



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA VİZİT
KOMPLİYANSI İLE KLİNİK BULGULARININ, HASTALIK
AKTİVİTE SKORLARININ VE YAŞAM KALİTE
İNDEKSLERİNİN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Rümeysa Ertürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KONYA ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA VİZİT
KOMPLİYANSI İLE KLİNİK BULGULARININ, HASTALIK
AKTİVİTE SKORLARININ VE YAŞAM KALİTE
İNDEKSLERİNİN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Rümeysa Ertürk

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Reyhan Bilici

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın hazırlanmasında rehberlik eden, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak özverisi ve titizliğiyle çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren danışman hocam Doç. Dr. Reyhan Bilici'ye,

Asistanlık sürecim boyunca desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, başta Kurum Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. İbrahim Güney, Klinik Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Oğuzhan Aksu ve değerli hocam Prof. Dr. Abdülkadir Baştürk ve Doç. Dr. Cemal Kızılarıslanoğlu olmak üzere, eğitim sürecime katkıda bulunan tüm klinik hocalarıma,

Bu zorlu süreçte, iyi ve kötü her anımı paylaşarak keyifle çalışmalarımı sürdürmemi sağlayan değerli asistan arkadaşlarıma; her zaman yanımda olan, sabır ve anlayışlarıyla beni destekleyen sevgili aileme, özellikle anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, tez çalışmam boyunca beni cesaretlendiren ve destekleyen tüm dostlarıma ve meslektaşlarıma minnettarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ROMATOİD ARTRİT	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.3.1. Genetik Faktörler.....	4
2.1.3.2. Çevresel Faktörler	5
2.1.3.2. Enfeksiyonlar	5
2.1.3.3. Hormonal Faktörler	5
2.1.4. Patogenez	6
2.1.5. Otoantikolar	7
2.1.6. Klinik.....	8
2.1.6.1. Artiküler tutulum.....	8
2.1.6.2. Ekstra-artiküler tutulum	9
2.1.6.2.1. Cilt tutulumu	9
2.1.6.2.2. Hematolojik tutulum	10
2.1.6.2.3. Pulmoner tutulum.....	10
2.1.6.2.4. Kardiyovasküler tutulum.....	11
2.1.6.2.5. Nörolojik tutulum.....	11
2.1.6.2.6. Oküler tutulum	12
2.1.6.2.7. Renal tutulum	12
2.1.6.2.8. Gastrointestinal tutulum.....	12
2.1.6.2.9. Vasküler tutulum	12
2.1.6.2.10. Diğer tutulumlar	12
2.1.7. Laboratuvar	13
2.1.8. Görüntüleme.....	14

2.1.9. Tanı.....	15
2.1.10. Tedavi.....	17
2.1.10.1. Nonfarmakolojik ve Önleyici Tedavi.....	17
2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi	18
2.1.10.2.1. Non-Steroidall Antiinflatuvar İlaçlar	18
2.1.10.2.2. Kortikosteroidler	18
2.1.10.2.3. Hastalığı Modifiye Edici Ajanlar	19
2.1.10.3. Cerrahi Tedavi.....	27
2.1.11. Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi.....	27
2.1.12. Hastalık Aktivitesi Değişkenleri Çekirdek Setleri	28
2.1.12.1. Şiş ve Hassas Eklem Sayıları	28
2.1.12.2. Hasta Genel Değerlendirmesi (PGA).....	29
2.1.12.3. Hekim Genel Değerlendirmesi (EGA).....	29
2.1.12.4. Akut Faz Reaktanları.....	29
2.1.13.1. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)	29
2.1.13.2. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI).....	30
2.1.13.3. Hastalık Aktivite Skoru (DAS)-28.....	30
2.1.14. Hastalık Aktivitesi Ölçümü Olarak Fiziksel Fonksiyon Değerlendirilmesi.....	30
2.1.14.1. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)	30
2.1.14.2. Kısa Form-36 (SF-36)	31
2.1.15. Diğer İndeksler	31
2.1.15.1. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD).....	31
2.1.15.2. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI)	32
2.1.15.3. Yorgunluğun Çok Boyutlu Değerlendirilmesi (MAF).....	32
2.2. VİZİT KOMPLİYANSI.....	32
2.2.1. Vizit Kompliyanasını Etkileyen Faktörler	32
2.2.1.1. Sağlık Sistemleri	33
2.2.1.2. Hasta-Hekim İlişkisi.....	33
2.2.1.3. Klinik.....	33
2.2.1.4. Tedavi.....	33
2.2.1.5. Demografik ve Sosyoekonomik Faktörler	34
2.2.1.6. Psikososyal Faktörler	34
2.2.2. Vizit Kompliyanasını Artırmaya Yönelik Müdahaleler.....	34
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	37

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI	37
3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLERİN YORUMLANMASI.....	38
3.2.1. Hasta Genel Değerlendirmesi (PGA) Yorumlanması	38
3.2.2. Hekim Genel Değerlendirmesi (EGA) Yorumlanması	38
3.2.3. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI) Yorumlanması.....	38
3.2.4. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) Yorumlanması	39
3.2.5. Hastalık Aktivite Skoru (DAS)-28 Yorumlanması	39
3.2.6. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) Yorumlanması.....	39
3.2.7. Kısa Form-36 (SF-36) Yorumlanması	40
3.2.8. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) Yorumlanması	40
3.2.9. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI) Yorumlanması	40
3.2.10. Yorgunluğun Çok Boyutlu Değerlendirilmesi (MAF) Yorumlanması	41
3.3. ETİK KURUL ONAYI	41
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	41
4. BULGULAR	43
5.TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	69
KAYNAKLAR	71

KISALTMALAR

ACPA: Anti-Sitrüline Protein Antikorları
ACR: Amerikan Romatoloji Derneği
ANA: Anti Nükleer Antikor
ANCA: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
AS: Ankilozan Spondilit
AZA: Azatiopürin
BMI: Vücut Kitle İndeksi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CCP: Siklik Sitrüline Peptit
CDAI: Klinik Hastalık Aktivite İndeksi
CRP: C-Reaktif Protein
DAS: Hastalık Aktivite Skoru
DMARD: Hastalığı Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar
EULAR: Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği
EGA: Hekim Genel Değerlendirmesi
ELS: Ekstra Lenfoid Yapı
ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FLS: Fibroblast Benzeri Sinovisit
FS: Felty Sendromu
GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği
HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi
HCQ: Hidroksiklorokin
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
IFN: İnterferon
IG: İmmünglobulin
IL: İnterlökin
ILAR: Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği
İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
JAK: Janus Kinaz
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
LEF: Leflunomid
MAF: Yorgunluğun Çok Boyutlu Değerlendirilmesi
MCS: Mental Komponent Skoru
MKF: Metakarpofalangeal
MMP: Makriks Metalloproteinaz
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF: Metatarsofalangeal
MTX: Metotreksat
NF-κB: Nükleer Faktör-kappa B
NSAİİ: Non-Steroidale Anti İnflamatuvar İlaçlar
PADI: Peptidil Arginin Deiminaz
PCS: Fiziksel Komponent Skoru
PET: Pozisyon Emisyon Tomografi
PGA: Hasta Genel Değerlendirmesi
PIF: Proksimal İnterfalangeal
PTM: Post-translasyonel Modifikasyon
PTPN22: Protein Fosfataz Non-reseptör Tıp22
PUKI: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
RA: Romatoid Artrit
RF: Romatoid Faktör
RTX: Rituksimab
SDAI: Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi
SF-36: Kısa Form-36
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SLZ: Sülfasalazin
TLR: Tool Benzeri Reseptör
TNF-α: Tümör Nekroz Faktör-alfa
USG: Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri	16
Tablo 2. Hastalığı Modifiye Edici Ajanlar.....	19
Tablo 3. Romatoid artrit hastalarının demografik özellikleri.....	43
Tablo 4. Romatoid artrit hastalarının klinik özellikleri.....	44
Tablo 5. Romatoid artrit hastalarının serolojik özellikleri ve hastalık aktivasyon skorları	45
Tablo 6. Romatoid Artrit Hastalarında SF-36 Değerlendirilmesi	46
Tablo 7. Romatoid artrit hastalarında kullanılan ilaçlar.....	47
Tablo 8. Romatoid artrit hastalarında görülen ekstra-artiküler tutulum ve ek hastalıklar	47
Tablo 9. Romatoid artrit hastalarının vizit kompliance'ına göre demografik özellikleri.....	49
Tablo 10. Romatoid artrit hastalarının vizit kompliance'ına göre klinik özellikleri	50
Tablo 11. Romatoid artrit hastalarının vizit kompliance'ına göre serolojik özellikleri ve hastalık aktivasyon skorları.....	51
Tablo 12. Romatoid artrit hastalarında vizit kompliance'ına göre SF-36 değerlendirilmesi	52
Tablo 13. Romatoid artrit hastalarında vizit kompliance'ına göre regresyon analizi	55

ÖZET

Amaç: Romatoid artrit (RA) tanılı hastalarda ziyaret uyumunun hastalık aktivitesi ve klinik bulgular üzerindeki etkilerini incelemeyi hedefleyen çalışmamızda; hastalık aktivite skorları ve yaşam kalitesi ile ziyaret uyumu arasındaki ilişkiyi analiz ederek bu bulguların hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıt üzerindeki rolünü değerlendirmeyi ve sonuçlara göre tedavi yönetimi ile hasta eğitimi stratejilerini iyileştirmeye yönelik öneriler sunmayı amaçlamaktadır.

Metod: Çalışmaya, en az bir yıldır RA tanısı olan 216 hasta dahil edilmiştir. Başvuru sırasında hastaların klinik verileri ve fizik muayene sonuçları kaydedilmiştir. Bir yıl içinde en az dört poliklinik ziyareti gerçekleştirenler “vizit kompliant” olarak sınıflandırılmıştır. Hasta Global, SF-36, HAQ, PUKI, HAD ve MAF gibi anketler uygulanarak DAS-28, SDAI ve CDAI skorları hesaplanmış ve bu skorlarla ziyaret uyumu arasındaki ilişki analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, ziyaret kompliance olan hastalar ortalama 49.3 ± 14 yaşında iken kompliant olmayanlar 55.9 ± 14.7 yaşındadır. Çalışmaya katılan kadınlardan $93(\%70,5)$ ’ü ve erkeklerden $39(\%29,5)$ ’u ziyaret kompliant olarak değerlendirilmiştir. Demografik özellikler içinde yaş, cinsiyet, eğitim durumu, fiziksel aktivite ve randevu türü ziyaret uyumunu etkileyen faktörlerdendir. Klinik özellikler arasında ise uzun hastalık süresi, tanı gecikmesi, ilaç uyumu, osteoporoz, sabah tutukluğu, romatoid nodül ve eroziv eklem varlığı ile ESH ve CRP yüksekliği ($p < 0.001$) ziyaret uyumuyla ilişkilidir. Ayrıca, DAS-28, SDAI, CDAI skorları ziyaret uyumu düşük hastalarda yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Aynı şekilde, yaşam kalitesi ölçütlerinden olan HAQ, PUKI, HAD ve MAF skorları da kompliant olmayan hastalarda yüksek olarak kaydedilmiştir ($p < 0.001$). Bu bulgular, ziyaret uyumunun hastalık yönetiminde ve tedavi başarısında kilit bir rol oynadığını, komplikasyon risklerini azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede önemli olduğunu göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışmada, özellikle hastalık aktivitesi yüksek olan, inflamasyon ve sabah tutukluğu gibi klinik belirtilere sahip hastaların ziyaret uyumunda zorluk yaşadığını ve tedavi başarısının artırılması için daha fazla destek gerektirdiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, ziyaret kompliance

ABSTRACT

Aim: This study aims to investigate the impact of visit compliance on disease activity and clinical outcomes in patients with rheumatoid arthritis (RA). By analyzing the relationship between visit compliance, disease activity scores, and quality of life, we aim to evaluate the role of these findings in disease progression and treatment response. Based on the results, the study seeks to propose recommendations to improve treatment management and patient education strategies.

Methods: The study included 216 patients diagnosed with RA for at least one year. Clinical data and physical examination findings were recorded at the time of enrollment. Patients who attended at least four outpatient visits within a year were classified as “visit compliant.” Questionnaires such as Patient Global, SF-36, HAQ, PUKI, HAD, and MAF were administered, and DAS-28, SDAI, and CDAI scores were calculated. The relationship between these scores and visit compliance was analyzed.

Results: The average age of visit-compliant patients was 49.3 ± 14 years, while non-compliant patients had an average age of 55.9 ± 14.7 years. Among female participants, 93 (70.5%) were classified as visit compliant, compared to 39 (29.5%) of male participants. Demographic factors influencing visit compliance included age, gender, education level, physical activity, and appointment type. Clinical features associated with visit compliance were longer disease duration, delayed diagnosis, medication adherence, presence of osteoporosis, morning stiffness, rheumatoid nodules, erosive joints, and elevated ESR and CRP levels ($p < 0.001$). Furthermore, DAS-28, SDAI, and CDAI scores were significantly higher in patients with low visit compliance ($p < 0.001$). Similarly, quality of life measures such as HAQ, PUKI, HAD, and MAF scores were worse in non-compliant patients ($p < 0.001$). These findings highlight the crucial role of visit compliance in disease management, improving treatment outcomes, reducing complication risks, and enhancing quality of life.

Conclusion: This study demonstrates that patients with higher disease activity, inflammation, and clinical symptoms such as morning stiffness face challenges in maintaining visit compliance. Enhanced support is essential to improve treatment success in these patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, visit compliance

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), öncelikli olarak eklemleri etkileyen, ancak sistemik bir inflamatuvar hastalık olması nedeniyle ekstra-artiküler tutulumu da yol açabilen kronik bir otoimmün hastalıktır. RA'nın patofizyolojisi, sinovyum dokularını hedef alan anormal bir immün yanıt ile karakterizedir. Bu süreç, kalıcı sinoviyal inflamasyon, kıkırdak ve kemik dokusunda progresif yıkım ve sonunda eklem deformiteleri ile sonuçlanır. Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin, özellikle sigara kullanımı ve mikrobiyal enfeksiyonların, hastalığın başlangıcında ve progresyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (1, 2).

Romatoid artrit klinik seyri bireyler arasında değişkenlik gösterebilir; bazı hastalarda hızlı eklem destrüksiyonu ve ciddi fonksiyon kaybı gelişirken, diğerlerinde daha yavaş ilerleyen bir hastalık seyri gözlenebilir. Hastalığın erken evrede tanınması ve tedaviye erken başlanması, uzun dönem fonksiyonel sonuçları iyileştirmede kritik öneme sahiptir (3). Son yıllarda, RA tedavisinde biyolojik ajanlar ve hedefe yönelik sentetik DMARD'ların kullanıma girmesiyle tedavi seçenekleri genişlemiş ve hastaların büyük bir kısmında hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması mümkün olmuştur (4). Bu tedavi ajanları, sadece semptomları kontrol altına almakla kalmayıp, aynı zamanda eklem hasarının ilerlemesini de yavaşlatma potansiyeline sahiptir.

Romatoid artrit hastalarının tedavi sürecinde vizit kompliyansının sağlanması, hastalığın yönetimi ve tedavi başarısı açısından kritik bir öneme sahiptir. Hastaların düzenli sağlık kontrollerine katılması ve takip randevularına uyum sağlaması, hastalığın ilerleyişinin etkin bir şekilde izlenmesi ve tedavi planlarının gerektiğinde zamanında revize edilmesi açısından hayati rol oynar. Bu süreçte hastaların, tedavi ekibi ile sürekli ve etkili bir iletişim içerisinde olmaları, yalnızca tedaviye yönelik bireysel motivasyonlarını artırmakla kalmaz, aynı zamanda tedavi sürecindeki değişikliklere hızlı bir şekilde yanıt verme olanağı da sunar. Olası komplikasyonların erken tespiti, hastalığın kontrol altında tutulmasında ve hastaların yaşam kalitesinin korunmasında büyük önem taşır. Ayrıca, düzenli izlem ve değerlendirmeler sayesinde, tedaviye verilen yanıtların objektif bir şekilde değerlendirilmesi mümkün olur, bu da tedavi stratejilerinin optimize edilmesini sağlar. Sonuç olarak, vizit kompliyansı, romatoid artrit hastalarının uzun vadeli sağlık sonuçlarını iyileştirmek ve yaşam kalitelerini artırmak için vazgeçilmez bir unsurdur (5).

Bu çalışmanın temel amacı, RA tanılı hastalarda vizit uyumunun, hastalık aktivitesi ve klinik bulgular üzerindeki etkisini derinlemesine incelemektir. Özellikle, hastalık aktivite skorları ve yaşam kalitesi indeksleri ile vizit uyumu arasındaki korelasyonun, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıt üzerindeki potansiyel etkilerini analiz ederek, tedavi yönetimi ve hasta eğitimi stratejilerinde iyileştirmeler yapılmasına yönelik veri sağlamayı hedeflemektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

2.1.1. Tanım

Romatoid artrit, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, inflamatuvar özellikte, periferik eklemleri simetrik olarak etkileyen bir poliartrit olarak tanımlanmaktadır (1). Hastalığın seyri büyük bir değişkenlik göstermekte olup, alevlenme ve remisyon dönemleriyle karakterizedir. Kontrol altına alınamayan inflamasyon, zamanla ilerleyici eklem hasarına, ağrıya, kalıcı sakatlıklara ve çoğu hastada yaşam kalitesinde düşüşe neden olmaktadır. Romatoid artrit genellikle sinsi başlangıç göstermekte olup öncelikle el, el bileği gibi küçük eklemleri tutar. Ayrıca ciddi ekstra-artiküler organ tutulumlarına da neden olabilir; bunlar arasında pulmoner fibrozis, perikardit ve vaskülit bulunmaktadır ve tedavi edilmediği zaman başta eklemler olmak üzere eklem dışı organlarda da disfonksiyon yarattığı için artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (6).

Tanı koyarken özellikle erken dönemlerinde Sjögren Sendromu, dermatomiyozit, SLE, miks konnektif bağ doku hastalıkları ve anti-sentetaz antikor sendromu gibi bağ doku hastalıkları, reaktif artrit, psöriyatik artrit ile ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Romatoid artritin yaygınlığı ve sıklığı üzerine yapılan birçok epidemiyolojik çalışma, hastalığın farklı coğrafi bölgelerde ve popülasyonlar arasında belirgin farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle, Kuzey Avrupa'da yapılan çalışmalarda, hastalığın ortalama insidansı her 100.000 kişide 24 ila 36 arasında değişmekte olup, bu bölgede yaklaşık olarak 29 vaka tespit edilmiştir. Kuzey Amerika'da ise bu oran daha yüksek olup, 31 ila 45 arasında değişen 38 vaka olarak rapor edilmiştir. Buna karşın, Güney Avrupa'da hastalığın insidansı daha düşük düzeyde olup, her 100.000 kişide 9 ila 24 arasında değişen 16,5 vaka olarak kaydedilmiştir. Bu farklılıklar, genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin hastalığın yaygınlığı üzerindeki etkisini göstermektedir (7).

Romatoid artrit insidansının cinsiyetler arasında da belirgin farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Kadınlarda erkeklere kıyasla hastalığın görülme sıklığı belirgin şekilde daha yüksek olup, cinsiyet oranı çoğu çalışmada yaklaşık olarak 2:1 ile 3:1 arasında değişmektedir. Bu durum, özellikle postpartum ve perimenopozal dönemde daha belirgin hale gelmektedir. Bu bulgular, romatoid artritin gelişiminde üreme ve hormonal faktörlerin önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, yaşlı nüfusta, yani

geriatrik dönemde, kadın ve erkeklerdeki insidans oranlarının eşitlendiği gözlemlenmektedir; bu da hastalığın yaşa bağlı olarak hormon seviyelerindeki değişimlerle ilişkili olabileceğini işaret etmektedir (8). Geriatrik döneme bakıldığında zaman zaman kadın erkek oranı eşitlendiği görülmektedir.

Romatoid artrit her yaş grubunda görülebilen bir hastalık olmasına rağmen, en yaygın olarak 50 yaş civarında ortaya çıkmaktadır. Bu yaş grubunda hastalığın prevalansı ve insidansı daha yüksek olup, genellikle yaşamın orta yaş dönemlerinde hastalığın ilk belirtileri belirgin hale gelmektedir. Erken tanı ve tedavi ile hastalığın ilerleyişi yavaşlatılabilir, bu nedenle yaşlı bireylerde ve risk altındaki gruplarda dikkatli izlem gereklidir (9).

2.1.3. Etiyoloji

Romatoid artritin genetik ve epigenetik bileşenlere bağlı olarak ortaya çıktığı, ancak sigara dumanı, toz maruziyeti ve özellikle mikrobiyom gibi iç ortamı temsil eden çevresel faktörlerin de önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur ve bu etkenler hastalığın şiddetini ve gidişatını belirlemede rol almaktadır (10).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Romatoid artrit ile takipli hastaların %10'ununda birinci derece akrabasında da RA tanısı olması kalıtsal faktörlerin önemini vurgular. RA patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen 100'den fazla gen bulunmaktadır (11). RA ile bir gen arasındaki ilişki ilk olarak HLA(İnsan Lökosit Antijeni) ile saptanmıştır. HLA-DR4, HLADRB1*04 gen ürünlerini tanıyan HLA-DR'nin bir serotipi olup RA ile arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (12). HLA-DR4 pozitif olan kişilerde RA gelişme riskinde artış ve RA'lı kişilerde özellikle şiddetli hastalık ile ilişki gösterilmiştir (13). HLA-DRB1 molekülünün 70-74 aralığındaki amino asit dizilimi, RA ile ilişkilendirilmiştir ve bu diziye "ortak epitop" adı verilir (14). Ortak epitop DR-beta zincirinin üçüncü hipervariable bölgesinde bulunan Glutamin-Lösin-Arjinin-Alanin-Alanin dizilimidir (15). Buna karşılık DRB1301 gibi diğer HLA genleri "DERAA" sekansı içerir ve bu sekans içeriği, romatoid artritin azalmış oranıyla ilişkilidir (16). Protein fosfataz non-reseptör tip 22 (PTPN22)'nin yalnızca seropozitif RA ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bazı araştırmalar, PTPN22'nin hastalığın başlangıç yaşını etkileyebileceğini ve erkeklerde kadınlara göre daha belirgin bir etkisi olabileceğini öne sürmektedir. Ancak, PTPN22'nin hastalık aktivitesi veya radyografik erozyonlar üzerinde bir etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (17). İnsan Lökosit

Antijeni(HLA) ve PTPN22 dışında da RA ile ilişkili gen bölgeleri arasında TRAF1, STAT4, IL2RA, IL2RB, MMEL1, POU3F1, CTLA4, IRF4, FCGR3A, IL6R, CCL21, CCR6 ve CD40 gibi lokuslar örnek olarak verilebilir (18).

2.1.3.2. Çevresel Faktörler

Romatoid artrit, çevresel, diyetsetel ve yaşam tarzı faktörleri ile ilişkilendirilmiştir. Kadın cinsiyet , sigara dumanına maruziyet, silika maruziyeti, hava kirliliği, obezite, düşük D vitamini alımı, kırmızı et ve demir tüketiminin fazla olması artmış risk ile ilişkilendirilmiş olup balık ve omega yağ asidi tüketimi, orta düzeyde alkol alımı, sitatin kullanımı, oral kontraseptif kullanımı/hormon replasmanı azalmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu konuda literatürdeki veriler kısıtlı ve kafa karıştırıcıdır. Kadın cinsiyeti ve tütün dumanına maruziyet hastalık riskini belirgin şekilde artırırken, balık ve omega-3 yağ asidi tüketimi ile orta düzeyde alkol alımı, riski önemli ölçüde azaltan etkenler arasında sayılmaktadır (19).

Ayrıca birkaç büyük ölçekli epidemiyoloji çalışmasında sigara içmenin RA için erkeklerde kadınlara göre daha güçlü bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (20, 21).

2.1.3.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonların, immün kompleksler aracılığıyla romatoid faktör aktivasyonunu artırabileceği düşünülmektedir. Periodontal hastalıklardan sorumlu olan mikroorganizmalardan biri olan ‘Porphyromonas gingivalis’ Peptidil Arginin Deiminaz 4 (PADI4) enzimini eksprese eder ve bu enzim, insan proteinlerinin sitrülünlenmesine yol açar (22). Etyolojide en fazla suçlanmış mikrobiyolojik ajanlar arasında Parvovirüs B19, Chlamydia trachomatis, Mycobacterium tuberculosis, Escherichia coli, Epstein-Barr virüsü, Sitomegalovirus ve Rubella bulunmaktadır (23).

2.1.3.3. Hormonal Faktörler

RA hastalığının kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görüldüğü ve bu durumun hormonal farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Östrojen reseptörlerinin sinoviyal ve immün sistem hücrelerinde bulunduğu ve bu reseptörlerin polimorfizmlerinin RA gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (24). Nulliparite durumunda RA riskinin arttığı; gebelik süresince semptomların hafiflediği, ancak doğumdan sonra semptomların yeniden arttığı gözlemlenmiştir (14). Ayrıca, erken menarş

veya düzensiz adet döngüsüne sahip kadınların RA riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (25). Ancak, bu konudaki araştırmaların bulguları tutarsızlık göstermekte olup, cinsiyetin RA'nın ortaya çıkışı üzerindeki etkisi hala tam olarak anlaşılamamıştır (26).

2.1.4. Patogenez

Romatoid artrit patogenezinde hücrel ve humoral immünite rol almaktadır. Etkilenen eklemlerde, hem sinovyumda bulunan epitel hücreleri hem de lenf düğümlerinde ve lokal dokularda bulunan antijen sunan hücreler tarafından başlatılan otoantijen spesifik T ve B hücre yanıtları bulunmaktadır. Tetiklenmiş immün mekanizmalar ile sinovyum, infiltre edici hücreler olan T hücreleri, B hücreleri ve monositler ile infiltre edilmekte ve proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır (27).

