow C, Schobersberger W, Haber P, Cauza E. The effects of strength and endurance training in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(5):623-32.
176. Küçükdeveci AA, Oral A, Ilieva EM, Varela E, Valero R, Berteanu M, et al. Inflammatory arthritis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(4):551-64.

177. Luttosch F, Baerwald C. [Rehabilitation in rheumatology]. Internist (Berl). 2010;51(10):1239-45.
178. Vliet Vlieland TP, Pattison D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;23(1):103-16.
179. Narváez J. [Treatment of rheumatoid arthritis]. Med Clin (Barc). 2016;147(4):176-80.
180. Buer JK. A history of the term "DMARD". Inflammopharmacology. 2015;23(4):163-71.
181. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. Bmj. 2016;353:i1777.
182. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician. 2005;72(6):1037-47.
183. Rau R. Glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(11):1575-83.
184. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(1):1-26.
185. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. Eur J Med Chem. 2018;158:502-16.
186. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs. 2005;65(13):1825-49.
187. Tanaka E, Yamanaka H. [DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs)]. Nihon Rinsho. 2013;71(7):1199-206.
188. Pfaller B, Pupco A, Leibson T, Aletaha D, Ito S. A critical review of the reproductive safety of Leflunomide. Clin Rheumatol. 2020;39(2):607-12.

189. Cush JJ, Kavanaugh A, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment: Professional Communications; 2010.
190. Kerschbaumer A, Sepriano A, Smolen JS, van der Heijde D, Dougados M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):744-59.
191. Peretz AS, Madsen OR, Brogren E, Dahlin L, S  e NH. [Rheumatoid arthritis and hand surgery]. *Ugeskr Laeger*. 2017;179(11).
192. Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 1996;7:107-15.
193. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
194. Famodu OA, Barr ML, Hol  skov   I, Zhou W, Morrell JS, Colby SE, et al. Shortening of the Pittsburgh Sleep Quality Index Survey Using Factor Analysis. *Sleep Disord*. 2018;2018:9643937.
195. Ko  y  git H, Aydemir   , Fi  sek G,   lmez N, Memi   AK. Form-36 (KF-36)'nın T  rk  e versiyonunun g  venilirli  i ve ge  erlili  i. *Ila   ve tedavi dergisi*. 1999;12(2):102-6.
196. Demiral Y, Ergor G, Unal B, Semin S, Akvardar Y, Kivircik B, et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC public health*. 2006;6(1):1-8.
197. K    kdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004;51(1):14-9.
198. Kirwan JR, Hewlett SE, Heiberg T, Hughes RA, Carr M, Hehir M, et al. Incorporating the patient perspective into outcome

- assessment in rheumatoid arthritis--progress at OMERACT 7. *J Rheumatol.* 2005;32(11):2250-6.
199. Westhovens R, Van der Elst K, Matthys A, Tran M, Gilloteau I. Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(1):31-40.
200. Omachi TA. Measures of sleep in rheumatologic diseases: Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcome of Sleep Questionnaire (FOSQ), Insomnia Severity Index (ISI), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11(0 11):S287-96.
201. Szady P, Bączyk G, Kozłowska K. Fatigue and sleep quality in rheumatoid arthritis patients during hospital admission. *Reumatologia.* 2017;55(2):65-72.
202. Solak Ö, Dündar Ü, Seçil Demirdal Ü, Fıdan F, Yığıt Gökçe İ, Ünlü M. Romatoid Artrit Hastalarının Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ile Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2009;55(3).
203. Sariyildiz MA, Batmaz I, Bozkurt M, Bez Y, Cetincakmak MG, Yazmalar L, et al. Sleep quality in rheumatoid arthritis: relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life. *J Clin Med Res.* 2014;6(1):44-52.
204. Wu CY, Su TP, Fang CL, Yeh Chang M. Sleep quality among community-dwelling elderly people and its demographic, mental, and physical correlates. *J Chin Med Assoc.* 2012;75(2):75-80.
205. Purabdollah M, Lakdizaji S, Rahmani A, Hajalilu M, Ansarin K. Relationship between Sleep Disorders, Pain and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Caring Sci.* 2015;4(3):233-41.
206. Pehlivan S, Karadakovan A, Pehlivan Y, Onat AM. Sleep quality and factors affecting sleep in elderly patients with rheumatoid arthritis in Turkey. *Turk J Med Sci.* 2016;46(4):1114-21.

207. Lo CM, Lee PH. Prevalence and impacts of poor sleep on quality of life and associated factors of good sleepers in a sample of older Chinese adults. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:72.
208. Druce KL, Cordingley L, Short V, Moore S, Hellman B, James B, et al. Quality of life, sleep and rheumatoid arthritis (QUASAR): a protocol for a prospective UK mHealth study to investigate the relationship between sleep and quality of life in adults with rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2018;8(1):e018752.
209. Purabdollah M, Lakdizaji S, Rahmani A, Hajalilu M, Ansarin K. Relationship between sleep disorders, pain and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of caring sciences*. 2015;4(3):233.
210. Bourguignon C, Labyak SE, Taibi D. Investigating sleep disturbances in adults with rheumatoid arthritis. *Holist Nurs Pract*. 2003;17(5):241-9.
211. Ancoli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;14(2):95-103.
212. Fenton SAM, Veldhuijzen van Zanten J, Duda JL, Metsios GS, Kitas GD. Sedentary behaviour in rheumatoid arthritis: definition, measurement and implications for health. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):213-26.
213. Hernández-Hernández MV, Díaz-González F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatol Clin*. 2017;13(4):214-20.
214. McKenna SG, Donnelly A, Esbensen BA, Comber L, Ng WL, Anjum AM, et al. The feasibility of an exercise intervention to improve sleep (time, quality and disturbance) in people with rheumatoid arthritis: a pilot RCT. *Rheumatology International*. 2021;41(2):297-310.
215. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis care & research*. 2013;65(7):1128-46.

216. Katz P, Andonian BJ, Huffman KM. Benefits and promotion of physical activity in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):307-14.
217. Ahlstrand I, Björk M, Thyberg I, Börsbo B, Falkmer T. Pain and daily activities in rheumatoid arthritis. *Disabil Rehabil*. 2012;34(15):1245-53.
218. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(10):581.
219. Andrzejewski W, Kassolik K, Brzozowski M, Cymer K. The influence of age and physical activity on the pressure sensitivity of soft tissues of the musculoskeletal system. *Journal of bodywork and movement therapies*. 2010;14(4):382-90.
220. Powell AP, English J. Exercise for Athletes With Inflammatory Arthritis. *Curr Sports Med Rep*. 2018;17(9):302-7.
221. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):265-70.
222. Göksel Karatepe A, Günaydin R, Türkmen G, Kaya T. Effects of home-based exercise program on the functional status and the quality of life in patients with rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):171-6.
223. Bassett DR, Jr., Wyatt HR, Thompson H, Peters JC, Hill JO. Pedometer-measured physical activity and health behaviors in U.S. adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(10):1819-25.
224. Brandão GS, Gomes G, Brandão GS, Callou Sampaio AA, Donner CF, Oliveira LVF, et al. Home exercise improves the quality of sleep and daytime sleepiness of elderlies: a randomized controlled trial. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13:2.