Sinovyal makrofajlar, eklem sinovyumunda ve sinovyal sıvıda tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-10, IL-17, interferon (IFN) gama gibi sitokinleri salgılayarak bağışıklık süreçlerine katkıda bulunurlar. Otoimmünitede en önemli sitokinlerden biri olan IL-17 fibroblast benzeri sinovisit (FLS) ve makrofajları aktive ederek TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerin üretimini uyarıcı etkide bulunmaktadır. Bu süreçler sırasında, osteoklastların inflamasyon ve FLS aktivitesini birlikte uyarak kemik erozyonunun ilerlemesine yol açtığı bilinmektedir (28-30). Ek olarak, aktive edilmiş FLS'ler, kıkırdak dejenerasyonuna neden olan matriks metalloproteinaz (MMP) üretebilirler. Aktif B hücrelerinin nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) sinyal yolunun kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. FLS'ler, NF- κ B sinyal yolunu aktive ederek T hücrelerinin osteoklastların yüzeyindeki proteinlere bağlanmasına izin verebilir. Bu durum, osteoklast aktivitesini artırarak kemik erozyonunun daha da ilerlemesine yol açabilir (31). Ek olarak, FLS'ler bağışıklık hücreleriyle etkileşime girerek sinovyal dokularda ELS (ekstra-lenfoid yapı) oluşumunu destekleyerek bağışıklık tepkilerini aktivasyonuna yardımcı olabilirler (30). İkinci olarak, adaptif bağışıklık hücrelerinin sinoviyal alt tabaka içine infiltrasyonu gerçekleşir. Bu durum, kıkırdak-kemik arayüzlerinde periartiküler kemiği istila eden karakteristik "pannus" oluşumuna yol açar (32). Pannus, makrofajlar, FLS'ler, dendritik veya plazma hücreleri ve mast hücrelerinden oluşabilir ve hastalığın ileri evrelerinde hasar ve erozyon oluşumunu aracılık eder (33).

B lenfositlerin aktive edilmesi ile Romatoid Faktör (RF) ve Anti-Siklik Sitrüline Peptit(CCP) gibi antikor ve TNF- α , IL-6, IL-10 gibi sitokinler oluşur.

2.1.5. Otoantikörler

Romatoid artrit otoantikörlerin rolü, kapsamlı bir araştırma konusu olmasına rağmen, RA gelişimindeki kesin kesin etkileri henüz tam olarak anlaşılmamıştır.. Son on yılda, RA'nın ayırt edici bir özelliği olarak birçok otoantikör tanımlanmıştır. 1940 yılında Waaler, RA'lı bir hastanın serumunda hemaglutinasyon aktivitesine sahip faktörleri tanımlamış ve bu faktörler 1949 yılında Pike tarafından 'Romatoid Faktör' olarak adlandırılmıştır (34). 1964'te RA, SLE, Ankilozan Spondilit(AS) gibi hastalıkların da dahil olduğu çeşitli hastalıklarda antiperinükleer faktör tanımlanmıştır (35). Bu antikörler hakkında yeterince bilgi bulunmamakla birlikte, 1978'de keratin spesifik antikörlerin tanımlanmasına kadar RA'da otoantikörlerle ilgili önemli bir keşif yapılmamıştır.1990'larda yapılan çalışmalar, sitrülinsiyonun ve bunun romatoid artrit üzerindeki otoimmünite açısından öneminin anlaşılmasını sağlamış ve bu alanda önemli bir ilerleme kaydedilmiştir (36).

Otoantikörler genellikle otoreaktif B hücrelerinin Toll benzeri reseptörler (TLR) tarafından yönlendirilmesiyle plazma hücrelerine farklılaşmalarının ardından salgılanır ve üretilir (37). Hasta serumundan ve sinovyal sıvıdan izole edilen otoantikörler, RA patogenezinde kritik bir rol oynar (38). Otoantikörler, klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce pozitif hale gelir (39, 40). RA'lı hastaların %70-80'i, RF'ler ve anti-sitrüline protein antikörleri (ACPA'lar) gibi otoantikörler açısından pozitif bulunmuştur (4).

Romatoid Faktör'ün (RF), immünoglobulin (Ig) G'nin kristalize edilebilir bölgesindeki antijenik epitoplara hedeflediği ve çeşitli izotiplerde bulunduğu tespit edilmiştir (41). RF, romatoid artritli hastaların %69'unda bulunur ve hastalık için %60-85 arasında bir özgüllüğe sahiptir (42, 43).

Proteinlerin sitrülinsiyonu, birçok proteinin sitrüline dönüştüğü yaygın bir fizyolojik süreçtir. Ancak, bu süreç, peptidil arginin deiminaz (PADI) enziminin proteinlerdeki spesifik bağlanma bölgelerine etki ederek arginin yan zincirlerini sitrüline dönüştürmesiyle inflamasyon sırasında da gerçekleşebilir (44). Anti-sitrüline protein antikörlerinin (ACPA) keşfiyle birlikte, RA ile ilişkili post-translasyonel modifikasyonlar (PTM) tanımlanmıştır. RA ile ilişkilendirilen üç ana PTM sınıfı sitrülinsiyon, karbamilasyon ve oksidasyondur (45).

Anti-sitrüline protein antikörleri (ACPA) kavramı, sitrüline dönüşmüş epitopların perinükleer faktör ve anti-keratin antikörleri tarafından tanınan ortak hedefler olduğunun

keşfedilmesiyle ortaya çıkmıştır (44). ACPA, romatoid artrit için yüksek duyarlılık (%60-78) ve özgüllük (%97) göstermektedir (46). ACPA ölçümü için çeşitli testler kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan test, ilk olarak 2000 yılında tanıtılan CCP2 testidir. CCP3 testi ise CCP2'ye ek olarak sitriline epitoplar ilave edilerek geliştirilmiştir. CCP3.1 testi ise CCP2 ve anti-modifiye sitriline vimentin testleri ile karşılaştırıldığında biraz daha yüksek özgüllük göstermektedir (35, 46).

Romatoid Faktör ve ACPA pozitifliği olan hastalarda, hastalığın başlama riski %40'tır (47). Anti-nükleer antikor (ANA), RA hastalarında %10-35 oranında pozitif saptanabilir ve daha ciddi ilerleyen artiküler hastalık ve vaskülit riskiyle ilişkili olabilir. Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ise %0-70 oranında, genellikle p-ANCA pozitifliği şeklinde görülebilir. Romatoid artrit hastalarında, RF ve ACPA dışında tanı kriteri olarak kullanılmayan; anti-karbamilize edilmiş protein antikorları, anti-PADI ve anti-malondialdehit antikorları gibi çeşitli otoantikorlar da tanımlanmıştır.

2.1.6. Klinik

Romatoid artrit, otoimmün kökenli kronik simetrik inflamatuvar poliartritlerin en yaygın nedenidir. Genellikle el, el bileği, ayak bileği, ayak, diz, dirsek ve omuz gibi eklemleri simetrik olarak etkileyen poliartrit belirtileri gösterir. Hastalık artiküler yakınmalarla başlayabileceği gibi halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, hafif ateş gibi konstitüsyonel semptomlarla da kendini gösterebilir. Bunu takiben artralji , sabah tutukluğu gibi kas-iskelet sistemi semptomları ortaya çıkabilir. Prodrom dönem oldukça değişkendir ve haftalar veya aylar sürebilir, bu da hastalığın tanısının gecikmesine yol açabilir.

Sabah tutukluğu, artralji öncesinde veya sonrasında başlayabilir. RA'da sabah tutukluğu genellikle uyku sırasında ödemin inflamatuvar dokuda birikimiyle oluşur ve genellikle en az 30-60 dakika sürer ve fiziksel aktivite ile rahatlar. Sabah tutukluğu inflamatuvar artrit değişmeyen bulgusudur (48, 49).

Romatoid artritte kötü prognostik faktörler arasında kadın cinsiyet, sinsi başlangıç, akut faz yanıtlarının persistan yüksekliği, RF ve anti-CCP pozitifliği, ortak epitop varlığı, uzun süreli kronik sinovit, ekstraartiküler tutulumlar yer alır.

2.1.6.1. Artiküler tutulum

Romatoid artrit, tüm oynar eklemleri etkileyebilir, ancak en sık metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklemler, el bilekleri ve ayak

parmaklarının metatarsofalangeal (MTF) eklemlerinde görülür. El bileği, eldeki küçük eklemler dışında, üst ekstremitede en sık tutulan eklemdir. İlerleyen kronik RA hastalarında karakteristik eklem tutulumları ortaya çıkabilir ve tendon ile eklem hasarlarına bağlı olarak çeşitli deformiteler gelişebilir. Bu deformiteler arasında "kuğu boynu" deformitesi, "düğme iliği" (Boutonniere) deformitesi ve ulnar deviasyon öne çıkar (50). Üst ve alt ekstremitelerdeki diğer sinoviyal eklemler, örneğin dirsekler, omuzlar, ayak bilekleri ve dizler de sıklıkla etkilenir.

Dirsek, hem hastalığın erken hem de ileri evrelerinde sıklıkla ekstansiyon kaybı ile etkilenir ve olekranon bursiti de bu bölgede sık görülen bir durumdur (51). Omuz ekleminde en sık tutulan bölge humerusun süperolateral yüzeyidir (52). MTF eklemlerinde hassasiyet belirgin olabilir ve özellikle beşinci MTF eklemi en çok etkilenen bölgedir (53). Diz, alt ekstremitede en sık tutulan eklemdir ve romatoid artritli hastalarda popliteal (Baker) kistleri, fizik muayene sırasında popliteal fossanın palpasyonu ile tespit edilebilen kistler olarak gelişebilir (54). Hastalığın ilerleyen aşamalarında aksiyel iskelet tutulumu da meydana gelebilir; ancak aksiyel iskelette yalnızca servikal kolon etkilenir. Uzun süreli hastalık durumunda, C1-C2 tutulumu boyun ağrısı, boyun tutukluğu gibi atlanto-aksiyal subluksasyonla ilişkili semptomlara yol açabilir ve bu tutulum sonucunda nörolojik komplikasyon riski de bulunmaktadır (55).

2.1.6.2. Ekstra-artiküler tutulum

Romatoid artrit, sistemik bir kronik inflamatuvar hastalık olup, hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık sürecince romatoid nodüller, vaskülit, kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik, gastrointestinal, renal ve hematolojik sistemlerde görülen eklem dışı bulgulara neden olabilir.

2.1.6.2.1. Cilt tutulumu

Romatoid artrit hastalarında, romatoid nodüller, palmar eritem ve livedo retikülaris gibi cilt bulguları gözlenebilir. Romatoid nodüller, geçmişte RA'nın en yaygın görülen eklem dışı belirtilerinden biri olarak kabul edilse de, etkili tedavilerin artması ve biyolojik ilaçların kullanımının başlamasıyla bu oran azalma eğilimi göstermektedir. Genellikle olekranon gibi basınç noktalarında bulunurlar; ancak el ve ayak eklemleri, patella ve aşıl tendonları üzerinde de görülebilirler (56). Hastalığın aktif dönemlerinde büyüme eğilimindeyken, hastalığın kontrol altına alınması ile küçülebilir veya kaybolabilirler.

Romatoid nodüller, seropozitif hastalarda seronegatif hastalara kıyasla daha sık görülür ve özellikle sigara içen erkeklerde romatoid nodül gelişme riski daha yüksektir (57). Eğer romatoid nodül sayısı birden fazla ise, bu durum MTX tedavisiyle ilişkili olabilir ve hızlandırılmış romatoid nodüloz olarak adlandırılır (58).

Romatoid artrit ile ilişkili diğer cilt bulguları arasında Sweet sendromu, nötrofilik dermatozlar ve piyoderma gangrenozum bulunur. Bu durumlar nadir görülmekle birlikte, RA'nın çeşitli cilt komplikasyonlarından bazıları olarak bilinir (59).

2.1.6.2.2. Hematolojik tutulum

Romatoid artritli hastalarda hematolojik tutulum anemi, nötropeni, trombositoz, trombositopeni ve eozinofili gibi durumları içerebilir. Romatoid artrit hastalarında artan inflamatuvar sitokin üretimi, kemik iliğinde sitokin aracılı eritropoetin yanıtının azalmasına neden olabilir, bu da yeterli demir depoları olsa bile yetersiz eritropoezise yol açabilir (60). RA'da görülen anemi genellikle normokrom normositer özellikte kronik hastalık anemisi; ancak MTX kullanımına bağlı folik asit eksikliği sonucu makrositer anemi de gelişebilir. Kronik hastalık anemisine, demir depolarının yetersizliğine bağlı demir eksikliği anemisi de eklenebilir. Hastalığın aktif dönemlerinde trombositoz görülebilir ve bu dönemdeki hematolojik değişiklikler, hastalığın kontrol altına alınmasıyla düzelebilir, tedavi gerektirmez. Aktif hastalığın bir diğer hematolojik göstergesi ise eozinofilidir; bu durum aynı zamanda ilaçlara karşı aşırı duyarlılığı da gösterebilir (60).

Lenfoproliferatif hastalıklar, romatoid artrit tanısı almış hastalarda artan sıklıkta görülebilir. Özellikle hastalığı uzun süre remisyona girmeyen hastalarda lenfoma riskinin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, RA ile birlikte görülen Sjögren Sendromu varlığında da lenfoma riskinde artış saptanmıştır (61, 62). Romatoid artrit tanısı alan hastaların %1'inden azında görülen Felty sendromu (FS), nötropeni ve splenomegali gibi belirtilerle karakterizedir. Felty sendromu olan hastaların çoğunda otoantikör pozitifliği bulunur. Bu hastaların %95'ten fazlasında RF pozitif, %47 ila %100'ünde ise antinükleer antikör (ANA) pozitifdir. Hastaların %78'i HLA-DR4*0401 antijenine sahiptir. Klinik olarak, romatoid nodüller, lenfadenopati, hepatopati, vaskülit, bacak ülserleri ve cilt pigmentasyonu gibi ciddi ekstra-artiküler bulgular görülebilir (63).

2.1.6.2.3. Pulmoner tutulum

Pulmoner tutulum, RA'lı hastalarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) şeklinde ortaya çıkabilir ve bu durum, mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. İAH için risk faktörleri

arasında erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içiciliği, seropozitivite ve yüksek hastalık aktivitesi yer alır. İlk klinik belirtiler genellikle kuru öksürük ve egzersiz sırasında nefes darlığıdır. RA hastalarında görülen İAH genellikle tedaviye dirençli olup, yüksek mortalite oranına sahiptir. Bu hastalarda en sık görülen histopatolojik tip "usual interstisyel pnömoni"dir; bu özellik, diğer bağ doku hastalıklarından farklılık gösterir. RA'nın pulmoner tutulumu ayrıca plörit şeklinde de ortaya çıkabilir. Hastalarda göğüs ağrısı ve nefes darlığı görülebilir, ancak çoğu zaman asemptomatik seyir izler. Plevral efüzyon sıvısı, monosit ve nötrofil hücrelerinin hakim olduğu eksudatif bir özellik gösterir. Ayrıca bu hastalarda farklı boyutlarda görülebilen pulmoner nodüller de bulunabilir ve genellikle semptom vermezler. Bu nodüller genellikle kutanöz nodüllerle ilişkilidir (64). RA'da görülen diğer pulmoner tutulumlar arasında ilaçlara bağlı sekonder akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve pnömokonyozun eşlik ettiği Kaplan sendromu sayılabilir.

2.1.6.2.4. Kardiyovasküler tutulum

Romatoid artritte en yaygın mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve kardiyak tutulumun en yaygın şekli perikardittir. En sık görülen kardiyak belirtiler arasında dispne, göğüs ağrısı ve taşikardi yer alır. Sistemik inflamasyon, karotis arterlerin intima ve media tabakalarının kalınlaşmasına yol açarak subklinik aterosklerotik hasara neden olabilir (65). RA hastalarında hiperkolesterolemi, metabolik sendrom ve hipertansiyon prevalansının yüksek olması, kardiyovasküler hastalıkların daha yüksek insidansını açıklamaktadır (66, 67). Ayrıca bu hastalarda valvüler lezyonlar, miyokardit, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ve koroner arterit gibi kardiyolojik tutulumlar da gözlenebilir (68).

2.1.6.2.5. Nörolojik tutulum

Romatoid artrit hastalarında nörolojik belirtiler, periferik ve santral sinir sistemi tutulumları şeklinde ortaya çıkabilir. Sinir sıkışmasına bağlı tuzak nöropatiler, RA'da en sık görülen nörolojik komplikasyonlardandır. En yaygın olanı, median sinir basısına bağlı gelişen karpal tünel sendromu gibi periferik nöropatilerdir. Tuzak nöropatileri genellikle sinovit şiddetiyle ilişkilidir. RA'da doğrudan santral sinir sistemi tutulumu nadir görülür. Servikal miyelopati ve menenjit santral sinir sistemi tutulumları arasında yer alır. Diğer nörolojik tutulumlar arasında otoimmün polinöropati, depresyon, uyku bozuklukları ve TNF- α ile ilişkili anksiyete ile miyelit gibi demiyelinizan bulgular sayılabilir (69).

2.1.6.2.6. Oküler tutulum

Romatoid artrite bağı primer göz tutulumu %1'den az sıklıkla görülmekte olup, episklerit ve sklerit gibi göz tutulumlarına yol açabilir (70). RA'nın Sjögren sendromu ile sık birlikte görülmesi nedeniyle keratokonjunktivit sikka da gelişebilir. RA, nekrotizan skleritin en önemli etyolojik faktörlerinden biridir. Ayrıca, tedavi sırasında kullanılan klorokin makülopatiye, steroidler ise katarakta neden olabilir (71).

2.1.6.2.7. Renal tutulum

Romatoid artritte görülen renal tutulum daha nadir olup, genellikle NSAİİ'lerin ve DMARD'ların kullanımı ile gelişen sekonder amiloidoz nedeniyle ortaya çıkar. En sık görülen primer böbrek lezyonu, mezengioproliferatif glomerülonefrit olup, membranöz ve diffüz glomerülonefritler de diğer primer renal tutulum şekillerindendir (72). Kontrol altına alınamayan sistemik inflamatuvar süreçlerde, artan serum amiloid A seviyeleri AA tipi amiloidozun gelişmesine yol açabilir; bu da renal hasara neden olabilen önemli bir faktördür (73).

2.1.6.2.8. Gastrointestinal tutulum

Gastrointestinal sistemde en sık karşılaşılan sorun, hastalığın aktif döneminden bağımsız karaciğer fonksiyon testlerindeki yüksekliklerdir. Bu yükseklikler genellikle ilaç kullanımına bağlıdır ve MTX, leflunomid, sülfasalazin, hidroksiklorokin v.b. ilaçlar örnek verilebilir; bu durum, ilacın kesilmesiyle reversible olarak düzelebilir. RA'nın nadiren de olsa karaciğer fibrozisine yol açabileceği bildirilmiştir. Romatoid vaskülit durumunda ise gastrointestinal tutulum daha sık görülür. Bu durumda, iskemik ülserlerden perforasyona kadar değişen klinik tablolar ortaya çıkabilir (74).

2.1.6.2.9. Vasküler tutulum

Romatoid vaskülit, RA'da görülen komplikasyonlardan biridir ve genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Çoğunlukla cilt bulguları ile kendini gösterir; peteşi, purpura, periungual enfarktüs (Bywater lezyonları) gibi belirtiler görülebilir. Romatoid vaskülitin klinik bulguları splinter hemorajiden derin ülser ve gangrene kadar geniş bir yelpazede değişkenlik gösterebilir (59).

2.1.6.2.10. Diğer tutulumlar

Romatoid artritte sistemik inflamasyon, M-CSF ve RANKL gibi büyüme faktörlerinin artışıyla osteoklast farklılaşmasına ve kemik rezorpsiyonuna yol açarak

fraktür riskini artırabilir (75, 76). Steroid kullanımının da bu duruma katkıda bulunarak, hastaların yaklaşık %20-30'unda osteopeni ve osteoporoz görülmesine neden olabilir (77). RA, nadir durumlarda kas tutulumu yaparak nekrotizan miyozit şeklinde ortaya çıkabilir (78).

2.1.7. Laboratuvar

Romatoid artrit yönetiminde laboratuvar testleri, tanının doğrulanması, prognozun belirlenmesi, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve olası yan etkilerin takibi için klinisyene rehberlik eden önemli parametrelerdir.

En yaygın kullanılan akut faz reaktanları, inflamasyonla non-spesifik olarak artan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP)'dir. ESH ve CRP hastalık hakkında kesin bilgi vermese de tanı aşamasında ve hastalık takibinde inflamasyonun şiddeti ve tedavi etkinliği hakkında bilgi verir. Ancak CRP ve ESH yüksekliği, inflamasyonun tipi açısından spesifik değildir; bu değerler enfeksiyonlar, maligniteler, travma, ameliyatlara ve diğer çeşitli inflamatuvar durumlarda da artabileceği için spesifik değildir (79). ESH ve CRP, 2010 ACR/EULAR (Amerikan Romatizma Derneği/Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği) kriterlerinde tanı ölçütleri arasında yer almıştır. DAS-28 CRP-Sedim, Basit Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI) gibi hastalık aktivite skorları da inflamatuvar hastalıkların aktivitesini objektif olarak ölçmek ve tedavi planlamasında kullanılır (80-82).

RA hastalarında radyolojik hasar, RF ve tedaviye verilen yanıttan bağımsız olarak CRP düzeyi ve ESH ile ilişkili bulunmuştur. ESH ve CRP seviyelerinin her ikisinin de yüksek olması, sadece CRP'nin tek başına ölçümünden daha güçlü bir radyolojik progresyon göstergesi olarak kabul edilmiştir (83).

Bazı hastalarda RA aktivitesi belirtileri olmasına rağmen normal CRP düzeyleri olabilir, bu da hastalığın klinik seyrinin ve inflamasyonun karmaşıklığını yansıtır. Bu durum, RA'da inflamasyonun sadece CRP ile değil, ESH ve klinik değerlendirmeler gibi diğer belirteçlerle de değerlendirilmesi gerektiğini vurgular (84, 85).

Romatoid faktör RA tanısında sık kullanılan bir laboratuvar testidir ve pozitif sonuçlar çoğunlukla RA hastalığına işaret eder. Ancak RF pozitifliği RA dışındaki durumlarda da görülebilir. Örneğin, ileri yaşlardaki sağlıklı bireylerde RF pozitifliği artar ve 85 yaş üzerindeki kişilerde %25'in üzerine çıkabilir (86). SLE, Sjögren sendromu, hepatit B ve C, tüberküloz, siroz, sarkoidoz, mikst esansiyel kriyoglobulinemi, lepra ve

leishmaniasis gibi durumlarda da RF pozitif saptanabilir. Bu nedenle, tanı için tek başına yeterli değildir; hastaların klinik semptomları, diğer laboratuvar testleri ve radyolojik bulgular da değerlendirilmelidir (87). Yüksek titrede RF pozitifliği, yüksek hastalık aktivitesinden ziyade, hastalığın hızlı progresyonu, ekstraartiküler tutulum, kötü prognoz ve radyolojik ilerleme ile ilişkilidir (88). CCP testi, RA tanısında ve hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde RF testine göre daha yüksek pozitif prediktif değere sahiptir ve bu testin pozitifliği genellikle daha ciddi hastalık belirtileri, radyografik progresyon ve tedaviye yanıtın düşük olması ile ilişkilendirilir (88, 89). Yüksek özgüllüğe sahip olan anti-CCP, bazı otoimmün romatizmal hastalıklarda, tüberküloz ve kronik akciğer hastalıkları gibi durumlarda da pozitif olabilir (90). Artrosentez ile alınan sinoviyal sıvı analizi, RA gibi eklem hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılır ve eklemdaki inflamasyonun varlığını gösterir. Sinoviyal sıvıda, akışkanlığın azalması, protein oranının artması, glukoz seviyesinin normal veya hafif düşük olması beklenir. Lökosit sayısı genellikle 1500 ile 25.000/ mm³ arasında olup, çoğunlukla polimorfonükleer hücrelerden oluşur. 25.000/ mm³'ten yüksek hücre sayıları nadir olup, aktif hastalıklarda ortaya çıkabilir. Altta yatan enfeksiyonu dışlamak için mikroskopik inceleme ve eklem sıvısı kültürü gereklidir. RA'da sinovyal sıvı, yüksek serum seviyelerine rağmen düşük C3 ve C4 seviyeleri de gösterebilir; bu bulgular, eklemdaki inflamasyonun derecesi ve tipi hakkında önemli bilgiler sunar (91, 92).

2.1.8. Görüntüleme

Romatoid artrit değerlendirmesinde radyolojik görüntüleme önemli bir rol oynar, çünkü eklemlerdeki hasarı objektif bir şekilde değerlendirmeye ve tedavi kararlarını desteklemeye yardımcı olur (93). Bu görüntüleme yöntemleri arasında Konvansiyonel Radyoloji, Ultrasonografi (USG), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pozisyon Emisyon Tomografi (PET) Artrografi ve Sintigrafi bulunur (94). Ayrıca, pulmoner tutulumun değerlendirilmesi için toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) kullanılmaktadır.

Konvansiyonel radyoloji, eklem erozyonları, ankiloz, artmış sinovial sıvı varlığı ve yumuşak doku şişliği gibi bulguların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır. Aynı zamanda, kıkırdak kaybı ve kemik erozyonlarını tespit etmek, hastalığın progresyonunu değerlendirmek ve cerrahi tedavi kararlarını belirlemek için de önemlidir (95). Ancak bu yöntem, erken teşhis ve hastalığın çeşitli evrelerindeki yumuşak doku anormalliklerini tam

göstermemektedir. Son yıllarda USG ve MRG'daki ilerlemelerle bu eksiklikler giderilmeye çalışılmıştır.

Hastalığın progresif seyrini göstermek için güncel altın standart radyolojik yöntem, direkt grafidir. El ve ayak grafileri sıklıkla kullanılır. Hastalığın başlangıç evresinde grafiler genellikle normal olabilir, ancak ilk başvuruda erozyonların tespit edilmesi, hastalığın olumsuz seyrettiğine işaret eder (96).

İleri evredeki hastalarda, direk radyografi sonuçları eklem tutulumunu gösterebilir; bu bulgular periartiküler osteopeni, eklem aralığı daralması ve marjinal kemik erozyonlarını içerir. Kıkırdak ve kemik erozyonları, kesinlikle spesifik olmasa da RA için tipik bulgular olarak kabul edilir ve genellikle ileri hastalık seviyesiyle ilişkilidir (97).

Ultrasonografi, hastalığın erken dönemlerinde direkt grafiden daha üstündür ve yumuşak doku inflamasyonu, tendon ve eklem sıvısı inflamasyonunu değerlendirmede önemli bir araçtır. Ayrıca, sonraki muayenelerde hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için de sıkça kullanılır. EULAR RA görüntüleme klavuzunda USG'nin önemini birçok kez vurgulamıştır (98, 99). RA'lı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, MRG yöntemi, MKF ve PIF eklemlerinde direkt radyografiye göre yedi kat daha fazla erozyon tespit etmiştir (100). T1 ağırlıklı ve gadolinyum kontrastlı MRG görüntülerinde kemik iliğinden gelen sinyal azalması, kemik iliği ödemi gösterir. Ayrıca, MRG, kemik erozyonlarının olası varlığını tahmin etmek için sinovyal kalınlaşmayı da ortaya koyabilir (101).

2.1.9. Tanı

Romatoid artrit teşhisi evrensel patognomonik testlerin eksikliği nedeniyle erken dönemde teşhisi zor olabilir. Geleneksel olarak, RA tanısı koymak için; sabah tutukluğu, üç veya daha fazla eklemden simetrik artrit, yükselmiş akut faz reaktanları, yükselmiş serolojik testler ve radyolojik olarak RA'nın kanıtı kriterlerinin en az altı hafta boyunca varlığı gereklidir. Bu kriterler, inflamatuvar artrit inflamatuvar olmayan artritlerden ayırt etmede yararlı olsa da, RA için yeterince spesifik değildir ve özellikle erken evre RA'nın tanınmasında önemli kısıtlılıklara sahiptir (102). Serolojik belirteçlerin geliştirilmesi, RA'nın daha erken ve doğru teşhis edilmesine yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Bu bağlamda, 2010 ACR/EULAR tanı kriterleri aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Tablo 1.):

1. En az bir eklemden sinovit bulunmalıdır.
2. Sinoviti daha iyi açıklayabilecek başka bir alternatif tanı bulunmamalıdır.
3. Dört farklı kategoriden (eklemlerin sayısı ve boyutu, serolojik testler, akut faz

reaktanları, semptom süresi) toplam en az 6 puan elde edilmelidir.

Bu kriterler, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularını dikkate alarak RA'nın teşhisinde daha spesifik bir yaklaşım sunar. Böylece, RA'nın erken dönemde doğru şekilde tanınması ve tedavi edilmesi mümkün olur.

Tablo 1. ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri

ACR/EULAR 2010 RA Tanı Kriterleri(3)	Puan
A. Eklemlerin sayısı ve boyutu	
1 büyük eklem (omuzlar, dirsekler, kalçalar, dizler ve ayak bilekleri)	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (MKF, PİF, 2-5 MTF, 1. İnterfalangeal eklemler ve bilekler)	2
4-10 küçük eklem	3
10'dan fazla eklem (en az 1 küçük eklem dahil)	5
B. RF veya Anti-CCP için serolojik test	
RF (-), CCP (-)	0
Düşük titrede* (+) RF veya düşük titrede (+) CCP	2
Yüksek titrede** (+) RF veya yüksek titrede (+) CCP	3
C. Akut faz reaktanları	
CRP ve ESH normal	0
CRP ve ESH yüksek	1
D. Semptomların süresi	
6 haftadan az	0
6 haftadan çok	1
*Düşük pozitif değer, normalin üst katından daha yüksek fakat 3 katından daha az olan değerlerdir.	
**Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olan değerlerdir.	

2010 ACR/EULAR kriterleri, distal interfalangeal, birinci karpometakarpal ve birinci metatarsofalangeal eklemleri tanı kriterleri dışında tutmuştur. Ayrıca, bu kriterler yalnızca eklem tutulumunun sistemik lupus eritematozus veya psöriazis gibi diğer inflamatuvar hastalıklarla açıklanamayacağı durumlarda uygulanır. Bu hastalıkları ekarte etmek için spesifik testler gereklidir. 1987 ACR RA sınıflandırma kriterleriyle kıyaslandığında, yeni kriterlerin RA olasılığını daha iyi tahmin ettiği, RA tanısında önceki kriterlerle aynı duyarlılığa sahip olduğu, ancak daha yüksek bir özgüllük ve negatif öngörü

değerine sahip olduğu belirtilmiştir. Bu, RA tanısında daha doğru ve güvenilir bir yaklaşım sunmayı amaçlanmaktadır (102).

2.1.10. Tedavi

Romatoid artrit hastalarında, eklemlerde geri dönüşü olmayan hasarların önlenmesi için erken tanı ve tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanması gerekmektedir. Erken müdahale, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve eklemlerde kalıcı hasarları önlemek açısından hayati önem taşır. Bu nedenle, RA tanısı konduğunda ve semptomlar ortaya çıktığında tedaviye hızlı bir şekilde başlanması önerilir.

Tedavinin temel amacı, inflamatuvar hastalık aktivitesine bağlı belirti ve semptomların ortadan kaldırılması ve uzun süreli klinik remisyon sağlanarak yaşam kalitesinin en üst düzeye çıkarılmasıdır. Tedavi hedefi olarak her zaman hastalık remisyonu veya oldukça düşük hastalık aktivitesi ön planda olmalıdır. Bu hedefler, RA gibi kronik inflamatuvar hastalıkların yönetiminde ana prensipleri oluşturur. Hastalık remisyonu, semptomların neredeyse tamamen yokluğunu ve hastalığın minimal düzeyde olduğunu ifade ederken, oldukça düşük hastalık aktivitesi ise semptomların hafif ve kontrol altında olduğu durumu tanımlar. Hastalığın erken dönemde bu hedeflere ulaşması, hastaların uzun vadeli sağlık sonuçlarını iyileştirebilir ve eklem hasarı gibi ilerleyici komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilir. Tedavi sürecinde bu hedeflere ulaşılmadığında, tedavi planı gözden geçirilmeli ve gerekli değişiklikler yapılmalıdır. Bu hastaların yaşam kalitesini artırmak ve hastalığı kontrol altında tutmak için önemlidir. Bu nedenle, tedavi stratejileri bu hedeflere göre belirlenmeli ve hastaların tedavi yanıtı düzenli olarak değerlendirilmelidir. Orta ve şiddetli hastalık aktivitesi olan hastalarda her ay, düşük hastalık aktivitesi veya klinik remisyon durumunda ise her 3-6 ayda bir hastalık aktivitesi değerlendirilmesi önerilmektedir (27, 103).

2.1.10.1. Nonfarmakolojik ve Önleyici Tedavi

Romatoid artritin tüm evrelerinde farmakolojik tedavilerin yanı sıra çeşitli yaklaşımlar da kullanılmaktadır. Tüm RA hastalarına, hastalıkla ilgili eğitim verilmeli, psikososyal destek sağlanmalı, dinlenme, egzersiz, fiziksel ve mesleki terapi programları uygulanmalıdır.. Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak amacıyla beslenme ve diyet danışmanlığı, sigara bırakma desteği ve lipid kontrolü gibi önlemler alınmalıdır. Ayrıca, osteoporozun taranması ve tedavisi ile immünsüpresif tedavilerin neden olabileceği enfeksiyöz komplikasyon riskini azaltmak için bağışıklama gibi diğer nonfarmakolojik ve

önleyici yaklaşımlar da uygulanmalıdır.

2.1.10.2. Farmakolojik Tedavi

Romatoid artrit farmakolojik tedavisinin temel amacı, eklem hasarına yol açabilecek sinovitin mümkün olan en kısa sürede kontrol altına alınmasıdır. İyi yönetilmeyen veya tedavi edilmeyen sinovit, eklemda kalıcı hasara yol açabilir ve hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir (104). Farmakolojik tedavi, DMARD'lar, NSAİİ'ler kortikosteroidler ve biyolojik ajanlar gibi çeşitli ilaç gruplarını içerir.

2.1.10.2.1. Non-Steroidal Antiinflatuvar İlaçlar

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar genellikle eklem iltihabı ve ağrı ile ilişkili semptomları hafifletmek için yaygın olarak kullanılır. Antiinflatuvar özellikleri sayesinde, inflamasyon nedeniyle oluşan ağrı, şişlik ve sertlik gibi semptomları azaltabilirler. Ancak, NSAİİ'ler hastalığın altta yatan patofizyolojik mekanizmalarına etki etmezler; bu nedenle, hastalığın ilerlemesini durdurma veya hastalık aktivitesini değıştirme özelliğine sahip değillerdir. RA tedavisinde NSAİİ'ler genellikle DMARD'lar ve biyolojik ajanlar gibi diğer tedavi yöntemleriyle birlikte kullanılır. NSAİİ'lerin gastrointestinal, hematolojik, renal, kardiyovasküler yan etkileri olabilir. Asetillenmemiş salisilatlar, genellikle çok az gastrointestinal, renal veya hematolojik etkiye sahip olup mükemmel bir güvenlik profiline sahiptir; ancak yaygın olarak kullanılmazlar. Hematolojik güvenlik açısından selekoksib, meloksikam ve nabumeton tercih edilebilir; gastrointestinal güvenlik açısından selekoksib ve nabumeton öne çıkarken, yüksek etkinlik açısından ise indometazin ve piroksikam tercih edilebilir (105, 106).

2.1.10.2.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, RA hastalarında sıkça kullanılmaktadır ve kullanımları belirli durumlara göre değerdendirilmelidir. Özellikle yüksek hastalık aktivitesine sahip yeni RA hastalarında, DMARD tedavisine başlanırken veya tedavi planı revize edilirken, deksametazon, metilprednizolon, prednizon ve triamsinolon gibi glukokortikoidler (GKK) güçlü anti-inflatuvar ve immünsüpresif etkileri nedeniyle köprü tedavisi olarak uygulanabilir (107). RA hastalarının yaklaşık %50'si, hastalıklarını kontrol altında tutmak için günlük 2,5 ila 7,5 mg prednizon gibi düşük dozda kortikosteroidlere ihtiyaç duymaktadır (108). RA hastalarında erken dönemde kortikosteroid kullanımını, radyografik ilerlemeyi de içeren hastalığı modifiye edici etkiler göstermekte ve tedavi sonuçlarını iyileştirmektedir (109). Ancak, uzun vadeli kortikosteroid kullanımı, kilo alımı,

hiperglisemi, osteoporoz ve enfeksiyon riskinde artış gibi çeşitli yan etkilerle ilişkilidir. Bu tür toksisiteleri en aza indirmek için kortikosteroidleri mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede kullanılması, ardından dozun kademeli olarak azaltılarak kesilmesi önerilmektedir.

2.1.10.2.3. Hastalığı Modifiye Edici Ajanlar

Hastalığı modifiye etmek için kullanılan ilaçlar, RA tedavisinde hastalık aktivitesini kontrol altında almak, eklem hasarını azaltmak ve hastalığın ilerlemesini önlemek için kullanılır. Tedavi seçimi, genellikle hastalığın şiddeti, aktivitesi, yan etki profili, hasta özellikleri ve diğer klinik faktörlere göre belirlenir. Her hasta için uygun olan tedavi planı, dikkatlice değerlendirilerek oluşturulmalıdır. DMARD'ların etkili olabilmesi için genellikle altı hafta ile altı ay arasında bir süreye ihtiyaç duyulur. Bu ilaçlar yavaş etkili olduğu için tedaviye erken başlamak önemlidir (110). RA tanısı konulduktan hemen sonra DMARD tedavisi başlanan hastalarla, tedavinin geciktirildiği hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, erken tedavi başlanan hastalarda radyolojik ilerlemenin yavaşladığı ve fonksiyonel iyileşmenin daha belirgin olduğu görülmüştür. Ayrıca DMARD'lar etkili bir şekilde kullanıldığında, glukokortikoidlerin başarılı bir şekilde azaltılması da mümkün hale gelmiştir (111, 112).

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan çeşitli DMARD'lar şunlardır:(Tablo 2)

Tablo 2. Hastalığı Modifiye Edici Ajanlar

DMARD'lar	Kategori	İlaçlar
1. Sentetik DMARD'lar	1.A. Konvansiyonel DMARD'lar	Metotreksat, Leflunomid, Hidroksiklorokin, Sülfasalazin, Azatiopürin, Siklofosfamid, Altın Tuzları, D-Penisilamin
	1.B. Hedeflenen Sentetik DMARD'lar	Tofasitinib, Upadasitinib, Barisitinib
2.Biyolojik DMARD'lar(TNF- α İnhibitörleri)		Etanercept, İnfliksımab, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab Pegol
3.Diğer Biyolojik DMARD'lar	İnterlökin 6 İnhibitörleri	Tocilizumab, Sarilumab
	T hücresi Kostimülasyon İnhibitörü	Abatacept(CTLA4-Ig)
	Anti-CD20 B Hücresi Tüketen Monoklonal Antikor	Rituksımab
	İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti	Anakinra

-Konvansiyonel DMARD'lar

Metotreksat

Metotreksat (MTX) dihidrofolik asidin dihidrofolat redüktaz enzimine bağlanmasını yarışmalı bir şekilde engelleyen bir folik asit analogudur. RA hastalarında kontrendikasyon veya ilaç intoleransı yoksa monoterapide ilk tercih edilen ilaç MTX'dir. Yüksek etkinliği, düşük maliyeti, güvenilirliği nedeniyle ilk sırada önerilmektedir. Ayrıca, MTX kombinasyon tedavilerinde de sıklıkla ilk tercih edilen ilaçtır (113).

Önerilen tedavi planı, başlangıçta haftada 10-15 mg MTX dozu ile başlayıp, ardından her ay 5 mg'lık artışlarla haftada 20-25 mg'lık hedef doza ulaşmayı içerir (114). MTX hem oral hem de subkutan formun kullanımı, ilk yıl içinde tedavi revizyonu ihtiyacını azaltmış ancak klinik remisyon ve toksisite açısından anlamlı bir fark yaratmamıştır (115). MTX'in etki başlangıç süresi 4-8 hafta arasında olup, etkisi 24. haftada en yüksek seviyeye ulaşır. Tedaviye başlandıktan sonra, 12 hafta içinde beklenen yanıt alınamazsa veya 24 hafta sonunda ideal dozlarla hastalık remisyonu sağlanamazsa, tedavi yeniden değerlendirilmelidir (116, 117).

Metotreksat başlanan hastalarda hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri düzenli olarak takip edilmelidir. MTX kullanımı sırasında en sık görülen yan etkiler arasında oral aftlar, dispeptik yakınmalar, hepatotoksisite, kemik iliği supresyonu ve nadiren pnömonit bulunur. Pnömonit haricindeki yan etkiler doz regülasyonu ve folik asit (1-4 mg/gün) kullanımı ile kontrol edilebilir. İnterstisyel pnömonit, hipersensitivite reaksiyonu olarak ortaya çıkan ve öngörülemeyen bir yan etki olup, MTX kesilmezse veya yeniden başlanırsa ölümcül olma riski taşır (113). MTX, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30 olan evre 4 kronik böbrek hastalığı (KBH) hastaları, hamile veya hamilelik planlayan hastalarda, yoğun alkol kullanımı ve karaciğer yetmezliği (Hepatit B ve C vb.) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliğinde ilacın toksisite riski belirgin şekilde arttığından,, doz ayarlaması yapılması önerilir. Ayrıca, MTX teratojenik etkileri nedeniyle, ilacın kesildikten sonra 2 ay boyunca hamilelikten kaçınılmalıdır (118).

Leflunomid

Leflunomid (LEF), pirimidin sentezini önemli ölçüde inhibe ederek immünomodülatör ve immünsüpresif etkiler gösteren, gastrointestinal sistemden hızla emilen oral bir ilaçtır. Emildikten sonra aktif formu olan teriflunomid (bir

malononitrilamid) haline dönüşür. Teriflunomidin serum yarı ömrü yaklaşık 15 gündür; ancak aktif metaboliti geniş bir enterohepatik dolaşıma girer ve 0.02 mg/L'nin üzerindeki plazma seviyeleri iki yıla kadar sürebilir (119, 120). LEF, RA'da kemik ve kıkırdak yıkımını geciktirerek geri dönüşümsüz eklem hasarını önler. Ayrıca, sinoviti azaltarak hastalığın sistemik semptomlarını hafifletir (121). Monoterapide önerilen günlük doz 20 mg/gün iken, intoleransı durumunda veya MTX ile kombinasyon tedavisinde 10 mg/gün şeklinde kullanılabilir. LEF tedavisi gören hastalarda ilk üç ay boyunca her 2-4 haftada bir tam kan sayımı, aminotransferazlar ve kreatinin bakılmalıdır. Sonrasında ise 4-8 haftada bir bakılmasının yeterli görülmektedir (122). LEF'in oral biyoyararlanımı yüksek olduğu için en sık görülen yan etkisi diyaredir; bu genellikle doz azaltımıyla hafifler. Diyarenin yanı sıra döküntü, reversibl alopesi, interstisyel akciğer hastalığı, hepatotoksisite ve kemik iliği supresyonu da yan etkiler arasında yer alır (123). LEF gebelik, laktasyon ve karaciğer hastalığı olan kişilerde kontrendikedir. Yarı ömrünün uzun ve teratojenik olmasından dolayı hamile kalmayı düşünen kişilerde kandaki ilaç düzeyinin belirli bir seviyenin altına inmesi beklenir.

Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HCQ), RA tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar ve immunomodülatör etkileri olan bir antimalaryal ilaçtır. RA'da genellikle monoterapi olarak tercih edilmemekle birlikte, kombinasyon tedavilerinde sıklıkla kullanılır. Bunun nedeni, kardiyovasküler ve metabolik koruyucu etkilerinden dolayı gerekse de toksik etkilerinin az olması, immünsupresif etkisinin olmaması dolayısıyla enfeksiyon riskini artırmaması, düşük maliyetli olması ve gebelerde bile güvenle kullanılabilmesidir (124, 125). HCQ günlük 200-400 mg dozunda oral olarak kullanılmalıdır. Antimalaryal ilaçların yan etkileri arasında alerjik cilt reaksiyonları, psikoz, nöbetler, miyopati ve retinal hasar bulunur. Özellikle kümülatif dozla ilişkili olarak ortaya çıkabilecek retinal toksisite için 5 yıllık kullanımın ardından yıllık göz kontrolü yapılması gerekmektedir (126).

Sülfasalazin

Sülfasalazin (SLZ), antibiyotik sulfapiridin ve antiinflamatuvar 5-aminosalisilik asidin birleşiminden oluşur. SLZ tedavisi, hassas ve şiş eklem skorları, ESH, CRP gibi hastalık aktivitesinin ölçümlerinde anlamlı farklılıklar yaratmaktadır (127). Genellikle başlangıç dozu olarak günde iki kez 500 mg alınır ve her hafta 500 mg artırılarak günde 2-3 gram seviyesine çıkarılır (125). Yan etkiler arasında gastrointestinal sistem irritasyon,

kemik iliği supresyonu ve karaciğer enzimlerinde artış yer alır. Kemik iliği ve hepatotoksisite riski, MTX'e göre daha düşüktür. Sülfasalazin, kronik hepatit C veya diğer karaciğer bozuklukları olan hastalar için önemli bir tedavi seçeneği olup, erkeklerde sperm sayısı ve motilitesinde geçici azalmaya yol açabilir. Etkisi genellikle 4-8 hafta içinde görülmeye başlar (94, 128).

Azatiopürin

Azatiopürin (AZA), pürin metabolizmasının antagonisti olarak olarak çalışan bir immünosupresif ve sitotoksik ajandır. Deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezinin inhibe eder. Tedaviye genellikle günde 25-50 mg ile başlanır ve iki hafta sonra hemogram stabilse doz artırılır. AZA'nın etkili olması genellikle 8 ile 12 hafta sürer. En yaygın yan etkileri arasında bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar, lökopeni ve trombositopeni gibi kemik iliği supresyonu ile bakteriyel ve viral enfeksiyon riskinde artış yer alır. RA'lı hastalarda AZA tedavisi, onkolojik ve hematolojik malignite riskinde düşük bir artışa neden olabilir (129). Gebelik, laktasyon, bilinen malignite öyküsü AZA'nın kontrendikasyonları arasındadır. AZA başlanan hastalarda diğer DMARD'larda olduğu gibi hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri kontrolü önerilmektedir.

Siklofosfamid

Siklofosfamid, ciddi yan etkileri ve yeni tedavi seçeneklerinin bulunması nedeniyle RA tedavisinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak, diğer tedavilere dirençli ve özellikle vaskülitte seyreden ağır RA vakalarında hala kullanılabilir. Günlük doz, oral yoldan 1.5-2.5 mg/kg olarak uygulanmakta olup, genellikle oral yolla 50-150 mg/gün veya parenteral yolla ayda bir kez 500-1000 mg/m² pulse şeklinde uygulanır. Yan etkileri arasında kemik iliği supresyonu, bulantı, kusma, ishal, saç dökülmesi, enfeksiyonlara yatkınlık, hemorajik sistit ve mesane kanseri bulunur. Tedavi sırasında aylık kan sayımı ile kemik iliği fonksiyonu ve idrar tetkiki ile mesane toksisitesi yakından izlenmelidir. Hemorajik sistit riskini azaltmak için, intravenöz pulse tedavisinde, her 1 mg siklofosfamide karşılık 1 mg mesna bölünmüş dozlarda verilir. Tedavinin sık görülen yan etkiler arasında erkek ve kadınlarda irreversibl infertilite ve ikincil maligniteler yer almaktadır (130).

-Hedeflenen Sentetik DMARD'lar (Janus Kinaz İnhibitörleri)

Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri, hematopoez ve bağışıklık hücresi fonksiyonu için

hücre içi sinyal iletimine katılan bir tirozin kinaz grubudur. JAK inhibitörleri (tofasitinib, upadasitinib, baricitinib), sitokin üretimini azaltarak RA tedavisinde ikinci basamak ajanlar olarak onaylanmış oral ajanlardır (131). Bu ilaçlar, konvansiyonel ve biyolojik DMARD'ların kullanımına rağmen yüksek hastalık aktivitesine sahip olan hastalarda kullanılmaktadır (132). JAK inhibitörlerinin kullanımıyla ilgili dikkat edilmesi gereken konulardan biri tüberküloz ve hepatit reaktivasyonu riskidir. Tedaviye başlamadan önce PPD veya Quantiferon testi yapılmalı ve hepatit markerları incelenmelidir. Eğer hasta geçirilmiş tüberküloz açısından risk taşıyorsa, tüberküloz profilaksisi düşünülmeli; hepatit markerlarından HbsAg pozitifliği veya AntiHbc IgG pozitifliği tespit edilirse hepatit profilaksisi açısından değerlendirilmelidir.

Tofasitinib

Tofasitinib, RA tedavisi için onaylanmış MTX'e üstünlük sağlayan ve Anti-TNF ajanlarla eşdeğer etkinlik gösteren ilk JAK-STAT yolak inhibitörüdür. Başlangıçta JAK 3'ü seçici olarak inhibe ettiği düşünülürken, daha sonra JAK-1 ve daha az ölçüde JAK-2 üzerinde de inhibitör etkiler gösterdiği bulunmuştur. Oral yolla, günde iki kez 5 mg dozunda kullanımı önerilmektedir. Tofasitinib kullanımı sırasında hastaların kan sayımları ve karaciğer fonksiyonları düzenli olarak izlenmelidir. MTX'i tolere edemeyen veya yeterli tedavi yanıtı alamayan hastalarda monoterapi olarak kullanılabileceği gibi, konvansiyonel DMARD'larla kombinasyon halinde de kullanılabilir (133).

Seropozitif hastalar, seronegatiflere kıyasla tofasitinibe daha düşük tedavi yanıtı gösterebilir. Tofasitinib, lenfopeni, nötropeni, anemi ve nadiren trombositopeni gibi kemik iliği supresyonuna yol açabilir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, kolesterol ester metabolizmasını azaltarak lipid seviyelerini ve majör kadiyovasküler olayların görülme sıklığını artırdığı gözlemlenmiştir (132, 134). Ayrıca, hepatik enzim düzeylerinde artışa neden olabilir. Özellikle 50 yaş üzeri RA hastalarında, Anti-TNF tedavi alan hastalara kıyasla enfeksiyon riskinde ciddi bir artış olduğu rapor edilmiştir. En sık görülen enfeksiyonlar nazofarenjit ve idrar yolu enfeksiyonu olup, Herpes zoster, tüberküloz ve hepatit B reaktivasyonu da görülebilir (133, 135). Bunlara ek olarak lenfoma ve akciğer, meme, mide gibi malign solid tümörlerin görülme sıklığında artış rapor edilmiştir (134).

Baricitinib

Baricitinib, başlangıçta JAK-1 ve JAK-2 inhibitörü olarak geliştirilmiş, ancak daha sonra tofasitinib gibi pan-JAK inhibitörü olarak sınıflandırılmıştır (136). Günlük olarak bir

kez 2-4 mg oral yolla uygulanır (137). Hem daha önce tedavi almamış hastalarda hem de yetersiz tedavi yanıtı gösteren hastalarda etkili bulunmuştur. Baricitinib ve tofasitinibin güvenlik profilleri benzer olarak değerlendirilmiştir.

Upadasitinib

Upadasitinib, tofasitinib ve baricitinibten farklı olarak JAK-1'i JAK-2 ve JAK-3'e kıyasla daha selektif bir şekilde inhibe eder. Günlük olarak 15 mg dozunda oral yolla kullanılır. Psöriatrik artrit tanılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, upadacitinib ve Anti-TNF'ler arasında majör kardiyovasküler advers olaylar, melanom dışı cilt kanserleri hariç maligniteler ve venöz tromboembolik olaylar gibi önemli advers olayların oranları hastalık endikasyonları arasında benzer bulunmuştur (138). Yan etki profilinin daha güvenli olması nedeniyle, pan-JAK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalara kıyasla seçici JAK-1 inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek ilaç devam oranı görülmektedir.

- Biyolojik DMARD'lar (TNF- α inhibitörleri)

Tümör Nekroz Faktör alfa inhibitörleri arasında infliksimab, adalimumab, golimumab, etanercept ve sertolizumab bulunmaktadır. Biyolojik DMARD grubunda yer alan infliksimab, adalimumab ve golimumab TNF inhibisyonu yoluyla; etanercept TNF reseptörü proteini inhibisyonu yoluyla; certolizumab ise pegile Fab fragmanı aracılığıyla TNF inhibisyonu gerçekleştirir. ACR, geleneksel DMARD tedavisi uygulanmadan Anti-TNF ilaçların kullanımını önermemektedir. Maksimum tolere edilebilen DMARD tedavisine rağmen tedavi hedefine ulaşamayan, orta-yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda başka bir DMARD tedavisi eklemek yerine Anti-TNF ilaçların kombinasyon halinde tedaviye dahil edilmesi önerilmektedir (139, 140). Klinik uygulamalarda TNF- α inhibitörleri ile kombinasyon tedavisinde ilk tercih olarak MTX kullanılmaktadır. MTX'in kontrendike olduğu durumlarda ise leflunomidin yararlı bir alternatif olduğu bildirilmiştir (141). TNF-alfa inhibitörlerinin kullanımında da JAK inhibitörlerinde olduğu gibi hepatit ve tüberküloz reaktivasyonu riski bulunmaktadır. Bu nedenle herhangi bir Anti-TNF ilaca başlamadan önce geçirilmiş tüberküloz veya hepatit açısından tetkik yapılmalı ve profilaksi açısından değerlendirme yapılmalıdır. Akut enfeksiyon, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalıklar ve yakın zamanda geçirilmiş maligniteler, bu ajanların kullanımı için kontrendikasyon oluşturur. Tedavi edilmemiş hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda TNF- α inhibitörlerinden kaçınılmalı ve biyolojik olmayan DMARD tedavisi uygulanmalıdır (139).

Adalimumab

Adalimumab, TNF- α 'ya bağlanan ve RA tedavisinde onay alan ilk insan monoklonal antikorudur. Yarı ömrü ortalama 14 gündür ve diğer Anti-TNF ajanlara göre daha uzun bir yarı ömre sahip olması ve daha az immünojenik olması nedeniyle avantajlıdır. Başlangıç olarak iki haftada bir 40 mg subkutan uygulanır, ancak tedaviye yanıt alınamadığında haftada 40 mg veya iki haftada bir 80 mg doz revizyonu yapılabilir (142). Adalimumab ve metotreksatın kombinasyonu, tek başına adalimumab veya MTX kullanımına kıyasla, hastalığın semptom ve bulgularını iyileştirmede, radyografik progresyonu engellemede ve klinik remisyon sağlamada daha üstün olduğu bildirilmiştir (143).

İnfliksımab

İnfliksımab, kimerik bir TNF inhibitörüdür ve intravenöz yolla uygulanır. İndüksiyon tedavisi, 0, 2 ve 6. haftalarda 3-10 mg/kg dozunda yapılır, ardından her 8 haftada bir 3 mg/kg idame tedavisi olarak devam edilir. Tedaviye yanıt vermediği düşünülen hastalarda, daha yüksek dozlar veya daha sık uygulama seçenekleri düşünülebilir, ancak bu yaklaşım enfeksiyon riskini önemli ölçüde artırabilir. Bu gibi durumlarda, 8 haftada bir 10 mg/kg veya 4 haftada bir tedavi dozunun revize edilmesi değerlendirilebilir (144). Sinovit varlığında, regülatör T hücrelerinin oluşumunu teşvik ederek immün toleransın gelişmesini sağlar ve hastalık takibinin erken evrelerinde daha iyi tedavi yanıtları alınmasına katkıda bulunur.

Golimumab

Golimumab, TNF- α 'ya spesifik olarak bağlanan bir insan IgG1 kappa monoklonal antikorudur. İntravenöz formu, 0. ve 4. haftalarda 2 mg/kg dozunda yükleme tedavisi olarak uygulanır, ardından her 8 haftada bir idame tedavisi şeklinde devam edilir. Subkutan formu ise her 4 haftada bir 50 mg olarak kullanılabilir (144).

Etanersept

Etanercept, immunglobulin G'nin Fc bölgesine TNF reseptörünü bağlayan dimerik bir solübl füzyon proteinidir. Haftada bir kez 50 mg veya haftada iki kez 25 mg dozunda subkutan yolla uygulanır. İlacın etkinliği, tedaviye başladıktan yaklaşık 3 ay sonra maksimum seviyeye ulaşır (144). Daha önce monoterapi ile tedavi edilen orta derecede aktif RA hastalarında, etanersept ve MTX kombinasyon tedavisinin radyografik

progresyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (145).

Sertolizumab

Sertolizumab, TNF antikorunun rekombinant Fab fragmanı olup, Fab kısmına polietilen glikol bağlanmıştır. Diğer TNF- α inhibitörlerinin aksine Fc kısmı bulunmamaktadır. 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg'lık bir başlangıç dozundan sonra, 4 haftada bir 200 mg dozunda uygulanır. İlacın yanıt vermediği durumlarda, doz 400 mg olarak artırılabilir. Sertolizumab, gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanılabilen bir ajan olarak dikkat çekmektedir (146, 147).

-Diğer Biyolojik DMARD'lar

İnterlökin 6 inhibitörleri (Tocilizumab, Sarilumab)

Tocilizumab, bir interlökin 6 reseptör inhibitörü olup, TNF inhibitör tedavisine yetersiz yanıt veren yetişkinlerde orta ila şiddetli aktif RA tedavisi için endikedir. Bu hastalar, tocilizumab tedavisi ile klinik olarak anlamlı iyileşme gösterirler (148). Başlangıç dozu 4 haftada bir 4 mg/kg'dır ve klinik yanıt durumuna bağlı olarak maksimum 800 mg olacak şekilde 8 mg/kg'a kadar artırılabilir.

Sarilumab ise, TNF inhibitör tedavisine rağmen kontrol edilemeyen RA'lı hastalarda klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilen bir başka interlökin-6 reseptör inhibitörüdür (149). 2 haftada bir 200 mg subkutan olarak kullanılır. Tocilizumab ve sarilumab tedavisi sırasında, aktif enfeksiyon dönemlerinde, enfeksiyon tablosu düzelene kadar ara verilmesi önerilmektedir.

T hücresi kostimülasyon inhibitörü: Abatacept (CTLA-4 Ig)

Abatacept, CD80 ve CD86 moleküllerine bağlanarak T hücre aktivasyonunu engelleyen rekombinant CTLA4 Ig füzyon proteinidir. MTX ve anti-TNF tedavilerine yeterli yanıt vermeyen kontrolsüz RA hastaları, 6 aydan 5 yıla kadar süren klinik çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış abatacept tedavisinden fayda görmektedir (150). Abatacept, haftada bir kez 125 mg subkutan olarak veya 0, 2 ve 4. haftalarda vücut ağırlığına göre (<60 kg için 500 mg, 60-100 kg için 750 mg, >100 kg için 1000 mg) intravenöz yükleme dozları şeklinde uygulanır. Yükleme tedavisini takiben, 4 haftada bir aynı dozda intravenöz infüzyonla idame tedavisi yapılır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda kullanımı dikkatli yapılmalıdır, çünkü abataceptin KOA alevlenme sıklığını artırdığı gözlemlenmiştir.

Anti-CD20 B hücresi monoklonal antikoru: Rituksimab(RTX)

Rituksimab, olgun B lenfositlerinin üzerindeki CD20 antijenini hedef alan bir monoklonal antikordur. Anti-TNF ajanlara yanıt vermeyen ve yüksek hastalık aktivitesine sahip refrakter RA hastalarda kullanılabilir. Seropozitif olan ve MTX kullanan hastalarda RTX'e yanıtın daha iyi olduğu gözlenmiştir. CD20 hücrelerini hedef aldığı için, altta yatan lenfoproliferatif hastalıkların varlığında özellikle tercih edilebilir. RA'lı hastalarda rituksimab, başlangıç dozu olarak 2 haftada bir 1000 mg intravenöz infüzyon sonrası 24 haftada bir 500-1000 mg şeklinde verilebilir.

Rituksimab alan hastalarda mutlaka HbsAg ve AntiHBC IgG bakılmalı ve pozitiflik olması durumunda antiviral tedavi başlanmalıdır.

İnterlökin 1 reseptör antagonisti (IL 1Ra) : Anakinra

Anakinra, IL 1 reseptör antagonistinin rekombinant formu olup, IL 1 reseptörüne bağlanarak IL 1'in etkisini kompetitif olarak engeller. RA tedavisinde anakinra, klinik etkinlik açısından anti-TNF tedavilerine kıyasla daha az etkilidir, ancak kemik kaybının ilerlemesini geciktirebileceği düşünülmektedir. Günlük 100 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Anakinra ile ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle, etkinlik ve güvenlik değerlendirmelerini tam olarak yapabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (151).

2.1.10.3. Cerrahi Tedavi

Romatoid artrit tanısı alan tanılı hastalarda DMARD'lar, Anti-TNF ve JAK inhibitörlerinin gelişimi, cerrahi tedavi ihtiyacını önemli ölçüde azalmıştır. Ancak, cerrahi tedavi seçenekleri hala mevcuttur ve sinoviyektomi, metatars başlarının rezeksiyonu, eklem füzyonu, subtalar ve triple artrodez, total eklem artroplastisi (kalça, diz) gibi operasyonlar uygulanmaktadır. RA'nın ekstra-artiküler bulgularından olan karpal tünel sendromu, periferik sinir tutulumuna bağlı olarak karpal tünel serbestleştirme operasyonu ile tedavi edilebilir. RA hastalarda radyolojik olarak servikal tutulum sıkça gözlemlenir; ancak, bu hastaların sadece küçük bir kısmında servikal patoloji ilerleyici bir seyir izleyerek paraliye neden olabilir. RA'ya bağlı olarak gelişen atlanto-aksiyel instabilite durumunda ise stabilizasyon amacıyla cerrahi müdahaleler gerekebilir.

2.1.11. Hastalık Aktivite Değerlendirilmesi

Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla birçok klinik değerlendirme aracı geliştirilmiştir. ACR'nin 2019'daki güncellenmiş önerilerine

göre, belirli değerlendirme araçları, asgari standartları karşıladığı için kullanılmalari önerilmektedir. Bu değerlendirme indeksleri genellikle şiş ve hassas eklem sayılarını, hasta ve hekim global hastalık aktivitesini, ağrı seviyesini ve akut faz reaktanlarının ölçümünü içermektedir. Bu indekslere örnek olarak şunlar verilebilir:

- Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI)
- Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite Endeksi (SDAI)
- Hastalık Aktivite Puanı 28 Eklem (DAS28-ESH/CRP)
- Hastane Universitario La Princesa Endeksi (HUPI)
- Çoklu Biyobelirteç Hastalık Aktivite Puanı (MBDA puanı, VECTRA DA)
- Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi (RADAI)
- Romatoid Artrit Hastalık Aktivite İndeksi 5 (RADAI-5)
- Hasta İndeks Verilerinin Rutin Değerlendirmesi 3 (RAPID3)
- Hasta İndeks Verilerinin Rutin Değerlendirmesi 5 (RAPID5) verilebilir.

Bu değerlendirme araçları, RA hastalarının tedavi yanıtlarını objektif bir şekilde değerlendirmek ve uygun tedavi planlarını oluşturmak açısından kritik öneme sahiptir. ACR'nin önerileri doğrultusunda bu araçların kullanılması, hastaların sağlık durumunu izlemek ve hastalığın etkili bir şekilde kontrol altına alınmasını sağlamak için etkili bir yol sunmaktadır (81, 152).

2.1.12. Hastalık Aktivitesi Değişkenleri Çekirdek Setleri

Çekirdek setler; şiş ve hassas eklem sayıları, hastanın ağrı düzeyi, hastanın genel hastalık aktivitesi değerlendirmesi ve akut faz yanıtının ölçümünü kapsamaktadır. Amerikan Romatoloji Koleji ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği (ILAR) tarafından belirlenen çekirdek setler, hastalık aktivitesinin yanı sıra fiziksel fonksiyonun global değerlendirmelerini de içermektedir.

2.1.12.1. Şiş ve Hassas Eklem Sayıları

Klinik uygulamalarda ve klinik çalışmalarda 28 eklem sayısı standart bir hale getirilmiştir. Ancak, bu değerlendirme RA dışındaki tutulumlar nedeniyle 28 eklem sayısı ayak ve ayak bileği eklemlerini kapsamaz. Buna rağmen, hastaları izleyen klinisyenler,

klirik uygulamada ayak ve ayak bileği eklemlerini de değerlendirmelidir.

2.1.12.2. Hasta Genel Değerlendirmesi (PGA)

Romatoid artrit hastalarında rutin klinik uygulamalarda kullanılan DAS-28, CDAI ve SDAI gibi hastalık aktivite değerlendirme skorlarında, hastanın hastalığına bakış açısını yansıtan bir parametre yer alır. Bu parametre, hastayı ve hastalık aktivitesini herhangi bir zamanda ölçen, tek maddeli, hasta tarafından kolayca cevaplanabilen, pratik ve tekrarlanabilir bir ölçümdür. Romatoid artrit gibi kronik hastalıklarda PGA, hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkilerin izlenmesi ve tedavi süreçlerinin bireyselleştirilmesi açısından kritik bir rol oynar. Bununla birlikte, RA dışındaki hastalıklara atıfta bulunabilmesi, psikolojik sıkıntılar, eğitim düzeyinden etkilenebilmesi ve hekimin genel değerlendirmesi ile uyumsuzluk gösterebilmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır.

2.1.12.3. Hekim Genel Değerlendirmesi (EGA)

RA hastalarında, hekimin hastanın şikayetlerini, fizik muayene bulgularını ve akut faz yanıt seviyelerini göz önünde bulundurarak hastanın klinik durumunu değerlendirdiği bir ölçüttür. Uygulaması kolay ve pratiktir. Hastalığın klinik aktivitesini ve tedaviye yanıtı objektif bir biçimde yansıtmayı amaçlar. Ancak, hasta tarafından yapılan değerlendirme (PGA) ile uyumsuzluk gösterebilir ve SDAI gibi hastalık aktivitesi ölçümünde kullanılan skarlama sistemlerinde bir parametre olarak yer alır.

2.1.12.4. Akut Faz Reaktanları

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP), hastalık aktivitesinin en objektif ölçütlerini oluşturur. Akut faz reaktanları, hastanın klinik hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterirken, aynı zamanda eklem hasarının radyografik progresyonu ile de ilişkilidir.

2.1.13. Hastalık Aktivitesi İçin Kullanılan Kompozit İndeksler

Romatoid artritli hastalarda, tek bir değişkenin değerlendirilmesi hastalığın tüm spektrumunu kapsamlı bir şekilde yansıtmadığı için, birden fazla değişkenin birleştirildiği bileşik indeksler geliştirilmiştir. Kompozit skorlarla belirlenen tedavi öncesi ve sonrası hastalık aktivitesi, uzun vadeli hastalık seyri hakkında değerli bilgiler sağlayabilir ve bu da klinisyenlerin tedavi planlamasını daha etkili bir şekilde yapmasına yardımcı olabilir.

2.1.13.1. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI)

Bu skarlama sistemi, klinik uygulamada ve araştırma ortamında doğrulanmış güvenilir bir yöntemdir. Diğer skarlama sistemleri ile karşılaştırıldığında, hekimlerin

DMARD tedavisini değiştirme kararlarında yüksek duyarlılık ve özgülük sağladığı ve sonografik ölçümlerle en iyi korelasyonu gösterdiği belirlenmiştir. Gözlemsel bir çalışmada, skoru 15 ve üzerinde olan hastalarda, yetersiz hastalık kontrolü nedeniyle tedavi revizyonu gerektiren klinik kararlara kıyasla %90 duyarlılık ve %86 özgülük tespit edilmiştir.

2.1.13.2. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI)

Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI), SDAI'den türetilmiş bir sadeleştirmedir ve SDAI'nin aksine akut faz reaktanlarının ölçümünü gerektirmez. Bunun dışında, SDAI ile aynı klinik değerlendirme kriterlerini kullanır. CDAI, diğer hastalık aktivite skorları ve yanıt kriterleriyle, ayrıca eklem hasarının ilerlemesi ve fonksiyonel bozulma ile güçlü bir korelasyon gösterir. CDAI, tedavi kararlarının tamamen klinik kriterlere dayalı olarak hızlı bir şekilde alınmasını sağlar (153, 154).

2.1.13.3. Hastalık Aktivite Skoru (DAS)-28

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için evrensel, özetleyici ve süreklilik gösteren bir skor sağlaması açısından DAS önemli bir göstergedir. Kullanım kolaylığı ve daha objektif olması için DAS, DAS-28'e dönüştürülmüştür. DAS-28, eklemlerin derecelendirilmesini basitleştirerek değerlendirilen eklem sayısını 28'e indirmiştir ve hem pratik uygulamalarda hem de klinik araştırmalarda geleneksel DAS'ın yerini almıştır.

2.1.14. Hastalık Aktivitesi Ölçümü Olarak Fiziksel Fonksiyon Değerlendirilmesi

Aktif RA'nın fiziksel fonksiyon üzerinde önemli etkileri olduğundan, fiziksel fonksiyonu ölçmek amacıyla geliştirilen değerlendirmeler, hastalık aktivitesini yansıtmak açısından değerli olarak kabul edilir. Bu bağlamda, HAQ ve SF-36 en yaygın kullanılan fiziksel fonksiyon değerlendirme araçlarıdır. Özellikle HAQ, RA için özel olarak geliştirilmiştir.

2.1.14.1. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ)

Romatoloji kliniğine başvuran hastalar arasında, hem kısa hem de uzun vadede hastalık aktivitesine sahip erken evre hastalarda hastalığın seyrini öngörmek amacıyla en sık kullanılan anket HAQ'tır. HAQ, fiziksel fonksiyonun tüm alanlarını değerlendirmekten ziyade, üst ekstremiteler fonksiyonlarına daha fazla odaklanmaktadır. Özellikle remisyon ve relapslarla seyreden kronik hastalıklarda, hastalık ilerlese bile hastanın yaşam kalitesinin kabul edilebilir bir seviyede kalmasını sağlamak için yaşam kalitesini de ölçen bir sağlık

değerlendirme anketinin kullanılması büyük önem taşır. Her ne kadar HAQ, RA'nın neden olduğu fiziksel fonksiyon kayıplarını değerlendirmede önemli bir araç olsa da, duygusal ve psikolojik sorunları içermediği için hastanın hastalığının etkilerini algılayışını tam olarak yansıtmayabilir.

2.1.14.2. Kısa Form-36 (SF-36)

Kısa Form-36 (SF-36), Amerika'da geliştirilen ve yaşam kalitesini değerlendiren kapsamlı bir sağlık anketidir. Klinik uygulamalardan sağlık araştırmalarına, sağlık politikalarının incelenmesinden genel nüfus çalışmalarına kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir. SF-36, bireylerin genel sağlık durumu ve yaşam kalitesini farklı boyutlarıyla değerlendirmeye imkân tanır. Bu veriler, klinik karar alma süreçlerinde, tedavi etkinliğinin takibinde ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesinde kritik bir rol oynar. SF-36, yaygın olarak kullanılan çok yönlü bir ölçüm aracı olarak klinik uygulamalarda önemli bir yer tutmaktadır. Anket, 14 yaş ve üzeri bireyler tarafından kendi kendine doldurulabileceği gibi, eğitilmiş bir görüşmeci tarafından yüz yüze ya da telefonla da uygulanabilir. Türkçeye Koçyiğit ve ekibi tarafından çevrilmiş ve bu çevirinin güvenilirlik ve geçerliliği üzerine çalışmalar yapılmıştır.

Kısa Form-36, sekiz sağlık kavramını değerlendiren kapsamlı bir ölçek sunar:

1. Fiziksel Fonksiyon: Sağlık sorunlarının fiziksel aktiviteleri ne kadar kısıtladığını ölçer.
2. Fiziksel Rol Güçlüğü: Fiziksel sağlık sorunlarının günlük rol aktivitelerini ne kadar kısıtladığını belirler.
3. Emosyonel Rol Güçlüğü: Duygusal sorunların günlük rol aktivitelerini nasıl kısıtladığını ölçer.
4. Ağrı: Yaşam kalitesini etkileyen bedensel ağrının düzeyini ölçer.
5. Ruhsal Sağlık: Psikolojik sıkıntı ve genel iyilik hali ile ilgili değerlendirme yapar.
6. Sosyal İşlevsellik: Fiziksel veya duygusal sorunların sosyal aktiviteleri nasıl etkilediğini değerlendirir.
7. Canlılık (Enerji / Vitalite): Enerji seviyeleri ve yorgunluk düzeyini değerlendirir.
8. Genel Sağlık Algısı: Kişinin genel sağlık durumuna dair algısını belirler.

2.1.15. Diğer İndeksler

2.1.15.1. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD)

Hastanın poliklinik ortamında depresyon ve anksiyete durumunu, duygusal bozukluğun tespitini ve şiddetini güvenilir şekilde değerlendiren bir ölçektir. Bu ölçüm

yöntemi, depresyon ve anksiyete düzeylerini hızlı ve etkili bir şekilde değerlendirmek için klinik pratikte yaygın olarak kullanılır.

2.1.15.2. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI)

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, toplam 24 maddeden oluşan iyi ve kötü uykunun tanımlanabilmesi amacıyla uyku kalitesinin niceliksel olarak ölçmeye yarayan değerlendirme aracıdır. Bu indeks, bireylerin uyku kalitesini değerlendirmek ve olası uyku problemlerini tespit etmek amacıyla klinik ve araştırma ortamlarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.1.15.3. Yorgunluğun Çok Boyutlu Değerlendirilmesi (MAF)

Romatoid artritte yorgunluk, hastalar arasında oldukça yaygın bir semptomdur. Hastalık aktivitesi ile zayıf bir ilişki göstermesine rağmen, ağrı, ruh hali, kişilik özellikleri, kötü uyku, obezite ve eşlik eden diğer hastalıklarla daha güçlü bir ilişki içinde olduğu gözlemlenmektedir. Yorgunluk, birçok standart anket ile VAS veya sayısal derecelendirme ölçekleri kullanılarak kolaylıkla ölçülebilir. Romatoid artrit hastalarının çoğu bir miktar yorgunluk yaşarken, bu hastaların en az altıda biri şiddetli yorgunluk çekmektedir. MAF, yorgunluğun birey üzerindeki etkilerini kapsamlı bir şekilde ölçmek ve tedavi süreçlerini buna göre yönlendirmek için kritik bir rol oynar.

2.2. VİZİT KOMPLİYANSI

Vizit kompliyansı, hastanın doktor randevularına ve tıbbi kontrollerine düzenli katılımını ve sağlık tavsiyelerine ne kadar sadık kaldığını ifade eder. Bu kavram, hastanın sağlık yönetimi ve tedavi sürecindeki etkinliğini değerlendirmek açısından kritik bir öneme sahiptir. Hastalık aktivitesinin izlenmesi akut faz reaktanlarının takibi, düzenli ilaç kullanımı, ilaç yan etkileri ve komplikasyonlarını gözlemlemek amacıyla bireyselleştirilmiş bir tedavi ve takip planının oluşturulması gereklidir. RA hastalarının tedavi etkinliğini değerlendirmek ve ilaç komplikasyonlarını izlemek amacıyla, son bir yıl içinde önceki yıl boyunca en az dört kez hastane ziyareti gerçekleştiren ve hekim tarafından uyumlu olarak değerlendirilen hastaların vizit uyumu açısından "kompliyant" olarak kabul edilmesi planlanmıştır. RA hastalarında düşük uyum, yüksek maliyetler, hastalığın ilerlemesi, artan sakatlık ve ek tıbbi tedavi gereksinimi, hatta bazen cerrahi müdahalelere sonuçlanabilir.

2.2.1. Vizit Kompliyansını Etkileyen Faktörler

Uyumsuzluk genellikle multifaktöriyeldir ve hastalığın seyri boyunca değişiklik

gösterebilir. Uyumsuzluğa yol açan faktörlerin erken tanınması, sağlık hizmeti sağlayıcılarının düşük uyum riski taşıyan hastaları belirlemesine yardımcı olabilir. WHO, sağlık hizmetleri önerilerine uyumun belirleyicileri olarak birkaç faktörü vurgulamıştır. Bu faktörler arasında sağlık hizmeti sistemleri, hasta-sağlık hizmeti sağlayıcı ilişkisi, hastalık özellikleri, önerilen tedavi ve sosyoekonomik faktörler yer alır. Ayrıca, hastaların hastalıklarına ve tedavilerine yönelik tutumları, hastalıklarını yönetimindeki öz yeterlilikleri, sosyal destekleri ve çevresel faktörler de uyum davranışlarında önemli ölçüde etkiler.

2.2.1.1. Sağlık Sistemleri

Sağlık sistemlerine erişimi sınırlı olan ve genellikle düşük sosyoekonomik seviyelerde bulunan hastalar, sağlık önerilerine uymalarını zorlaştıran birçok engelle karşılaşabilirler. Bu hastalar, sağlık sisteminde ulaşım zorlukları, kapsam dışı hizmetler veya finansal zorluklar gibi engellerle karşı karşıya kalabilirler. Düşük sosyoekonomik statüye sahip RA ve SLE hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların randevu planlamada ve ulaşımında finansal sorunlar yaşadıkları ve bunun sağlık önerilerine uyum yeteneklerini olumsuz etkilediği rapor edilmiştir (155).

2.2.1.2. Hasta-Hekim İlişkisi

Hekim ve hasta arasındaki iyi iletişimin, birincil bakım ortamında hastaların tedaviye uyumunu artırdığını bildirilmiştir. Romatizmal hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, hasta-doktor iletişimini incelemiş olsalar da, uyumu doğrudan ele almamıştır. Ancak, bu çalışmalar özellikle etnik azınlıklardan gelen ve düşük eğitim seviyesine sahip romatizmal hastaların, takipte oldukları hekimle iletişim kurmada zorluk yaşadığını ortaya koymuştur.

2.2.1.3. Klinik

Klinik özellikler ve hastalığın şiddeti, tedavi uyumunu etkileyebilir. Daha kısa hastalık süresine, daha iyi ruh sağlığına ve daha düşük hastalık aktivitesine sahip RA hastalarının daha iyi uyuma sahip olduğu gösterilmiştir.

2.2.1.4. Tedavi

Tedavi türü, uygulama yolu, doz sıklığı, ilaç yan etkileri ve komplikasyonların görülme oranı, tedaviye uyumu etkileyen önemli faktörler arasındadır. Genel olarak, biyolojik DMARD'ların oral ilaçlara kıyasla daha yüksek uyum oranlarına sahip olduğu görülmektedir. İlacın hap sayısı, enjekte edilebilir ilaçlar veya diğer uygulama yolları gibi

ilaç yükü de bireysel uyumu etkileyebilir; tedavi rejimi ne kadar karmaşık olursa, uyum oranı o kadar düşük olabilir.

2.2.1.5. Demografik ve Sosyoekonomik Faktörler

Yaşlı hastaların gençlere göre daha fazla uyum gösterdiğini belirten çalışmalar bulunsa da, bazı araştırmalarda bu ilişki tespit edilememiştir. Evli olmak genellikle daha yüksek uyum ile ilişkilendirilirken, düşük eğitim düzeyi ve sosyoekonomik statüye sahip hastaların, daha yüksek sosyoekonomik tabakalardaki hastalara kıyasla daha düşük uyum gösterme olasılığı daha yüksektir. Ancak, bu bulguları net bir şekilde ayırt etmek zordur, çünkü bu durumlar genellikle bakıma erişimdeki engellerle yakından ilişkilidir. Sağlık okuryazarlığı uyumun bir belirleyicisi olarak önerilmiş olsa da, RA hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, bu iki yapı arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır.

2.2.1.6. Psikososyal Faktörler

Hastaların bilgi, tutum ve davranışlarıyla ilgili birçok faktör, özellikle kasıtlı uyumsuzluk durumunda, uyumsuzlukla ilişkilidir. Hastalık ve tedavi hakkında bilgi eksikliği, tedavinin etkili olmadığına dair algılar ve olumsuz yan etkilerden korkma, hastaların reçeteli ilaçları kasıtlı olarak bırakmalarına veya düzensiz bir şekilde kullanmalarına yol açabilir. Bu inançlar, hastaların reçeteli önerileri takip etme ve sürdürme becerisini etkileyerek, zayıf öz yeterlilik ve öz yönetim becerilerine neden olabilir.

2.2.2. Vizit Kompliyanısını Artırmaya Yönelik Müdahaleler

Vizit kompliyanısını hedefleyen müdahaleler, sağlık davranışı değişikliklerini içermelidir. Yerleşik davranış kalıplarını değiştirmek zordur ve bu davranışların sürdürülmesi daha da zor olabilir. Hastalara yalnızca bilgi veya tavsiye sağlamanın sağlık davranışlarını değiştirmek için yeterli olmadığı gösterilmiştir. Kalıcı sağlık davranış değişiklikleri sağlamak için, genellikle daha kapsamlı ve bireyselleştirilmiş müdahale stratejileri gereklidir. Daha güncel hasta eğitim programları, sadece hastalık bilgisinin ötesine geçmekle kalmaz, aynı zamanda beceri ve davranışların benimsenmesini teşvik edecek şekilde tasarlanmış ve planlanmış faaliyetleri içerir. Bu tür programlar, hastaların sağlık yönetiminde etkin bir rol oynamalarını desteklemeyi amaçlar. Psikoeğitimsel müdahaleler, danışmanlık ve destekleyici müdahaleler gibi geniş bir yelpazedeki faaliyetleri kapsayabilir. Bu müdahaleler, bireysel olarak veya gruplar halinde sunulabilir ve akran desteği ile aile katılımını içerebilir. Psikoeğitimsel müdahaleler, hastalara

hastalıkları ve terapileri hakkında bilgi sağlamanın yanı sıra, hastalıkla başa çıkmak için gerekli becerilerin geliştirilmesi ve problem çözme stratejileri konusunda kaynaklar, hizmetler ve eğitim sunar. Öz yönetim programları, öz yeterlilik teorisine dayanır. Öz yeterlilik, kişinin belirli bir görevi veya bu yeterlilikle ilgili bir aktiviteyi tamamlayarak istenen etkiyi üretme gücüne sahip olduğuna olan inançtır. Öz yeterlilik programları, hastalıkla ilgili bilgi sağlama ve yeni aktivite ve becerileri öğrenme ve benimseme konusunda yardım sunan bir kombinasyonunu içerir. Bu programlar, hastaların kendi sağlıklarını daha etkin bir şekilde yönetmelerine yardımcı olmayı hedefler.

Motivasyonel görüşme, bilişsel davranış değişikliği tekniklerine dayanarak değişimi başarmak için gerekli motivasyonu elde etmeye yönelik bir yaklaşımdır. Bu yöntem, kişiselleştirilmiş ve hasta merkezli bir yaklaşımla düşünceleri, duyguları, güveni ve motivasyonu değiştirmeyi amaçlar. Kısa etkileşimler aracılığıyla danışmanlar, hastaların belirli bir davranışla ilgili kararsızlıklarını keşfetmelerine ve çözmelerine yardımcı olabilir ve nihayetinde değişimle ne kazanabileceklerini düşünmelerini sağlar. Motivasyonel görüşme, öncelikli olarak kasıtlı uyumsuzluğu ele alırken, aynı zamanda hastaların uyumun önündeki tanınmayan kasıtsız engelleri belirlemelerine ve hasta merkezli çözümler aramalarına da yardımcı olabilir. Bu yaklaşım hem kasıtlı hem de kasıtsız uyumsuzluk nedenlerini ele alarak daha kapsamlı bir uyum stratejisi geliştirilmesine katkıda bulunur. Son zamanlarda kronik hastalıklar üzerinde yapılan bir çalışmada ilaç uyumunu üst düzeye çıkarmak için telefon tabanlı motivasyonel görüşmenin etkisi araştırılmış ve sonuç olarak uzun dönem tedavilerde uyumu artırmada faydalı olduğu gözlenmiştir.

Hasta uyumu için hasta-hekim etkileşimi çok önemlidir. Hasta merkezli, tıbbi etkileşime yönelik paylaşımlı karar yaklaşımı, hekimin bilgi sağlamanın ötesinde, hasta endişelerine karşı daha bütünsel bir duyarlılık, güvence ve destek sunmayı ve katılımcı karar almayı teşvik etmektedir. Bu yaklaşım, hastaların tedavi sürecinde aktif bir rol oynamalarını ve kararların ortaklaşa alınmasını amaçlar. İyi hasta-doktor etkileşimleri, hastaların öz yeterliliklerini artırabilir, hekimlere olan güvenlerini güçlendirebilir ve tedaviye uyumu iyileştirebilir. Bu tür etkileşimler, hastaların sağlık yönetiminde daha aktif ve etkili olmalarını destekler.



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışma, Konya Şehir Hastanesi Romatoloji Polikliniği'ne başvuran, en az bir yıldır RA tanısı almış ve 18 yaş üzeri olan, Şubat-Ağustos 2024 tarihleri arasında toplam 216 hastanın dahil edilmesiyle yürütüldü.

Örneklem büyüklüğü ve güç analizi G-power 3.1.9.7 programı kullanılarak yapıldı. Yapılan analiz sonucunda, alfa hata düzeyinin %5 olarak belirlendiği durumda, 176 RA hastası ile %95 güç elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anında klinik verileri kaydedildi ve fizik muayeneleri gerçekleştirildi. Muayene bulguları ve hastanın klinik durumu ayrıntılı şekilde kayıt altına alındı. Çalışma süresince hastalardan yalnızca rutin tetkikler istendi; ek bir tetkik talebinde bulunulmadı.

Çalışmaya katılan tüm gönüllü hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sosyoekonomik durumu, eğitim seviyesi, ek hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar, çalışma sorumlusu Dr. Rümeysa Ertürk tarafından kaydedildi. Ayrıca, hastanın son bir yıl içinde en az dört kez poliklinik ziyaretinde bulunması ve doktorun hastayı ziyaret uyumu açısından uygun görmesi durumunda, hasta "vizit kompliant" olarak sınıflandırıldı. Ziyaret uyumu olmayan hastalar bu kategorinin dışında değerlendirildi.

Çalışmaya katılan, Hasta Global, SF-36, HAQ, PUKİ, HAD ve MAF Formu sorularak doldurtuldu. Ayrıca, hekim tarafından her hasta için hekim global skoru belirlendi. Klinik ve laboratuvar verilerinin yanı sıra, hastalığa yönelik yapılan anketler sonrası yaşam kalitesi indeksleri hesaplandı. Bu doğrultuda hastalık aktivitesini belirlemek için DAS-28 Sedim, DAS-28 CRP, SDAI, CDAI skorları da hesaplanarak kaydedildi.

Çalışmamızda dışlama kriteri, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalamayan hastalar ve RA tanısı aldıktan sonra bir yılını doldurmamış hastalar olarak belirlenmiştir. Bu doğrultuda, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu imzalamayan bir hasta, araştırmanın etik gerekliliklerine uygun şekilde çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, Romatoloji Polikliniği'ne başvurmuş RA tanısı olan ancak RA tanısı aldıktan sonra 1 yılını doldurmamış 7 hasta, vizit kompliance'leri değerlendirilemeyeceği gerekçesiyle çalışmaya alınmadı.

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN ÖLÇEKLERİN YORUMLANMASI

3.2.1. Hasta Genel Değerlendirmesi (PGA) Yorumlanması

Hasta Genel Değerlendirmesi (PGA), hastaların kendi sağlık durumlarına ilişkin öznel bir değerlendirme yapmalarına olanak tanıyan önemli bir ölçüm aracıdır. Bu değerlendirme, genellikle 0-100 veya 0-10 puanlık bir ölçek kullanılarak hasta tarafından gerçekleştirilir ve puanlama, hastalığın hasta gözüyle şiddetiyle doğru orantılıdır. Puan arttıkça, hastanın algıladığı hastalık aktivitesinin de arttığı kabul edilir. Başka bir deyişle, yüksek puanlar hastanın daha fazla semptom yaşadığını ve hastalığın daha şiddetli seyrettiğini işaret eder.

3.2.2. Hekim Genel Değerlendirmesi (EGA) Yorumlanması

Hekim, hastanın genel sağlık durumu, semptomlarının şiddeti ve hastalığın klinik bulgularına dayanarak genellikle 0-100 arasında bir puan verir. Bu puan, hastalığın hekim tarafından gözlemlenen şiddetini ve hastanın genel durumunu yansıtır. Puanın artması, hastalığın klinik bulgularına göre şiddetlendiği, hastanın daha fazla semptom yaşadığı ve bu durumun laboratuvar testleriyle de desteklendiği anlamına gelir. Yüksek puanlar, hastalığın daha aktif bir seyir izlediğini ve tedaviye yönelik daha yoğun müdahalelerin gerekebileceğini gösterir. Hekim tarafından yapılan bu değerlendirme, tedavi sürecinin şekillendirilmesinde ve hastalığın izlenmesinde önemli bir rol oynar.

3.2.3. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (SDAI) Yorumlanması

Hastalığın aktivitesini ölçmek için kullanılan şu bileşenlerin toplamından oluşur: Şiş Eklem Sayısı, Hassas Eklem Sayısı, Hasta Genel Değerlendirmesi (PGA), Hekim Genel Değerlendirmesi (EGA) ve C-reaktif protein (CRP) değeri (mg/dL). SDAI skoru, hastalığın şiddetini belirlemede kritik bir rol oynar ve çeşitli eşik değerlerine göre sınıflandırılır. Skorun 3.3'ün altında olması remisyonu gösterirken, 3.4 ile 11 arasında olması düşük hastalık aktivitesine işaret eder. 11 ile 26 arasındaki skorlar, orta dereceli hastalık aktivitesini tanımlarken, 26'nın üzerindeki değerler yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edilir. Bu sınıflandırma, hem hastalığın seyrini izlemek hem de tedavi kararlarını yönlendirmek açısından önemli bir rehber niteliğindedir. Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi'nde, eğer skor 7 puan veya daha fazla azalırsa tedaviye orta düzeyde yanıt, 17 puan veya daha fazla azalırsa majör yanıt olarak kabul edilir (156, 157). Remisyon kabul edilebilmesi için hastanın puanı 3.3'ün altında olmalı ve şiş veya hassas eklem sayısı ikiden fazla olmamalıdır.

3.2.4. Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) Yorumlanması

Hastalığın aktivite düzeyini ölçmek için kullanılan bir diğer indeks olan CDAI (Klinik Hastalık Aktivite İndeksi), şu bileşenlerin toplamından oluşur: Şiş Eklem Sayısı, Hassas Eklem Sayısı, Hasta Genel Değerlendirmesi (PGA) ve Hekim Genel Değerlendirmesi (EGA). CDAI skoru, hastalığın klinik aktivitesini değerlendirmede önemli bir araçtır ve belirli eşik değerlere göre sınıflandırılır. Skorun 2.8 ve altında olması remisyonu gösterirken, 2.8 ile 10 arasında düşük hastalık aktivitesi kabul edilir. 10 ile 22 arasındaki skorlar, orta dereceli hastalık aktivitesine işaret ederken, 22'nin üzerindeki skorlar yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir.

3.2.5. Hastalık Aktivite Skoru (DAS)-28 Yorumlanması

Hastalık Aktivite Skoru'nun iki farklı versiyonu bulunmaktadır: DAS28-ESH ve DAS28-CRP; DAS28, ESH veya CRP değerleri kullanılarak hesaplanabilir. Ancak bu iki versiyon birbiri yerine kullanılamaz, çünkü her birinin hastalık aktivitesine dair farklı kesme noktaları vardır. DAS28-CRP'nin kesme noktası 1.9 iken, DAS28-ESH için bu değer 2.2 olarak belirlenmiştir. Bu farklılık, hastalığın aktivitesini değerlendirirken hangi biyomarkeri kullanmanın tercih edileceğine bağlı olarak tedavi ve takip süreçlerinde dikkate alınmalıdır.

DAS28-Sedim formülü şu şekilde hesaplanır:

$$(0,56 \times \sqrt{\text{Hassas Eklem Sayısı}_{28}}) + (0,28 \times \sqrt{\text{Şiş Eklem Sayısı}_{28}}) + (0,70 \times \ln \text{ESH}) + (0,014 \times \text{VAS}).$$

DAS28-CRP ise şu formülle hesaplanır:

$$(0,56 \times \sqrt{\text{Hassas Eklem Sayısı}_{28}}) + (0,28 \times \sqrt{\text{Şiş Eklem Sayısı}_{28}}) + (0,36 \times \ln \text{CRP}+1) + (0,014 \times \text{VAS}) + 0.96$$

Bu indekse göre 2.6'nın altındaki bir skor remisyonu gösterir. 2.7 ile 3.2 arasında düşük hastalık aktivitesi, 3.2 ile 5.1 arasında orta dereceli hastalık aktivitesi ve 5.1'in üzerindeki skorlar yüksek hastalık aktivitesi olarak sınıflandırılır. 0.6 puanlık bir azalma orta derecede yanıtı, 1.2 puandan fazla bir azalma ise majör yanıtı gösterir. DAS puanlamasında remisyon olarak kabul edilen <2.6 skoru olan hastaların %15'inde en az iki şiş eklem bulunabileceği ve bazı durumlarda bu sayının 10'dan fazla olabileceği dikkate alınmalıdır.

3.2.6. Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) Yorumlanması

Sağlık Değerlendirme Anketi, giyinme, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işler gibi kategorilerden oluşan 20 soru içerir. Hastalardan bu

soruları "rahatça yapıyorum" (0), "biraz zorlanarak yapıyorum" (1), "çok zor yapıyorum" (2) ve "yapamıyorum" (3) şeklinde puanlamaları istenir ve ortalama değeri hesaplanır. HAQ skorunun 0.3'ün altında olması, genellikle işlevsel kapasitenin normal seviyede olduğunu gösterirken, yaş ilerledikçe HAQ skorunun arttığı ve yaşlı bireylerde işlevsel sınırlamaların daha belirgin hale geldiği gözlemlenmektedir.

3.2.7. Kısa Form-36 (SF-36) Yorumlanması

Kısa Form-36 (SF-36) anketi, bireylerin genel sağlık durumunu değerlendiren ve yaşam kalitesini ölçen 8 alt boyuttan oluşmaktadır. Bu boyutlar, her biri 0 ile 100 arasında puanlanmış olup, bu skalada 0 en kötü sağlık durumunu, 100 ise en iyi sağlık durumunu temsil eder. Çalışmamızda SF-36 anketi ile elde edilen bu alt boyut puanlarından Fiziksel Bileşen Skoru (PCS) ve Mental Bileşen Skoru (MCS) hesaplanmıştır. PCS ve MCS, SF-36 alt boyutlarına dayanan regresyon ağırlıkları kullanılarak elde edilmiş ve her iki skor da 50 üzerinden standart bir ortalama ile ifade edilmiştir. Yüksek puanlar, kişinin o başlıkta daha iyi bir sağlık durumu sergilediğini ve daha az semptom yaşadığını, dolayısıyla yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu ifade eder. Örneğin, fiziksel fonksiyon başlığında yüksek bir puan, bireyin günlük fiziksel aktiviteleri (örneğin, yürüyüş veya merdiven çıkma) herhangi bir zorluk yaşamadan yerine getirebildiğini gösterir. Düşük puanlar ise o başlıkta daha fazla sağlık sorunu olduğunu, bireyin yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiğini ve sağlık durumunun zayıfladığını işaret eder. Örneğin, ağrı başlığında düşük bir puan, bireyin ciddi ağrılar yaşadığını ve bunun günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde sınırladığını ifade eder.

3.2.8. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) Yorumlanması

Hastanın son birkaç gün içindeki ruh halini değerlendirmek amacıyla, anksiyete ve depresyon için toplamda 14 soruya yanıt vermesi istenir; bu sorulardan 7'si anksiyeteyi, diğer 7'si ise depresyonu ölçer. Her bir soru 0 ile 3 arasında puanlanır. Anksiyete ve depresyon için verilen puanlar ayrı ayrı toplanarak değerlendirilir. Hesaplanan puanlara göre, 11 ve üzeri değerler anormal kabul edilir, 8-10 arası sınırda bir durum olduğunu gösterir, 7 ve altı ise normal olarak değerlendirilir.

3.2.9. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI) Yorumlanması

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu gibi 7 boyutu kapsamaktadır. Puanlama, Likert tipi 4 puanlık bir ölçek (0 ile 3 puan)

kullanılarak yapılır. Bu indeksin toplam puanı 0 ile 21 arasında değişir ve daha yüksek puanlar, daha kötü bir uyku kalitesini gösterir. Eğer toplam puan 5'den büyükse, bu durum uyku bozukluklarının varlığına işaret eder.

3.2.10. Yorgunluğun Çok Boyutlu Değerlendirilmesi (MAF) Yorumlanması

Yorgunluğun Çok Boyutlu Değerlendirilmesi Ölçeği, yorgunluğu beş farklı boyutta değerlendiren 16 maddeden oluşmaktadır. Bu boyutlar; yorgunluğun derecesi (madde 1), şiddeti (madde 2), rahatsızlık seviyesi (madde 3), günlük yaşam aktivitelerine müdahale derecesi (maddeler 4–14) ve yorgunluğun zamanlaması (maddeler 15–16) olarak tanımlanmıştır. Maddeler 1'den 14'e kadar, 1 ile 10 arasında değişen sayısal derecelendirme ölçekleri kullanılırken, maddeler 15 ve 16 çoktan seçmeli cevaplar içerir. Ölçek değerlendirilirken, geçen hafta içinde hastanın yorgunluk durumu kendi kişisel görüşüne göre 1 (hiç) ile 10 (çok fazla) arasında puanlanır. Eğer hasta ilk soruda yorgunluk bildirmiyorsa, puanı sıfır olarak kabul edilir. Hastanın belirtilen aktiviteyi yapmaması durumunda o soruya puan verilmez. Zamanlama bölümü hesaplanırken, her seçeneğin puanı 2.5 ile çarpılarak sonuç elde edilir. Ölçeğin toplam puanı 1 ile 50 arasında değişebilir, bu da hastanın yorgunluk seviyesini çok boyutlu bir yaklaşımla ölçmeye olanak tanır. Yorgunluğun Çok Boyutlu Değerlendirilmesi Ölçeği'nde, puanların artması, yorgunluğun şiddeti ve etkisinin arttığını göstermektedir. Yani, ölçekten elde edilen puanlar, yorgunluk düzeyi ile doğru orantılıdır. Daha yüksek puanlar, bireyin daha fazla yorgunluk yaşadığını ve bu yorgunluğun günlük yaşam aktivitelerine daha fazla müdahale ettiğini ifade eder. Dolayısıyla, ölçekteki puan artışı, yorgunluk düzeyindeki artışla korelasyon göstermektedir.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için etik kurul onayı, Karatay Üniversitesi Etik Kurulu'na yapılan başvuru sonucunda alınmıştır ve 15.02.2024 tarihli, 2023/029 karar sayılı onay ile çalışmamızın etik uygunluğu kabul edilmiştir.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamız, gözlemsel ve kesitsel tasarıma sahip bir araştırmadır. Hastalardan toplanan veriler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımına aktarılmış ve analizler bu program aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri uygulanmıştır. Shapiro-Wilk testi sonuçlarına göre, bazı değişkenler

$p > 0.05$ ile normal dağılıma uygun bulunurken, çoğu değişkende $p < 0.05$ tespit edilmiş ve bu durum verilerin normal dağılıma uymadığını göstermiştir. Bu nedenle, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde non-parametrik testler tercih edilmiştir. Normal dağılıma uygun olan veriler için ise parametrik testler kullanılmıştır. Analiz sonuçları, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için ise ortanca (median) ve yüzde 25-75 persentil aralıkları (Tukey tablosu) ile ifade edilmiştir.

Sayısal ve kategorik veriler, ziyaret kompliyansı durumuna göre gruplar arasında analiz edilmiştir. p -değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uymadığı tespit edildiği için sayısal verilerin analizinde Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin analizinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır.

p -değeri anlamlı çıkan değişkenler için lojistik regresyon analizi yapılması planlanmıştır. Ancak bu analizden önce, değişkenler arasındaki olası ilişkileri belirlemek amacıyla Spearman Korelasyonu kullanılarak bağımsız değişkenler arasında kolineerlik olup olmadığı incelenmiştir. Korelasyon sonucunda birbirleri ile yüksek düzeyde ilişkili (korele) olan değişkenler analizden çıkarılmış ve ardından lojistik regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Yapılan lojistik regresyon analizinde modelin uygunluğunu değerlendirmek amacıyla kullanılan Hosmer-Lemeshow testi sonucunda p -değeri 0.996 olarak elde edilmiştir bu sonuca göre de modelin veri setine oldukça iyi uyum sağladığı söylenebilir. Regresyon analizinde p -değeri $< 0,005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 216 hastanın cinsiyet dağılımı incelendiğinde, katılımcıların %74,1'i kadın (n=160), %25,9'u ise erkek (n=56) olarak belirlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 51.8 ± 14.6 yıl olup, BMI 28.1 ± 5.7 kg/m²'dir. Katılımcıların %28,7'si sigara kullanmakta, %1,9'u alkol tüketmektedir. Alerji öyküsü olan hastaların oranı %6,5, alerji öyküsü olmayanların oranı ise %93,5 olarak saptanmıştır. Çalışma durumuna göre, hastaların %16,7'si aktif olarak çalışmakta, %83,3'ü çalışmamaktadır. Sosyal güvencesi olanların oranı %91,2, şehir merkezinde ikamet edenlerin oranı ise %62,5'tir. Eğitim durumu açısından, katılımcıların %62'si ilkokul mezunu veya daha düşük eğitim seviyesine sahipken, %38'i ilkokul sonrası eğitim almıştır. Medeni durumları itibarıyla %83,8'i evli, %16,2'si bekardır. Gelir düzeyine göre %65,7'si düşük gelir seviyesinde, %34,3'ü yüksek gelir seviyesindedir. Katılımcıların %93,5'i ailesiyle, %6,5'i yalnız yaşamaktadır. Fiziksel aktivite düzeyine bakıldığında %64,4'ü hafif, %35,6'sı ağır aktivite yapmaktadır. Psikolojik stres düzeyi açısından %46,8'i düşük, %53,2'si yüksek stres altında olduğunu belirtmiştir. Randevu alma yöntemi olarak %67,1'i internet üzerinden, %32,9'u internet dışı yöntemlerle randevu almaktadır. (Tablo 3)

Tablo 3. Romatoid artrit hastalarının demografik özellikleri

Yaş, yıl	$51,8 \pm 14,6^*$	
Cinsiyet	Kadın	160(%74,1)
	Erkek	56(%25,9)
BMI (kg /m ²)	$28,1 \pm 5,7^*$	
Sigara kullanımı	Var	62(%28,7)
	Yok	154(%71,3)
Alkol kullanımı	Var	4(%1,9)
	Yok	212(%98,1)
Alerji varlığı	Var	14(%6,5)
	Yok	202(%93,5)
Çalışma durumu	Çalışıyor	36(%16,7)
	Çalışmıyor	180(%83,3)
Sosyal Güvence durumu	Var	197(%91,2)
	Yok	19(%8,8)
Yaşadığı Yer	Merkez	135(%62,5)
	Merkez Dışı	81(%37,5)
Eğitim Durumu	İlkokul ve Öncesi	134(%62)
	İlkokul Sonrası	82(%38)
Medeni Durumu	Evli	181(%83,8)
	Bekar	35(%16,2)
Gelir Düzeyi	Düşük	142(%65,7)
	Yüksek	74(%34,3)

Sosyal destek durumu	Yok var	14(%6,5) 202(%93,5)
Fiziksel Aktivite durumu	Hafif Ağır	139(%64,4) 77(%35,6)
Psikolojik Stres varlığı	Az Çok	101(%46,8) 115(%53,2)
Randevu Türü	İnternet İnternet Dışı	145(%67,1) 71(%32,9)

BMI: Vücut Kitle İndeksi *Tabloda yaş ve BMI ortalama ve standart sapma ile belirtilmiştir.

Romatoid artrit hastalarının klinik özelliklerine bakıldığında, hastalık süresi medyan değeri 48 ay (25. ve 75. persentiller: 17-120) olarak belirlenmiştir. Tanı gecikmesi yaşayan hastaların oranı %42,6, ilaç kullananların oranı %94'tür. İlaç uyumu açısından hastaların %63,9'u iyi uyum gösterirken, %36,1'i kötü uyum göstermektedir. Tedaviye yanıt oranı %83,8 olup, %16,2'si tedaviye yanıt vermemiştir. Steroid kullanım oranı %53,7, NSAİİ kullanım oranı ise %32,4'tür. Komorbidite oranı %56, osteoporoz varlığı %14,4'tür. Yan etki yaşayan hastaların oranı %24,1, sabah tutukluğu yaşayanların oranı %32,9'dur. Romatoid nodül varlığı %13, eroziv eklem varlığı %12, ekstra-artiküler tutulum %9,7, overlap sendromu %8,8, psikiyatrik hastalık varlığı ise %7,9 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Romatoid artrit hastalarının klinik özellikleri

Hastalık Süresi, ay	48(17-120)	
Tanıda Gecikme durumu	Var Yok	92(%42,6) 124(%57,4)
İlaç Kullanım durumu	Var Yok	203(%94) 13(%6)
İlaç Uyumu	İyi Kötü	138(%63,9) 78(%36,1)
İlaç Süresi, yıl	3(1-10)	
Tedavi Yanıtı durumu	Var Yok	181(%83,8) 35(%16,2)
Steroid Kullanımı	Var Yok	116(%53,7) 100(%46,3)
NSAİİ Kullanımı	Var Yok	70(%32,4) 146(%67,6)
Komorbidite Varlığı	Var Yok	121(%56) 95(%44)
Osteoporoz Varlığı	Var Yok	31(%14,4) 185(%85,6)
Yan Etki Durumu	Var Yok	52(%24,1) 164(%75,9)
Sabah Tutukluğu Varlığı	Var Yok	71(%32,9) 145(%67,1)

Romatoid Nodül Varlığı	Var Yok	28(%13) 188(%87)
Eroziv Eklem Varlığı	Var Yok	26(%12) 190(%88)
Ekstra-artiküler Tutulum Varlığı	Var Yok	21(%9,7) 195(%90,3)
Overlap Varlığı	Var Yok	19(%8,8) 197(%91,2)
Psikiyatrik Hastalık Varlığı	Var Yok	17(%7,9) 199(%92,1)

NSAİİ: Non-Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar

Hastaların serolojik ve hastalık aktivite skorları incelendiğinde, ANA pozitifliği %44,9, RF pozitifliği %58,3, CCP pozitifliği ise %62 oranında tespit edilmiştir. ESH medyanı 17.5 mm/saat, CRP medyanı 3.67 mg/L'dir. DAS-28 Sedim medyanı 2.86, DAS-28 CRP medyanı 2.30, SDAI medyanı 11, CDAI medyanı 7 olarak hesaplanmıştır. HAQ skoru medyanı 0.3, PUKI medyanı 7, HAD depresyon skoru 9, HAD anksiyete skoru 8 ve MAF skoru 28,45 olarak belirlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Romatoid artrit hastalarının serolojik özellikleri ve hastalık aktivasyon skorları

ANA pozitifliği	Pozitif Negatif	97(%44,9) 98(%45,4)
RF pozitifliği	Pozitif Negatif	126(%58,3) 88(%40,7)
CCP pozitifliği	Pozitif Negatif	134(%62) 79(%36,6)
AFR Persistanlığı durumu	Var Yok	43(%19,9) 173(%80,1)
ESH, mm/saat	17,5(8-30)	
CRP ,mg /dL	3,67(1,45-8,1)	
Hasta Global skoru	50(25-67,5)	
Hekim Global skoru	15(10-40)	
DAS-28 Sedim skoru	2,86(2,02-5,18)	
DAS-28 CRP skoru	2,30(1,71-4,63)	
SDAI skoru	11(6,05-30,45)	
CDAI skoru	7(3,5-22)	
HAQ skoru	0,3(0,05-0,67)	
PUKI skoru	7(5-9)	
HAD Depresyon skoru	9(5-12)	
HAD Anksiyete skoru	8(5-11,5)	
MAF skoru	28,45(15,4-37,1)	

ANA: Anti Nükleer Antikor RF: Romatoid Faktör CCP: Siklik Sitrüline Peptit AFR:Akut Faz Reaktanı RF: Romatoid Faktör ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı CRP: C-Reaktif Protein DAS: Hastalık Aktivite Skoru SDAI: Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi CDAI: Klinik Hastalık Aktivite İndeksi HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi PUKI: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği MAF: Yorgunluğun Çok Boyutlu Değerlendirilmesi

SF-36 ile değerlendirilen romatoid artrit hastalarının yaşam kalitesi Tablo 6’da incelenmiştir. Hastaların fiziksel fonksiyon medyan skoru 65 (25. ve 75. persentiller: 45-80) olup, fiziksel rol güçlüğü medyan skoru 50 (0-100) olarak hesaplanmıştır. Emosyonel rol güçlüğü ise oldukça geniş bir aralıkta gözlemlenmiş olup, medyan değeri 33.3 (0-100) olarak saptanmıştır. Enerji ve canlılık açısından hastaların medyan skoru 50 (30-70) düzeyindedir. Ruhsal sağlık skoru medyanı ise 56 (44-72) olarak tespit edilmiştir. Sosyal işlevsellik düzeyi medyan skoru 50 (37.5-75) olarak belirlenirken, ağrı medyan skoru 55 (32.5-67.5) olarak bulunmuştur. Genel sağlık algısı medyan skoru ise 50 (25-65) olarak kaydedilmiştir. SF-36’nın toplam skoru ise medyan 45,5 (29,1-76,5) düzeyinde raporlanmıştır.

Bu bulgular, RA hastalarının yaşam kalitelerinin, özellikle fiziksel fonksiyon, emosyonel rol güçlüğü ve sosyal işlevsellik açısından değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Özellikle emosyonel rol güçlüğü skorlarındaki geniş aralık, hastaların emosyonel zorlukları farklı düzeylerde deneyimlediklerini göstermektedir. Aynı şekilde, enerji düzeyleri ve ağrı ile ilgili skorlar, hastaların günlük aktivitelerindeki kısıtlamaları ve yaşam kalitelerini olumsuz etkileyen faktörleri yansıtmaktadır.

Tablo 6. Romatoid Artrit Hastalarında SF-36 Değerlendirilmesi

Fiziksel Fonksiyon	65(45-80)
Fiziksel Rol Güçlüğü	50(0-100)
Emosyonel Rol Güçlüğü	33,3(0-100)
Enerji/Canlılık	50(30-70)
Ruhsal Sağlık	56(44-72)
Sosyal İşlevsellik	50(37,5-75)
Ağrı	55(32,5-67,5)
Genel Sağlık Algısı	50(25-65)
Toplam SF-36 Skoru	45,5(29,1-76,5)

SF:Kısa Form

Çalışmamıza dahil edilen RA tanılı hastalarda en sık kullanılan ilaç, %58,9 (n=119) oranıyla MTX olup, bu ilaç hastaların büyük çoğunluğunda tercih edilmiştir. MTX’i %36,6 (n=74) ile leflunomid ve %34,6 (n=70) ile hidoksiklorokin takip etmektedir. Salazopyrin kullanımı %17,3 (n=35) oranında görülmüştür. Anti-TNF ilaçlarının kullanımı %10,3 (n=21) oranında saptanmışken, JAK inhibitörlerinin kullanımı %3,9 (n=8) olarak tespit edilmiştir. Tocilizumab ve MMF gibi biyolojik ve immünosupresif ajanlar daha nadir kullanılmakta olup, her biri %0,5 (n=1) oranında reçete edilmiştir. Siklosporin kullanımı ise %0,9 (n=2) oranında raporlanmıştır.

Bu bulgular, romatoid artrit tedavisinde temel tedavi ajanlarının başında gelen

MTX ve leflunomid gibi DMARD grubu ilaçların, hastalarda yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir. Biyolojik tedavilerin ve diğer immünosupresif ilaçların ise daha sınırlı bir hasta grubunda tercih edildiği gözlemlenmiştir (Tablo 7.)

Tablo 7. Romatoid artrit hastalarında kullanılan ilaçlar

Metotreksat	119(%58,9)
Leflunomid	74(%36,6)
Hidroksiklorokin	70(%34,6)
Salazopyrin	35(%17,3)
Anti-TNF	21(%10,3)
JAK İnhibitörleri	8(%3,9)
Tocilizumab	1(%0,5)
MMF	1(%0,5)
Siklosporin	2(%0,99)

Anti-TNF:Anti-Tümör Nekroz Faktör JAK:Janus-Kinaz MMF:Mikofenalet Mofetil

Çalışmamızda ekstra-artiküler tutulum açısından en sık rastlanan bulgu, %4,1 (n=9) oranında hemolitik anemi olup, bunu %2,8 (n=6) ile PSS takip etmektedir. Amiloidoz %1,4 (n=3), İAH ise %1,8 (n=4) oranında tespit edilmiştir (Tablo 8).

Ek hastalıklar arasında en yaygın olanı %26,4 (n=57) ile HT olup, bunu %16,2 (n=35) ile DM takip etmektedir. Astım %11,1 (n=24), hipotiroidi %7,9 (n=17) ve hiperlipidemi %6 (n=13) oranında gözlemlenmiştir. KBH, viral hepatit ve KAH daha düşük oranlarda (%0,5-%7,4) tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Romatoid artrit hastalarında görülen ekstra-artiküler tutulum ve ek hastalıklar

Ekstraartiküler Tutulum	
Amiloidoz varlığı	3(%1,4)
İAH varlığı	4(%1,8)
Hemolitik tutulum	9(%4,1)
PSS tutulumu	6(%2,8)
Ek Hastalık	
Astım	24(%11,1)
DM	35(%16,2)
Fibromyalji	4(%1,8)
HT	57(%26,4)
HL	13(%6)
KBH	3(%1,4)
Viral Hepatit	2(%0,99)
Spastik Kolon	1(%0,5)
Hipotiroidi	17(%7,9)
Hipertiroidi	1(%0,5)
KAH	16(%7,4)

İAH:İnterstiyel Akciğer Hastalığı PSS:Periferik Sinir Sistemi DM:Diyabetes Mellitus HT:Hipertansiyon HL:Hiperlipidemi KBH:Kronik Böbrek Hastalığı KAH:Koroner Arter Hastalığı

Bu bulgular, RA hastalarında ek hastalıkların yaygın olduğunu ve özellikle

hipertansiyon, diyabet ve astım gibi kronik hastalıkların bu hasta grubunda sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. Ekstra-artiküler tutulum ise daha nadir görülmekle birlikte, özellikle hemolitik anemi ve PSS gibi komplikasyonlar klinik tabloyu karmaşıklştırmaktadır.

Romatoid artrit hastalarının vizit kompiyansının hastalığın seyri, klinik özellikleri, serolojik bulguları ve yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, p değerleri ile anlamlılık seviyeleri de bu ilişkiyi daha net bir şekilde ortaya koymaktadır (Tablo 9,10,11).

Demografik özellikler incelendiğinde, kompiyant olan hastalar ile kompiyant olmayan hastalar arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.001$). Bu fark, yaşın hastaların vizit kompiyansını etkileyen önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Kompiyant hastalar ortalama 49.3 ± 14 yaşında iken, kompiyant olmayan hastalar 55.9 ± 14.7 yaşındadır. Bu durum, genç hastaların hastalıklarını daha yakından takip etme eğiliminde olduğunu ve yaş ilerledikçe hastaların vizitlere düzenli katılım oranının azaldığını göstermektedir. Cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmasa da, eğitim durumu ile vizit kompiyansı arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir ($p<0.001$); kompiyant olmayan hastaların %77,4'ü ilkokul ve öncesi eğitim seviyesine sahipken, kompiyant olanlarda bu oran %52,3'tür. Ancak gelir düzeyi açısından fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.089$). Bu sonuç, eğitim düzeyinin sağlık okuryazarlığı ile ilişkili olabileceğini ve hastaların tedavi süreçlerine daha bilinçli yaklaşımlarına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Fiziksel aktivite düzeyi bakımından, kompiyant hastaların %42,4'ü ağır fiziksel aktivite yaparken, kompiyant olmayanların %25'i ağır fiziksel aktivite gerçekleştirmektedir; bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.009$). Randevu türü açısından bakıldığında da kompiyant hasta grubu internet üzerinden randevu alma oranı %73,5 ile daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.013$) (Tablo 9).

Tablo 9. Romatoid artrit hastalarının vizit kompliyansına göre demografik özellikleri

	Kompliyant	Kompliyant Olmayan	P
Yaş, yıl*	49,3±14	55,9±14,7	<0,001
Cinsiyet, Kadın	93(%70,5)	67(%79,8)	0,125
Cinsiyet, Erkek	39(%29,5)	17(%20,2)	0,125
BMI, kg /m2*	27,9±5,8	28,4±5,5	0,5
Sigara kullanım varlığı	41(%31,1)	21(%25)	0,337
Alkol kullanım varlığı	2(%1,5)	2(%2,4)	0,645
Alerji varlığı	10(%7,6)	4(%4,8)	0,413
Çalışma durumu varlığı	25(%18,9)	11(%13,1)	0,261
Sosyal Güvence varlığı	121(%91,7)	76(%90,5)	0,763
Yaşadığı Yer, Merkez	86(%65,2)	49(%58,3)	0,313
Eğitim Durumu, İlkokul ve Öncesi	69(%52,3)	65(%77,4)	<0,001
Medeni Durumu, Evli	111(%84,1)	70(%83,3)	0,883
Gelir Düzeyi, Düşük	81(%61,4)	61(%72,6)	0,089
Sosyal destek varlığı	124(%93,9)	78(%92,9)	0,753
Fiziksel Aktivite, Hafif	76(%57,6)	63(%75)	0,009
Psikolojik Stres, Az	67(%50,8)	34(%40,5)	0,140
Randevu Türü İnternet, N/%	97(%73,5)	48(%57,1)	0,013

BMI: Vücut Kitle İndeksi

*Yaş ve BMI ortalama ve standart sapma ile ifade edilmiştir.

Klinik özellikler açısından yapılan analizler, kompliyant olmayan hastaların, düzenli takip edilmeyen hastalar olmaları sebebiyle daha uzun bir hastalık süresine ve tanı gecikmesine sahip oldukları belirlenmiştir. Bu durum, hastaların düzenli olarak kontrol ziyaretlerine katılmamalarının, hastalığın süresini uzattığını ve tanı koyma sürecinde gecikmelere yol açtığını ortaya koymaktadır. Hastalık süresi açısından yapılan analizlerde, kompliyant olmayan hastaların hastalıklarının daha uzun sürdüğü ($p<0.001$) ve tanı gecikmesi yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğu ($p=0.009$) bulunmuştur. Bu bulgular, hastaların düzenli takiplerinin yapılmasının, erken tanı konulması ve hastalık yönetiminde etkin bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Ayrıca, ilaç kullanımı ($p<0.001$) ve ilaç uyumu ($p<0.001$) açısından da kompliyant olmayan hastaların daha düşük uyum oranlarına sahip oldukları belirlenmiştir. İlaç kullanımı ve uyumu konusunda yapılan değerlendirmelerde, kompliyant hastaların ilaçlarını daha düzenli olarak kullandıkları gözlemlenmişken, kompliyant olmayan hastalarda bu uyum oranının anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, tedaviye uyumsuzluğun hastalığın daha zor kontrol altına alınmasına neden olduğunu ve tedaviye yanıt oranlarının kompliyant hastalarda belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu hastalarda tedaviye yanıt oranı anlamlı derecede

düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Kompliyan olan hastaların %97,7'si tedaviye yanıt verirken, kompliyan olmayanlarda bu oran %61,9'dur. Bu sonuç, tedaviye düzenli katılımın hastalık kontrolünde kritik bir rol oynadığını ve tedaviye uyumsuzluğun hastalığın kontrol altına alınmasını zorlaştırdığını göstermektedir (Tablo 10).

Steroid kullanımı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiş olsa da, NSAİD kullanımı (%40,5, $p=0.043$), osteoporoz (%23,8, $p=0.002$), sabah tutukluğu (%76,2, $p<0.001$), romatoid nodül (%25, $p<0.001$) ve eroziv eklem varlığının (%20,2, $p=0.003$) kompliyan olmayan hastalarda daha yaygın olduğu anlaşılmaktadır. Bu bulgular, düzenli takip edilmeyen hastalarda hastalığın daha ağır seyredebildiğini ve komplikasyon riskinin arttığını ortaya koymaktadır (Tablo 10).

Tablo 10. Romatoid artrit hastalarının vizit kompiyansına göre klinik özellikleri

	Kompliyan	Kompliyan Olmayan	P
Hastalık Süresi, ay	36(15-102)	108(36-156)	<0,001
Tanıda Gecikme varlığı	47(%35,6)	45(%53,6)	0,009
İlaç Kullanım varlığı	132(%100)	71(%84,5)	<0,001
İlaç Uyumu varlığı	118(%89,4)	20(%23,8)	<0,001
İlaç Süresi, yıl	3(1-9)	5(1-10)	0,352
Tedavi Yanıtı varlığı	129(%97,7)	52(%61,9)	<0,001
Steroid Kullanım varlığı	70(%53)	46(%54,8)	0,804
NSAİD Kullanım varlığı	36(%27,3)	34(%40,5)	0,043
Osteoporoz varlığı	11(%8,3)	20(%23,8)	0,002
Yan Etki varlığı	34(%25,8)	18(%21,4)	0,468
Sabah Tutukluğu varlığı	7(%5,3)	64(%76,2)	<0,001
Romatoid Nodülü varlığı	7(%5,3)	21(%25)	<0,001
Eroziv Eklem varlığı	9(%6,8)	17(%20,2)	0,003
Overlap varlığı	13(%9,8)	6(%7,1)	0,494
Psikiyatrik Hastalık varlığı	8(%6,1)	9(%10,7)	0,216

Serolojik özellikler ve hastalık aktivasyon skorları incelendiğinde, kompliyan olmayan hastalarda ESH ($p<0.001$) ve CRP ($p<0.001$) seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu, kompliyan olmayan hastaların inflamasyon düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve hastalığın daha aktif seyrettiğini göstermektedir. DAS-28 Sedim ($p<0.001$), DAS-28 CRP ($p<0.001$), SDAI ($p<0.001$) ve CDAI ($p<0.001$) skorları kompliyan olmayan hastalarda belirgin şekilde yüksek bulunmuştur, bu da vizit kompiyansının hastalık aktivitesi üzerinde ne kadar etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, HAQ skoru ($p<0.001$) ve PUKI ($p<0.001$) gibi yaşam kalitesi ölçümleri de kompliyan olmayan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. HAD depresyon ($p<0.001$) ve HAD anksiyete ($p<0.001$) skorları da kompliyan olmayan

hastalarda daha yüksek olup, bu hastaların hem fiziksel hem de psikolojik açıdan daha büyük zorluklarla karşı karşıya olduğunu göstermektedir. MAF skoru da kompliant olmayan hastalarda belirgin olarak yüksek bulunmuş ($p<0.001$), bu da bu hastaların daha yüksek düzeyde yorgunluk yaşadığını göstermektedir (Tablo 11).

Tablo 11. Romatoid artrit hastalarının vizit kompiyansına göre serolojik özellikleri ve hastalık aktivasyon skorları

	Kompliant	Kompliant Olmayan	P
Seropozitivite varlığı	90(%68,2)	57(%69,5)	0,838
ESH, mm /saat	11(7-24)	27,5(17-43)	<0,001
CRP, mg /dL	2,2(0,8-4,9)	7,6(3,1-17,2)	<0,001
AFR Persistanlığı varlığı	12(%9,1)	31(%36,9)	<0,001
Hasta Global skoru	30(17,5-50)	65(50-80)	<0,001
Hekim Global skoru	10(10-15)	40(40-50)	<0,001
DAS-28 Sedim skoru	2,31(1,74-2,72)	5,35(4,68-5,89)	<0,001
DAS-28 CRP skoru	1,83(1,56-2,14)	4,79(4,28-5,49)	<0,001
SDAI skoru	6,95(4,85-9,69)	33(26,5-48,4)	<0,001
CDAI skoru	4(2,5-6)	25(20-30)	<0,001
HAQ skoru	0,1(0,05-0,4)	0,5(0,3-1)	<0,001
PUKI skoru	5(4-7,5)	8(7-11)	<0,001
HAD Depresyon skoru	6(4-9)	12(10-13)	<0,001
HAD Anksiyete skoru	6(4-9,5)	10(8-13)	<0,001
MAF skoru	17,6(13-32,4)	35,6(30,8-41)	<0,001

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı CRP: C-Reaktif Protein AFR: Akut Faz Reaktanı DAS: Hastalık Aktivite Skoru SDAI: Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi CDAI: Klinik Hastalık Aktivite İndeksi HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi PUKI: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi HAD: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği MAF: Yorgunluğun Çok Boyutlu Değerlendirilmesi

Romatoid artrit hastalarının vizit kompiyansına göre SF-36 yaşam kalitesi değerlendirildiğinde kompliant hastaların yaşam kalitesinin tüm alanlarda daha yüksek olduğunu göstermektedir (Tablo 12).

Fiziksel fonksiyon açısından kompliant hastaların medyan skoru 70 (55-85) iken, kompliant olmayan hastaların skoru 50 (30-62.5) olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Fiziksel rol güçlüğü de kompliant olmayan hastalarda belirgin şekilde daha düşük bulunmuş olup, kompliant hastalarda medyan 75 (50-100), kompliant olmayanlarda ise 0 (0-25) olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Bu, kompliant olmayan hastaların günlük yaşam aktivitelerinde daha fazla zorlandıklarını ve hastalığın fiziksel işlevlerini daha fazla kısıtladığını göstermektedir.

Emosyonel rol güçlüğü de kompliant olmayan hastalarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Kompliant hastaların emosyonel rol güçlüğü medyanı 83.3 (33.3-

100) iken, kompliant olmayan hastalarda bu değer 0 (0-33.3) olarak belirlenmiştir. Bu sonuç, kompliant olmayan hastaların duygusal açıdan daha fazla zorluk yaşadığını ve hastalık nedeniyle emosyonel rollerinde ciddi kısıtlamalar olduğunu ortaya koymaktadır.

Enerji/canlılık skoru açısından kompliant hastalar 65 (45-75) puan alırken, kompliant olmayan hastaların skoru 30 (20-45) olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). Ruhsal sağlık, kompliant hastalarda daha iyi bulunmuş olup, ruhsal sağlık medyan skoru 68 (56-76) iken, kompliant olmayan hastalarda bu skor 48 (34-52) olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Sosyal işlevsellik de kompliant olmayan hastalarda anlamlı şekilde dūřuk bulunmuş ($p<0.001$) ve kompliant hastalarda medyan skor 68.75 (50-75) iken, kompliant olmayan hastalarda 37.5 (25-50) olarak hesaplanmıştır.

Ağrı ve genel sağlık algısı açısından da benzer bir durum gözlemlenmiştir. Kompliant hastalarda ağrı medyan skoru 67.5 (53.75-77.5), genel sağlık algısı medyanı ise 62.5 (47.5-70) olarak belirlenmiştir. Buna karşılık kompliant olmayan hastalarda ağrı skoru 35 (22.5-45) ve genel sağlık algısı skoru 30 (20-42.5) olarak saptanmış olup her iki değişken için fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Sonuç olarak, SF-36 değerlendirmesi, kompliant olmayan hastaların yaşam kalitesinin hem fiziksel hem de duygusal alanlarda ciddi şekilde etkilendiğini göstermektedir. Fiziksel fonksiyon, emosyonel rol, enerji dūzeyi, ruhsal sağlık ve sosyal işlevsellik gibi temel yaşam kalitesi parametrelerinde anlamlı farklar gözlemlenmiş ve kompliant olmayan hastaların bu alanlarda daha fazla zorluk yaşadığını ortaya konmuştur.

Tablo 12. Romatoid artrit hastalarında vizit kompiyansına göre SF-36 değerlendirilmesi

	Kompliant	Kompliant Olmayan	p değeri
Fiziksel Fonksiyon	70(55-85)	50(30-62,5)	<0,001
Fiziksel Rol Güçlüğü	75(50-100)	0(0-25)	<0,001
Emosyonel Rol Güçlüğü	83,3(33,3-100)	0(0-33,3)	<0,001
Enerji/Canlılık	65(45-75)	30(20-45)	<0,001
Ruhsal Sağlık	68(56-76)	48(34-52)	<0,001
Sosyal İşlevsellik	68,75(50-75)	37,5(25-50)	<0,001
Ağrı	67,5(53,75-77,5)	35(22,5-45)	<0,001
Genel Sağlık Algısı	62,5(47,5-70)	30(20-42,5)	<0,001
Toplam SF-36 Skoru	71,5(43-82,5)	30,8(23,55-38,67)	<0,001

SF:Kısa Form

Sonuç olarak, bu bulgular p değerleriyle birlikte değerlendirildiğinde, vizit kompiyansının romatoid artrit hastalarının klinik durumu, hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi üzerindeki belirleyici etkisi daha net anlaşılmakta ve hastalık yönetiminde kilit bir

rol oynadığını göstermektedir. Kompliyant olmayan hastalarda hastalık daha şiddetli seyretmekte, komplikasyonlar daha sık görülmekte ve bu hastaların hem fiziksel hem de psikolojik iyilik halleri olumsuz yönde etkilenmektedir. Vizit kompliyansının artırılması, hem hastalık aktivitesinin kontrol altında tutulması hem de hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Romatoid artrit hastalarında vizit kompliyansını etkileyen çeşitli faktörler arasında bazı değişkenler anlamlı etkiler gösterirken, diğerleri belirleyici olmamıştır. Bu farklılıkların tedaviye uyumu etkileyip etkilemediğini açıklamak için lojistik regresyon analizini yapılmasını gerekli kılmıştır. Tablo 13’de regresyon analizi için olasılıklar oranını (OR) ve %95 güven aralığını (GA) göstermektedir. Regresyon analizi sonuçlarına göre, analizde anlamlı bulunan faktörler, hastaların düzenli doktor ziyaretlerine katılımında önemli bir rol oynamaktadır.

Regresyon analizine göre, cinsiyetin vizit kompliyansı üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu görülmektedir (Tablo 13). Vizit uyumu olanların %29,5’i erkeklerden oluşmaktadır. Bu, vizit uyumu olan hastalar arasında erkeklerin daha düşük bir yüzdeye sahip olduğunu gösterir. Erkeklerin vizit uyumu oranı kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen (%69,6’ya karşı %58,1), toplam uyumlu hastalar arasında kadınlar daha fazla yer almaktadır (toplam vizit uyumunun %70,5’i kadınlardan, %29,5’i erkeklerden oluşmaktadır). Bu, kadınların sayısal olarak daha fazla olmasının bu oranları etkileyebileceğini gösterir (Tablo 7). Ancak kadın hastaların çoğunluğu, genel hasta popülasyonunda daha fazla olmasına rağmen, vizit kompliyansının daha düşük olduğu anlaşılmaktadır.

Regresyon analizi sonuçları, romatoid artrit hastalarında vizit kompliyansını etkileyen çeşitli faktörlerin olduğunu ortaya koymaktadır. Bazı faktörler hastaların düzenli doktor ziyaretlerine katılımını önemli ölçüde etkilerken, diğer değişkenler bu konuda belirleyici olmamıştır.

Hastalık süresi, vizit kompliyansı üzerinde anlamlı bir etkiye sahiptir ($p=0.007$, $OR=1.011$). Hastalık süresi uzadıkça hastaların tedavi süreçlerine olan bağlılıklarının arttığı ve vizitlere katılım oranlarının arttığı tespit edilmiştir. Tek başına hastalık süresinin vizit kompliyansını olumlu etkileyebileceği ancak diğer faktörlerle beraber değerlendirildiğinde hastalık süresinin vizit kompliyansı üzerinde olumsuz etkisi bulunduğu gözlenmiştir (Tablo 10). Sabah tutukluğu ($p=0.005$, $OR=0.026$), vizit

kompliyanasını olumsuz etkileyen önemli bir klinik bulgudur. Sabah tutukluğu şiddetli olan hastaların günlük yaşam aktivitelerinde daha fazla zorlandığı ve bu nedenle düzenli doktor ziyaretlerine katılımda güçlük çektikleri görülmüştür. Bu bulgu, sabah tutukluğunun yalnızca klinik bir semptom değil, aynı zamanda tedaviye katılımda da bir engel olduğunu vurgulamaktadır.

AFR persistanlığı bulunan hastalar da vizit kompliyanası açısından dezavantajlı bir gruptur (Tablo 11). Yüksek hastalık aktivitesine sahip bu hastalar, klinik durumu daha ağır olduğu için düzenli doktor ziyaretlerine katılmakta zorlanmaktadır. Bu sonuç, hastalığın şiddetinin arttığı durumlarda hastaların sağlık hizmetlerine erişiminin zorlaştığını göstermektedir. Regresyon analizi tablosuna baktığımızda AFR persistanlığının ($p=0.017$, $OR=27.412$) vizit kompliyanası üzerinde olumlu etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ancak AFR persistanlığının geniş güven aralığına (1,815-414,027) sahip olması sonucun örneklem dağılımının dengeli olmaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hekim global değerlendirme skoru ($p=0.004$, $OR=0.848$) da vizit kompliyanasını önemli ölçüde etkileyen bir faktördür. Doktorların hastalarla ilgili değerlendirmeleri, hastaların tedavi süreçlerine bağlılıklarını ve vizitlere katılım oranlarını etkilemektedir. Hasta-hekim ilişkisinin tedavi başarısındaki önemi, bu bulguyla bir kez daha ortaya konmuştur.

DAS-28 CRP skoru ($p=0.030$, $OR=0.252$), hastalığın aktivitesinin yüksek olduğu durumlarda vizit kompliyanasının azaldığını göstermektedir. Hastalık aktivitesi yüksek olan hastalar, tedaviye düzenli katılımda daha az motivasyona sahip olabilmektedirler. Bu bulgu, yüksek DAS-28 CRP skorlarına sahip hastaların tedaviye katılım oranlarını artırmak için özel yaklaşımlara ihtiyaç duyabileceğini göstermektedir.

Yapılan regresyon analizine göre; yaş, eğitim durumu, fiziksel aktivite, tanıda gecikme, ilaç uyumu, tedavi yanıtı, romatoid nodül varlığı, eroziv eklem varlığı, HAQ skoru ve HAD depresyon skoru gibi faktörlerin vizit kompliyanası üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bu değişkenler, hastaların düzenli doktor ziyaretlerine katılımını belirleyen temel unsurlar olarak öne çıkmamaktadır.

Sonuç olarak, hastalık süresi, sabah tutukluğu, AFR persistanlığı, hekim global değerlendirme skoru ve DAS-28 CRP skoru, romatoid artrit hastalarında vizit kompliyanası üzerinde önemli etkiler göstermektedir. Bu bulgular, özellikle şiddetli hastalık belirtilerine sahip hastalar için vizit kompliyanasını artıracak özel müdahalelere ihtiyaç duyulabileceğini

ortaya koymaktadır. Tedaviye katılımın iyileştirilmesi amacıyla hasta-hekim ilişkisinin güçlendirilmesi ve hastaların bireysel klinik durumlarına uygun stratejilerin geliştirilmesi önemlidir.

Tablo 13. Romatoid artrit hastalarında vizit kompliance'ine göre regresyon analizi

	OR(Odds Ratio)	%95 Güven aralığı	p değeri
Yaş,yıl	0,946	0,866-1,034	0,219
Cinsiyet, kadın	0,037	0,002-0,664	0,025
Eğitim Durumu, İlkokul ve öncesi	1,112	0,092-13,407	0,933
Fiziksel Aktivite varlığı	3,834	0,288-51,119	0,309
Randevu Türü, İnternet	1,162	0,123-10,955	0,896
Hastalık Süresi, ay	1,011	1,003-1,019	0,007
Tanıda Gecikme varlığı	0,516	0,068-3,886	0,520
İlaç Uyumu varlığı	0,430	0,036-5,146	0,505
Tedavi Yanıtı varlığı	23,263	0,318-1699,923	0,151
Sabah Tutukluğu varlığı	0,026	0,002-0,341	0,005
Romatoid Nodül varlığı	0,248	0,010-6,034	0,392
Eroziv Eklem varlığı	0,571	0,034-9,659	0,698
AFR persistanlığı varlığı	27,412	1,815-414,027	0,017
Hekim Global skoru	0,848	0,757-0,950	0,004
DAS-28 CRP skoru	0,252	0,072-0,878	0,030
HAQ skoru	2,263	0,213-24,076	0,499
HAD Depresyon skoru	1,190	0,830-1,706	0,343

Genel olarak, bu analiz, RA hastalarında vizit compliance'ının çok boyutlu olduğunu ve demografik özelliklerden klinik bulgulara kadar geniş bir yelpazede faktörlerin bu durumu etkilediğini göstermektedir. Eğitim düzeyi, ilaç uyumu ve hastalık şiddeti gibi faktörler, vizitlere düzenli katılımı önemli roller oynamaktadır. Bu sonuçlar, hastaların tedavi süreçlerine daha iyi entegre olabilmeleri için eğitim seviyesinin artırılması, sağlık hizmetlerine erişimin kolaylaştırılması ve hastalığın klinik seyrinin yakından izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, RA hastalarında vizit kompliance'ını etkileyen faktörler araştırılmış ve elde edilen sonuçlar literatürdeki bulgularla karşılaştırılmıştır.

Literatürde cinsiyet, yaş ve eğitim durumu gibi demografik faktörlerin vizit compliance'ı üzerindeki etkileri geniş çapta tartışılmıştır. Çalışmamızda, cinsiyetin vizit compliance'ı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bu bulgu, cinsiyetin vizit compliance'ında tek başına belirleyici olmadığını öne süren bazı literatür çalışmalarıyla uyum içersindedir. Tuncay ve ark. (2007) tarafından yapılan çalışmada cinsiyetin tedaviye uyum üzerinde anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur (158). Suzanne M. M. Verstappen'in (2016) çalışmasında, kadınların sağlık hizmetlerine erkeklere kıyasla daha sık başvurduğu belirtilmiştir (159). Çalışma, cinsiyet farklılıklarının sağlık hizmetlerine erişim üzerinde etkili olmasına rağmen, bu etkinin yalnızca cinsiyete dayandırılmayacağını, sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesi gibi diğer demografik değişkenlerin de dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Sosyoekonomik ve eğitim düzeylerinin, bireylerin sağlık hizmetlerine erişim ve tedaviye uyum süreçleri üzerinde daha belirleyici roller oynadığı ifade edilmiştir. Dolayısıyla, cinsiyet farklılıkları sağlık hizmetlerine erişimde etkili olabilir, ancak bu etkiler bireysel ve çevresel faktörlerle birlikte değerlendirilmelidir.

Bu yaklaşımla, sağlık hizmetlerine erişimin iyileştirilmesi ve cinsiyet temelli eşitsizliklerin azaltılması adına daha bütüncül bir değerlendirme gerekliliği vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda, RA hastalarında yaş ve eğitim düzeyinin vizit compliance'ı üzerinde anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Balsa ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan çalışmada, RA hastalarının %76,7'sinin kadın olduğu ve yaş ortalamalarının 60,8 olduğu bildirilmiş, bu çalışmada tedaviye uyum üzerinde yaşın anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ancak birinci basamak tedavi alan hastaların ikinci basamak tedavi alan hastalara göre yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur (160). Bu durum, yaşlı hastaların tedaviye daha fazla ihtiyaç duyması ve kronik hastalık yönetimi konusunda daha deneyimli olmalarıyla açıklanabilir. Ancak, çalışmamızda compliant olmayan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek bulunması, bu genel literatür bulgularıyla uyumsuzluk göstermektedir. Literatürde yaşlı hastaların kronik hastalıklarını daha iyi yönetmeleri ve tedaviye daha fazla uyum göstermeleri beklenirken, çalışmamızda bu grup daha az compliant bulunmuştur. Bu durum, örneklem özelliklerine, tedaviye erişimde yaşanan

zorluklara ya da hastaların kronik hastalıklarını yönetme biçimlerine bağlı olabilir. Bu uyumsuzluğun altında, yaşlı hastalarda motivasyon eksikliği, sosyal destek sistemlerinin zayıflığı veya sağlık hizmetlerine erişimde yaşanan lojistik zorluklar gibi faktörler yatabilir. Ayrıca, daha yaşlı RA hastalarının tedavi süreçlerine karşı yorgunluk geliştirmesi, kronik rahatsızlıkların getirdiği fiziksel ve psikolojik yüklerin artması ya da ilaca bağlı yan etkiler gibi komplikasyonlar da tedaviye uyumlarını olumsuz yönde etkileyebilir. Oguro ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışma, yaşlı RA hastalarında yorgunluk seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve tedavi uyumlarının bu nedenle olumsuz etkilendiğini belirtmektedir (161). Ayrıca, yaşlı hastalarda kronik hastalıklara bağlı gelişen ek komorbiditeler ve bu hastaların tedaviye erişimde yaşadıkları lojistik zorluklar, uyumsuzluklarına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, özellikle yaşlı hastalar için tedavi süreçlerinin bireyselleştirilmesi, yorgunluğu yönetmek için tedavi modifikasyonları, daha fazla sosyal destek sağlanması gerektiği sonucuna varılabilir.

Eğitim durumunun vizit kompliyansı üzerinde anlamlı bulunması, sağlık okuryazarlığının tedavi süreçlerine katılımı olumlu yönde etkilediğini gösteren önemli bir bulgu olarak öne çıkmaktadır. Eğitim düzeyi yüksek hastalar, sağlık hizmetlerine daha kolay erişim sağlayarak hastalıklarını daha etkin yönetebilmekte ve düzenli doktor ziyaretlerine katılmaktadır. Bhattad ve ark. (2022) çalışmasında da eğitim ve sağlık okuryazarlığının tedavi uyumunu artırmada etkili olduğu belirtilmiştir. Eğitimli bireylerin hastalık yönetiminde daha bilinçli olduğu ve sağlık hizmetlerine erişimlerinin daha kolay olması, tedaviye uyum oranlarını yükseltmektedir (162). Çalışmamızda da benzer bir sonuç elde edilmiş; eğitim düzeyi yüksek hastaların takip süreçlerine katılım oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Khidir ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmada ise, düşük eğitim seviyesine sahip kişilerin artraljiden inflamatuvar artrit geliştirme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu da, düşük eğitim seviyesinin sadece tedavi uyumunu değil, aynı zamanda hastalık progresyonunu da olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (163). Jiang ve ark. (2015) ise, yüksek eğitim düzeyine sahip RA hastalarının başlangıçta ve tedavi sürecinin birinci yılında daha az ağrı ve işlevsel sakatlık yaşadığını ortaya koymuşlardır (164). Bu bulgular, eğitim düzeyi yüksek olan kişilerin sağlık hizmetlerinden daha fazla faydalandıklarını ve bu hastalarda vizit kompliyansının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın sonuçları, literatürde belirtilen bu bulgularla uyum içindedir ve eğitim düzeyinin RA hastalarında tedavi uyumu üzerinde

güçlü bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Klinik uygulamalar açısından, düşük eğitim düzeyine sahip hastaların daha fazla desteklenmesi gerektiği ve bu hastalara yönelik eğitim programlarının tedaviye uyumu artırabileceği sonucuna varılmaktadır.

Çalışmamızda fiziksel aktivite ile ziyaret kompliance arasında anlamlı bir ilişki bulunması, literatürde de desteklenen önemli bir bulgudur. Swärdh ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan çalışmada, fiziksel aktivitenin RA hastalarında hastalık yönetimi üzerinde önemli bir etkisi olduğu, ağrıyı hafiflettiği ve genel yaşam kalitesini iyileştirdiği ifade edilmiştir. Araştırmada, RA hastalarının semptomlarının şiddetine ve süresine bağlı olarak fiziksel aktivite yapmada zorluk yaşayabileceği belirtilmiş, ancak bu zorluklarla başa çıkmada egzersiz programlarının önemi vurgulanmıştır. Swärdh ve arkadaşları, fiziksel aktiviteye katılımın önündeki engeller arasında ağrı, yorgunluk ve güven eksikliği gibi faktörlerin bulunduğunu, düzenli egzersiz yapan hastaların bu engelleri aşarak tedavi süreçlerinde daha başarılı olduklarını ortaya koymuştur (165). Bu bulgular, çalışmamızdaki sonuçlarla da örtüşmektedir ($p=0.009$). Fiziksel aktivitenin RA hastalarında hem semptom yönetimini iyileştirdiği hem de tedaviye uyumu artırdığı gözlenmiştir. Özellikle, fiziksel olarak aktif hastalar tedavi süreçlerine daha fazla bağlılık göstermekte ve bu durum, ziyaret kompliance'inde anlamlı bir artışa yol açmaktadır.

Romatoid artrit hastalarında ziyaret uyumu ve randevu yöntemleri arasındaki ilişkiye dair literatür, hastaların tedavi süreçlerine etki ettiğini göstermektedir. Roberto Ascione'nin 2021'de yayınlanan kitabında, çevrimiçi ve telefonla randevu alma yöntemlerinin, özellikle dijital platformlara erişim imkânı olan hastalar arasında doktor ziyaretlerini artırdığını belirtmektedir. Çalışmanın bulguları, teknolojik araçları etkin kullanan hastaların, doktor ziyaretlerine daha yüksek oranda uyum sağladığını, bunun ise tedavi süreçlerine olumlu yansıdığını ortaya koymuştur. Özellikle çevrimiçi randevular, hastaların randevularını kolaylıkla planlayabilmesine olanak tanımış, bu da düzenli ziyaretleri teşvik etmiştir. Ayrıca, yüz yüze randevuların, hastalar ile doktorlar arasındaki bağları güçlendirdiği, iletişimi daha etkili kıldığı ve tedaviye olan bağlılık duygusunu artırdığı da literatürde sıkça vurgulanan bir başka önemli noktadır (166). Çalışmamızda, internet üzerinden alınan randevuların kompliant hastalar arasında anlamlı bir fark yarattığı bulunmuştur ($p = 0,013$). Bu sonuç, dijital randevu yöntemlerinin tedavi uyumu üzerindeki etkisini desteklemektedir. Ayrıca, dijital yetkinlik seviyesinin yüksek olduğu hastaların, tedavi süreçlerine daha aktif katılım sağladıkları gözlemlenmiştir. Bu bulgu, dijital

okuryazarlığın ve teknolojiyi kullanabilme becerisinin, eğitim düzeyiyle yakından ilişkili olduğunu ve yaş ilerledikçe bu yetkinliğin azaldığını düşündürmektedir. Literatürde de bu eğilim, yaşlı bireylerin teknolojiyi daha az kullanma eğiliminde olmasıyla örtüşmektedir.

Sonuç olarak, dijital platformlar üzerinden alınan randevuların, RA hastalarında vizit uyumunu artırdığı görülmektedir. Bu bulgular, teknolojik araçlara erişimin ve bu araçları kullanabilme becerisinin, hastaların tedavi süreçlerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Dijital randevu sistemlerinin kullanımının teşvik edilmesi, özellikle genç ve teknolojiye aşina hasta gruplarında tedaviye olan uyumu artırabilir. Ancak, yaşlı hastalar için bu sistemin erişilebilirliğinin artırılması ve eğitim düzeyine uygun destek programlarının geliştirilmesi, uyumu iyileştirmeye yönelik önemli bir adım olacaktır. Böylece, hastaların bireysel özellikleri göz önünde bulundurularak tedavi süreçlerinin kişiselleştirilmesi mümkün olabilir.

Hastalık süresi ile vizit kompliyansı arasındaki ilişki literatürde sıkça tartışılan bir konudur. Çeşitli çalışmalar, hastalık süresi arttıkça hastaların tedavi süreçlerinden uzaklaştığını göstermektedir. Örneğin, Chanroux ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada, biyolojik tedavi gören RA hastalarının %56,3'ünün son altı ay içinde tedaviye uyumsuzluk yaşadığı tespit edilmiştir. Bu hastaların önemli bir kısmı, biyolojik tedavi dozlarını atlamış ve bunun başlıca nedenleri olarak kendilerini iyi hissetmeleri veya tedaviyi etkisiz bulmaları belirtilmiştir (167). Ayrıca, Neiman ve ark. (2017) tarafından yapılan başka bir çalışmada, uzun süreli kronik hastalıkları olan hastalarda tedaviye uyumun zamanla azaldığı gözlemlenmiştir (168). Bu çalışmalardan elde edilen bulgular, hastalık süresi uzadıkça tedavi uyumsuzluğunun arttığını ve hastaların tedavi süreçlerinden uzaklaştığını göstermektedir. Uzun süren hastalık süreçlerinde, hastaların tedaviye olan motivasyonlarının azalması ve tedaviye güvenlerinin kaybolması bu uyumsuzluğun ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda, uzun süreli tedavi sırasında gelişen psikolojik yorgunluk ve hastalığın kronikleşmesi, hastaların tedaviye olan bağlılıklarını olumsuz yönde etkileyebilir. Çalışmamızda da benzer şekilde, hastalık süresi uzadıkça vizit kompliyansının azaldığı ($p=0.007$) bulunmuş ve bu bulgular, önceki literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Waimann ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir çalışma, RA hastalarında DMARD ve biyolojik tedavilere uyumun hastalık aktivitesi ve tedavi sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. İlaç uyumu düşük olan hastalarda DAS-28 skorlarında anlamlı

bir artış gözlenmiş, tedaviye düzenli devam eden hastalarda ise hastalık aktivite skorlarının önemli ölçüde düştüğü görülmüştür (169). Bu bulgular, ilaç uyumunun RA hastalarında hastalık aktivitesini ve genel sağlık durumunu iyileştirdiğini vurgulamaktadır. Yine benzer bir çalışmada Lazaro ve arkadaşları (2019) tarafından yapılmış, ziyaret kompliance'nin düşük olduğu hastalarda ilaç uyumunun da düşük olduğu ve bu hastaların daha yüksek hastalık aktivitesi yaşadıkları rapor edilmiştir. Özellikle biyolojik tedavi alan hastalarda, düzenli doktor kontrollerinin hastaların tedaviye bağlılıklarını artırdığı ve ilaç uyumunu olumlu yönde etkilediği vurgulanmıştır (170). Grijalva et al. (2007) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, RA hastalarında ilaç uyumu ve ziyaret compliance arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. Bu çalışmada, düzenli sağlık kontrollerine katılan hastaların ilaçlarını daha düzenli kullandığı ve DAS-28 skorunun daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada, ilaç uyumu yüksek olan hastaların %80'inin düzenli ziyaret compliance gösterdiği, buna karşın ilaç uyumu düşük olan hastaların sadece %40'ının sağlık kontrollerine düzenli katıldığı belirtilmiştir. İlaç uyumu yüksek hastaların ayrıca tedaviye daha iyi yanıt verdiği ve daha düşük hastalık aktivitesi yaşadığı gözlemlenmiştir (171). Çalışmamızda da ilaç uyumunun yüksek olduğu bulgusu, literatürde yer alan bu çalışmalarla uyumludur ($p < 0.001$). Ziyaret compliance, hastaların tedaviye devamlılığını sağlama ve ilaç uyumunu artırma açısından kritik bir unsur olarak öne çıkmaktadır. Doktor kontrollerine düzenli katılan hastalar, tedavi süreçlerini daha yakından takip etmekte ve ilaç kullanımında daha disiplinli davranmaktadır. Bu bulgular, literatürdeki sonuçlarla tutarlılık göstermekte olup, ilaç uyumu ve ziyaret compliance'nin tedavi başarısı üzerindeki karşılıklı etkisini desteklemektedir.

Romatoid artrit hastalarında tanı konulmasında yaşanan gecikmeler, Rosa ve arkadaşları (2020) tarafından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Çalışmada, tanı ve tedavide 12 ayı aşan bir gecikmenin, daha ileri düzeyde radyolojik hasar ile anlamlı bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir (172). Bu bulgular, erken tanının hastalık progresyonunu yavaşlatmada ve daha olumlu sonuçlar elde etmede ne kadar önemli olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Çalışmamızda da bu bulgularla paralel olarak, tanıda gecikme yaşayan hastaların ziyaret compliance'nin düşük olduğu gözlemlenmiştir ($p=0.009$). Bu sonuçlar, tanıda gecikmenin yalnızca eklem hasarını artırmakla kalmayıp, hastaların tedavi süreçlerine katılımlarını da olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Erken tanı ve düzenli kontrollerin, hem tedaviye uyumu artırmada hem de uzun vadede hastalık

yönetiminde başarı sağlamada kritik bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır.

Vizit kompliance, tedavi yanıtının izlenmesi, tedavi planlarının gerektiğinde güncellenmesi ve tedavi sürecinin optimize edilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. EULAR tedavi önerileri 2022 güncellemesinde, düzenli vizitlerin tedaviye verilen yanıtın daha yakından izlenmesine ve gerektiğinde tedavi stratejilerinin güncellenmesine olan katkısı vurgulanmıştır (173). Çalışmamızda da, vizit kompliance yüksek olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Düzenli doktor kontrollerine katılan hastaların tedavi süreçlerini daha yakından takip ettikleri ve ilaç kullanımında daha disiplinli oldukları gözlenmiştir; bu da tedavi yanıtının olumlu yönde etkilenmesine katkıda bulunmuştur. Tedaviye iyi yanıt veren hastalarda vizit kompliance'sinin daha yüksek olması, hastaların tedaviye olan güvenlerinin artması ve motivasyonlarının güçlenmesi ile açıklanabilir. Ayrıca, tedavi stratejilerinin "hedefe yönelik tedavi" ilkesine uygun olarak güncellenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu stratejinin başarılı olabilmesi için vizit kompliance büyük önem taşır.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları, literatürde yer alan bu çalışmalarla tutarlıdır ve vizit kompliance'sinin tedavi başarısındaki kritik rolünü bir kez daha doğrulamaktadır. Düzenli doktor kontrollerine katılım, hastaların tedaviye yanıtını artırarak tedavi sürecinin daha etkin bir şekilde yönetilmesini sağlamaktadır. RA hastalarında vizit kompliance, tedavi yönetiminde önemli bir strateji olarak ele alınmalıdır.

Kompliant olmayan hastalarda daha yüksek NSAİD kullanımının ($p=0,043$) bulunması, bu hastaların ağrı kontrolünde NSAİD'lere daha fazla başvurduğunu düşündürmektedir. NSAİD'lerin hızlı ağrı kesici etkisi, bu ilaçların tercih edilmesini sağlarken, tedaviye uyumsuzluk ile ilişkilendirilebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde bu konu hakkında yeterli çalışma mevcut değildir. Crofford'un (2013) çalışmasında, yaşlı hastaların gençlere göre daha fazla ilaç kullandığı, bu durumun ilaç-ilac etkileşimlerini artırdığı ve yaşlı hastaların kendi kendine ilaç kullanımına daha yatkın olduğu belirtilmiştir (174). Yaşlı hastalarda NSAİD kullanımının ve vizit kompliance üzerindeki etkilerinin daha detaylı incelenmesi gerektiği açıktır. İlerleyen çalışmalarda NSAİD kullanımının uyum üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı ele alınması, daha iyi hasta sonuçları elde edilmesine katkı sağlayacaktır.

Romatoid artritli hastalarda osteoporoz ve vizit kompliance hakkında doğrudan bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, RA hastalarında osteoporozun yaygın olduğu ve bu

hastaların kemik kaybı riskine karşı tedaviye devam etmelerinin önemli olduğu bilinmektedir. Osteoporoz tedavisi gören RA hastalarında ekonomik zorlukların ve yan etkilerin tedavi sürekliliğini olumsuz etkilediği çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir, ancak bu iki durumu birlikte ele alan kapsamlı çalışmalar halen eksiktir. Suzuki ve arkadaşlarının 2017 çalışmasında, RA hastalarında osteoporoz tedavisine devamlılık oranlarının özellikle 0-1 yıllık süreçte birincil osteoporoz vakalarına göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu, RA hastalarının osteoporoz tedavisinde daha bilinçli olabileceklerini düşündürmektedir. Ancak, denosumab gibi ilaçların maliyeti nedeniyle tedaviyi ikinci yılda bırakma oranlarının arttığı gözlemlenmiştir. Biyolojik tedavi alan RA hastalarında tedaviyi bırakmanın ana sebeplerinden biri olarak maliyet ön plana çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda ise gelir düzeyi ile vizit kompliance arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olsa da, Suzuki'nin çalışmasında ekonomik zorluklar nedeniyle tedavinin sürdürülebilir olmaması dikkat çekicidir (175). Ekonomik faktörlerin, özellikle uzun süreli tedavilerde hastaların tedaviye uyumunu büyük ölçüde etkilediği anlaşılmaktadır.

Cotte ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise RA hastalarında osteoporoz ilaçlarına uyumun RA olmayan bireylere göre daha düşük olduğunu raporlamıştır (176). Çalışmamızda da kompliance olmayan hasta grubunun yüksek oranı (%23,8, $p=0.002$), tedavi uyumsuzluğunun osteoporoz ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, Cotte'nin çalışmalarının sonuçlarıyla örtüşmekte ve osteoporozun RA hastalarında tedavi başarısını nasıl etkileyebileceğini ortaya koymaktadır.

Yapılan literatür taramasında sabah tutukluğu ile vizit uyumu arasındaki doğrudan bir bağlantıyı ele alan sınırlı sayıda çalışma bulunmuştur. Ancak sabah tutukluğu, hastalarında hastalık aktivitesini olumsuz etkileyen önemli bir semptom olarak tanımlanmıştır. Bu durum, genel yaşam kalitesini düşürdüğü için hastaların tedavi süreçlerine katılımını zorlaştırabilir ve vizit kompliance'ını olumsuz etkileyebilir. Özellikle Boers ve ark. (2015), Sangaré ve ark. (2018) ve Khan ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmalar, sabah tutukluğu süresi ile RA hastalarının hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon olduğunu bulmuştur (177-179). Bu çalışmalara göre, tedaviye düzenli katılım göstermeyen hastaların ilaç uyumunun kötü olması gibi sebeplerden dolayı sabah tutukluğunun şiddetli olmasına yol açabilir. Bu semptom, hastaların günlük işlevselliğini etkileyerek vizitlere düzenli katılımı da engelleyebilir.

Buna ek olarak, sabah tutukluğunun psikolojik etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Sabah tutukluğunun yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda psikolojik yorgunlukla da ilişkili olabilir. Hastalar, bu semptomun verdiği sürekli rahatsızlık nedeniyle depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlar yaşayabilirler. Bu durum, hastaların tedaviye uyum sağlamasını daha da zorlaştırabilir. Çalışmamızda da sabah tutukluğunun ziyaret kompliance'ını önemli ölçüde etkilediği bulunmuştur ($p < 0.001$) ve bu semptomun yönetimi, hastaların hem fiziksel hem de psikolojik olarak iyileşmesine katkı sağlayacaktır. Bu bulgular, RA hastalarında tedavi uyumunu artırmak için semptom yönetimine daha fazla odaklanılması gerektiğini göstermektedir. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatür incelendiğinde, ziyaret kompliance'ı ile romatoid nodüller arasındaki doğrudan bir ilişkiyi gösteren sınırlı bilgi bulunmaktadır. Romatoid nodüller genellikle hastalığın daha uzun süreli ve şiddetli seyrettiği hastalarda ortaya çıkar ve ekstra-artiküler bir belirti olarak değerlendirilir. Nodüllerin gelişimi, genellikle yüksek seviyede romatoid faktör bulunan, sigara içen ve hastalığı daha uzun süredir devam eden kişilerde daha yaygın görülmektedir. Tedaviye uyum göstermeyen hastalarda hastalığın şiddetinde artış gözlenebilir ve bu durum nodül oluşumunu hızlandırabilir. Nodüllerin yönetimi, büyük ölçüde romatoid artrit hastalığının genel kontrolüne bağlıdır (180, 181). Hastalık aktivitesinin etkin bir şekilde kontrol altına alınması, nodüllerin ilerlemesini dolaylı olarak engelleyebilir. Özetle, nodül gelişimi ile tedaviye uyumsuzluk arasındaki ilişki dolaylı olarak mevcuttur, ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Eroziv eklem hasarı ile ziyaret kompliance'ı arasındaki ilişki üzerine yapılan literatür taramalarında, doğrudan bağlantıyı gösteren sınırlı veri bulunmaktadır. Ancak BARFOT (Daha İyi Antiromatizmal Farmakoterapi) çalışması, eroziv ekleme sahip hastaların daha genç olduğunu, RF ve anti-CCP antikorlarına daha az sıklıkla sahip olduklarını, daha düşük ESR düzeylerine ve daha az ACR kriterine uyduklarını ortaya koymuştur (182). Çalışmamızda ise, kompliant olmayan hastalarda eroziv eklem oranının %20,2, kompliant hastalarda ise %6,8 olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.003$). Bu bulgular, eroziv eklem hasarının klinik açıdan RA'nın şiddetini ve hastaların düzenli ziyaretlere uyumunu önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir. Erozyonlar, genellikle daha ileri düzeyde hastalık ve fonksiyonel kısıtlılıklarla bağlantılıdır. Bu durum, özellikle fiziksel zorluklar ve kronik ağrı gibi etmenlerin hastaların düzenli kontrollerine

katılımını zorlaştırabileceğini düşündürmektedir. Şiddetli vakalarda tedavi yönetimi ihtiyacı uyumu artırabilirken, ağrı ve hareket kısıtlılığı bu durumu olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, psikolojik faktörler (örneğin depresyon) ve hastaların sosyal destek sistemlerine erişimleri de vizit kompliance'ını doğrudan etkileyen önemli unsurlardır. Bu nedenle, eroziv eklem hasarı olan hastalar için bireyselleştirilmiş takip ve bakım stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Hastalık ilerledikçe fonksiyonel kayıplar artmakta ve HAQ skorları gibi ölçümlerle bu kayıplar daha belirgin hale gelmektedir. Bu, eroziv eklem hasarı olan hastaların vizit kompliance'ında karşılaştıkları zorlukların altını çizmektedir ve bu grupta alternatif takip yöntemlerinin uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

C-reaktif Protein, ESR, AFR persistanlığı ile vizit kompliance'ı arasındaki ilişkiyi doğrudan ele alan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, mevcut literatür yüksek hastalık aktivitesinin tedaviye uyumu zorlaştırdığını göstermektedir. Pan ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında, akut faz reaktanları ve hematolojik parametrelerin hastalık aktivitesini ölçmede önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, ilaç kullanımı öncesi yüksek akut faz reaktanlarına sahip olan hastalarda, tedavi sonrası belirgin bir yanıt alındığı gözlemlenmiştir, bu da yüksek inflamasyonun etkin tedavi ile kontrol altına alınabileceğini ortaya koymaktadır (183). Orr ve arkadaşlarının (2018) çalışması ise CRP'nin hastalık aktivitesi ile orta derecede güçlü bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir (184). CRP ve ESR gibi inflamatuvar markerlar yüksek olduğunda, bu durum inflamasyonun şiddetini yansıtır ve yüksek hastalık aktivitesi, hastaların günlük yaşamlarını ciddi şekilde etkileyebilir ve bu da tedaviye olan bağlılıklarını azaltabilir. Çalışmamızda da ESR ve CRP yüksekliği, AFR persistanlığı, bulunan hastaların vizit kompliance'ı anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu sonuç, vizit kompliance'ı düşük olan hastalarda yüksek hastalık aktivitesinin tedavi sürecine katılımı olumsuz etkilediğini ve bu hastaların daha fazla tıbbi desteğe ihtiyaç duyduklarını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, yüksek inflamasyon seviyelerine sahip olan hastaların, daha sıkı takip edilmesi ve tedaviye uyumlarının artırılması için destek programlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Yüksek hastalık aktivitesine sahip hastaların tedaviye katılımı, semptomların etkin yönetimi ile artırılabilir ve bu da genel tedavi sonuçlarını iyileştirebilir.

Romatoid artrit hastalarında DAS-28, SDAI ve CDAI gibi hastalık aktivite skorları, tedavi sürecinde kritik öneme sahip parametrelerdir ve düzenli olarak izlenmeleri

gerekir. Neycheva ve arkadaşlarının (2023) çalışması, vizit kompiyansının düşük olduğu hastalarda daha yüksek hastalık aktivite skorları gözlendiğini ve düzenli doktor ziyaretlerinin hastalık yönetimi üzerinde olumlu etkiler yarattığını vurgulamaktadır (185). Bu çalışma, RA hastalarında düzenli vizitlerin, hastalık aktivitesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir; düzenli olarak doktora başvuran hastalar, genellikle daha düşük hastalık aktivitesi sergilemektedir. Buna karşılık, vizit kompiyansı düşük olan hastaların, daha yüksek aktivite skorları ve olumsuz tedavi sonuçları ile karşılaştıkları belirtilmiştir. Bu bulgular, vizit uyumunun RA tedavisinde önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda elde edilen bulgularla paralel olarak, DAS-28, SDAI ve CDAI skorları ile vizit kompiyansı arasındaki anlamlı ilişki ($p<0.001$), literatürde desteklenmektedir. Hastalık aktivitesi yüksek olan hastaların daha sık doktor ziyaretine ihtiyaç duyması, bu grupta vizit uyumunun önemini daha da artırmaktadır. Vizit kompiyansı düşük olan hastalar, genellikle daha kötü klinik sonuçlar ve daha yüksek hastalık aktivitesi ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle, vizit uyumunun artırılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesi ve düzenli takiplerin sağlanması gerekmektedir.

Sonuç olarak, hastalık aktivite skorlarının düzenli vizitlerle izlenmesi, RA tedavisinde hem başarı oranını yükseltmekte hem de komplikasyon riskini azaltmaktadır. DAS-28, SDAI ve CDAI skorlarının vizit kompiyansını etkileyen faktörler olarak değerlendirilmesi, hastaların tedaviye bağlılığını artırmaya yönelik müdahalelerin önemini vurgulamaktadır.

Hekim global değerlendirmesi, yalnızca objektif ölçümleri (laboratuvar testleri gibi) değil, aynı zamanda hastanın genel klinik durumunu ve hekimlerin bu duruma dair subjektif algılarını da içermektedir. Bu, özellikle hastanın yaşam kalitesi, ağrı seviyesi ve fonksiyonel kısıtlamalar gibi klinik verilerle desteklenir. Romatoid artrit hastalarında hekim global değerlendirmesi, hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve tedavi sürecinin yönlendirilmesinde önemli bir rol oynar. Kılavuzda, hastaların düzenli kontrollerinin yapılması, tedaviye yanıtın ölçülmesi ve gerektiğinde tedaviye modifikasyon yapılması gerektiği belirtilmiştir. Özellikle hedefe yönelik tedavi (treat-to-target) stratejisi çerçevesinde, hastalık aktivitesinin izlenmesi ve düzenli kontrollerle tedavi planlarının gözden geçirilmesi gerektiği ifade edilmektedir (103).

Çalışmamızda da $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı bir ilişki bulduğumuz gibi, vizit kompliance yüksek olan hastalar, hekim global değerlendirmelerinde daha iyi sonuçlar elde etmektedir. Düzenli doktor ziyaretleri, hastaların tedavi sürecine daha iyi uyum sağladığını ve bu uyumun hastalık aktivitesinin daha iyi kontrol edilmesine yol açtığını göstermektedir. Romatoid artrit hedef yönelik tedavi 2014 güncellemesinde, tedavi hedeflerinin net bir şekilde belirlenmesinin ve bu hedeflerin hekim global değerlendirmesi yoluyla hastalara geri bildirilmesinin, hastaların vizit uyumunu artırdığı tespit edilmiştir. Bu geri bildirim mekanizması, hastaların tedavi süreçlerine olan bağlılıklarını güçlendirmekte ve doktorlarıyla kurdukları ilişkiyi daha sağlıklı bir hale getirmektedir. Tedavi hedeflerinin hasta tarafından anlaşılır olması, motivasyonu artırarak, daha sık doktor kontrolüne gitme eğilimini desteklemektedir.

Sonuç olarak, RA hastalarında hekim global değerlendirmesi ve vizit kompliance arasındaki ilişki, tedavi sürecinin başarısı için kritik bir öneme sahiptir. Hekimlerin, hastalık aktivitesini subjektif ve objektif bir yaklaşımla değerlendirmeleri, hastaların tedaviye olan bağlılıklarını güçlendirmekte ve hastalık yönetiminde olumlu sonuçlara yol açmaktadır.

Romatoid artrit hastalarında vizit kompliance, hastaların yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasiteleri üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. HAQ, HAD, PUKI ve MAF gibi ölçekler, RA hastalarının yaşam kalitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Araştırmalar, vizit kompliance ile bu ölçekler arasında doğrudan bir ilişkiye dair veri sunmamaktadır. Du ve Pang (2015) tarafından yapılan çalışmada, sitokinlerin hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin aşırı aktivasyonu yoluyla depresyona neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır (186). Kojima ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında ise, depresyon ve anksiyete ile inflamasyon arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı bulunmuştur (187). Aynı zamanda bazı çalışmalar, RA hastalık aktivitesi ile anksiyete ve depresyon semptomları arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Bu bağlamda, yüksek hastalık aktivitesine sahip kişilerde depresyon ve anksiyetenin daha sık görüldüğü söylenebilir (188, 189). Çalışmamızda da HAD ile vizit kompliance arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup ($p < 0.001$), yüksek hastalık aktivitesine sahip kişilerde vizit kompliance'nin düşük olması bu durumla ilişkilendirilebilir.

Yapılan literatür taramasında, doğrudan vizit kompliance ile HAQ arasındaki ilişkiye dair veri sınırlı olmakla birlikte, HAQ'ın hastalık aktivitesi ile olan ilişkisi

incelenmiştir. Wolfe (2002) tarafından yapılan çalışma, HAQ'ın RA hastalarında yaşam kalitesini ve hastalık sürecini anlamada kritik bir araç olduğunu vurgulamaktadır. HAQ puanının yüksekliği, artan fonksiyonel kısıtlılık, iş gücü kaybı ve kötüleşen yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (190). Yüksek HAQ skorları ayrıca eklem hasarı, eklem replasmanı ve ölüm riskini de artırmaktadır. Çalışmamızda, HAQ'ın tedavi sürecine katılımı önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiş olup ($p < 0.001$), hastaların fiziksel zorluklar nedeniyle tedaviye katılımı zorlandıkları sonucuna varılmıştır. Bu durum, literatürdeki bulgularla dolaylı olarak ilişkilendirilebilmektedir.

Literatürde, PUKI'nin RA hastalarında uyku kalitesini değerlendirmede önemli bir araç olduğu belirtilmiştir. Hammam ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan çalışmada RA hastalarında ağrı, fonksiyonel kısıtlılık ve hastalık aktivitesi gibi faktörlerin uyku kalitesini düşürdüğü; özellikle ağrı seviyesinin artmasının uyku kalitesi ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir (191). Çalışmamızda ziyaret uyumuyla ilgili olarak $p < 0.001$ anlamlı bulunması, uyku kalitesinin tedaviye uyumla ilişkili olduğunu ve uyku kalitesinin iyileştirilmesinin tedavi başarısını artırabileceğini gösterir. Bu sonuç, hastaların uyku sorunlarına yönelik destek sağlanmasının tedavi uyumunu artırmada etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, yüksek MAF skorlarının yorgunluk seviyeleri ile doğrudan ilişkili olduğu ve bunun ziyaret kompliyansı olumsuz etkilediği görülmüştür. RA hastalarında yorgunluk ve tedaviye uyum üzerine MAF ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Ancak, Zhou ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan çalışma, yorgunluğun RA hastalarının yaşam kalitesini düşürdüğünü, dayanıklılık ve öz-yeterlilik gibi psikolojik faktörlerin ise bu olumsuz etkiyi hafıflettiğini göstermektedir. Yorgunlukla başa çıkma kapasitesi yüksek olan hastaların daha iyi bir yaşam kalitesine sahip oldukları belirtilmiştir (192).

Yorgunluk, fonksiyonel kısıtlılıklar ve psikolojik durumlar, tedaviye devam etme motivasyonunu ve düzenli doktor ziyaretlerine katılımı etkileyen unsurlardır. Bu nedenle, multidisipliner tedavi yaklaşımları ve psikolojik desteğin, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmede ve tedavi uyumunu artırmada kritik bir öneme sahip olduğu belirtilmektedir. Daha kesin sonuçlar için HAQ, HAD, PUKI ve MAF ile ziyaret kompliyansı arasındaki ilişkiye dair daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Matcham ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında, RA hastalarında SF-36'nın hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışma, fiziksel

komponent skorunun düşük olduğu hastalarda, hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğunu ve bu hastaların tedavi uyumuna daha fazla ihtiyaç duyduğunu ortaya koymuştur (193). Matcham ve arkadaşlarının (2016) çalışmasında ise, SF-36 mental sağlık ve mental bileşen özetı skorlarının, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik bozuklukların belirlenmesinde etkili olduğunu göstermiştir (194). Bu tür mental sağlık sorunlarının, hastaların genel yaşam kalitesini ve tedavi süreçlerini olumsuz yönde etkileyebileceği vurgulanmıştır.

Çalışmamızda bu bulgularla paralel olarak, fiziksel ve mental komponent skorları düşük olan hastaların vizit kompliyansı da düşük bulunmuştur. Bu hastalarda SF-36 skorları daha düşük çıkmış ve hastalık aktivitesi yüksek seyretmiştir. Sonuç olarak, SF-36, hem tedavi uyumunu artırmak hem de hastaların sağlık süreçlerini daha yakından takip etmek için etkili bir araç olarak değerdendirilebilir. RA hastalarının tedavi süreçlerinde SF-36'nın düzenli olarak kullanılması, hastaların hem fiziksel hem de mental sağlıklarını iyileştirmede büyük fayda sağlayabilir.

Çalışmamız, RA hastalarında vizit uyumunu incelemek açısından önemli sonuçlar sunmakla birlikte bazı sınırlılıkları da içermektedir. Öncelikle, çalışmanın yalnızca bir zaman diliminde elde edilen veriler, vizit uyumunun uzun vadede nasıl değıştiğini takip etmek için yeterli değildir. Hastaların uzun vadede tedaviye bağlılıklarını değerdendirecek bir takip sürecinin olmaması, vizit uyumunun hastalık üzerindeki etkilerinin uzun dönemde tam olarak anlaşılmamasını zorlaştırmaktadır. Ayrıca, tek bir merkezde yapılan araştırmanın örneklem dağılımı, genel popölasyonu ne kadar temsil ettiği konusunda sınırlamalar yaratabilir ve bulguların daha geniş hasta gruplarına uygulanabilirliğini sınırlandırabilir.

Çalışmada hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesi değerdendirmeleri anket ve öz bildirimler yoluyla toplanmıştır. Bu yöntemler yanlılık riskini taşır, çünkü hastalar kendilerini gerçekte olduğundan daha iyi veya daha kötü ifade etme eğiliminde olabilir.

Bu sınırlamalar doğrultusunda, çalışmamızın bulgularının doğrulanması ve genelleştirilebilmesi için daha geniş, uzun süreli ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

Romatoid artrit hastalarında vizit kompliance'sının hastalık aktivitesi, klinik bulgular ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri bulunmaktadır. Bulgularımız, vizit kompliance'sı düşük olan hastaların daha yüksek hastalık aktivitesine ve daha düşük yaşam kalitesine sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, cinsiyetin vizit kompliance'sı üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığı, buna karşın yaş ve eğitim gibi demografik faktörlerin tedaviye uyumu belirgin şekilde etkilediği saptanmıştır. Bu bulgular, sağlık hizmetlerine erişimde yaş ve eğitim düzeyinin rolünün göz önünde bulundurulması gerektiğini ve bu faktörlerin tedaviye uyumun artırılmasında nasıl daha etkin kullanılabileceğine dair önemli bir tartışma zemini sunmaktadır. Ayrıca, hastalık süresinin uzaması ve tanıda gecikmenin artmasıyla vizit kompliance'sında artış gözlemlenmiştir. Bu durum, hastalıkla daha uzun süredir yaşayan bireylerin tedaviye daha fazla uyum sağladığını ve sağlık durumlarını daha yakından izlediklerini ortaya koymaktadır.

Düzenli ilaç kullanan ve tedaviye iyi yanıt veren hastaların vizit kompliance'sının yüksek olması, yalnızca sağlıklarına dikkat ettiklerinin değil, aynı zamanda tedavi süreçlerine aktif olarak katılım sağladıklarının da bir işareti olarak değerlendirilebilir. Bu hastalar, tedaviye olan bağlılıklarıyla yalnızca fiziksel iyileşmelerini değil, yaşam kalitelerini artırmayı da hedeflediklerini göstermektedir. Tedaviye olumlu yanıt veren hastalar, düzenli kontrollerini aksatmayarak, tedavinin uzun vadeli başarılarını pekiştirmekte ve hastalık yönetimini bilinçli bir şekilde sürdürmektedirler. Bu durum, hastaların tedaviye duydukları güvenin ve kendileri için sorumluluk almalarının da bir yansımasıdır.

Klinik belirtiler arasında sabah tutukluğu, vizit kompliance'sını etkileyen önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmıştır. Sabah tutukluğu yaşayan hastaların, tedaviye uyumlarının düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, fiziksel kısıtlamalar nedeniyle tedaviye uyumda zorluk yaşayan hastaların özel bir izleme ve destek gerektirdiğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde osteoporoz, romatoid nodül ve eroziv ekleme sahip hastalarda da vizit kompliance'sının düşük olarak bulunmuş ve tedavi uyumsuzluğunun komplikasyon ve progresyonu da artırdığı düşünülmektedir.

Romatoid artritli hastalarda inflamasyonun göstergesi olan ESH ve CRP yüksekliği, AFR persistansının varlığı, vizit kompliance'sını olumsuz etkileyen diğer bir

önemli faktördür. Hastalık aktivitesinin yüksek olduğu bu hastalar, tedaviye devam etmede zorluk yaşamaktadır. Bu bulgu, inflamatuvar süreçleri yoğun olan hastaların daha sıkı takip edilmesi gerektiğini ve bu hastalara tedaviye uyumlarını artıracak destekleyici stratejiler geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hekim global değerlendirme skoru da vizit kompliance ile yakından ilişkilidir. Hekimlerin yüksek global değerlendirme puanı verdiği hastalar, genellikle tedaviye daha az uyum göstermektedir. DAS-28 Sedim, DAS-28 CRP, CDAI, SDAI gibi hastalık aktivitesi skorları da vizit kompliance'ı önemli ölçüde etkilemektedir. Aynı zamanda RA hastalarının fiziksel ve mental sağlıklarını aynı zamanda yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36, HAD, HAQ, PUKI ve MAF gibi kullanılan skorlamalar da vizite uyumu etkilemektedir. Bu durum, hastalık aktivitesi yüksek olan hastaların tedaviye uyum konusunda daha fazla zorluk yaşadığını ve bu hastaların tedavi süreçlerinde daha fazla desteğe ihtiyaç duyduklarını ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde edilen bulgular, RA hastalarında vizit kompliance'ının hastalık yönetiminde kritik bir öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalık süresi, sabah tutukluğu, AFR persistansı varlığı, hekim global değerlendirme ve DAS-28 CRP gibi faktörler, hastaların tedaviye uyumlarını doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle, vizit kompliance'ı düşük olan hastaların tedaviye bağlılıklarını artıracak stratejiler geliştirilmelidir. Hasta uyumunu artırmak için, bireylerin sağlık davranışlarında kalıcı değişiklikler sağlamayı amaçlayan kapsamlı ve kişiselleştirilmiş müdahaleler gereklidir. Yalnızca bilgi vermek yeterli olmayıp, hastaların öz yeterliliğini destekleyen öz yönetim programları, beceri kazanımı ve problem çözme stratejilerini içerir. Motivasyonel görüşme gibi yöntemler, hastaların uyumla ilgili kararsızlıklarını aşmalarına yardımcı olurken, hasta merkezli ve paylaşımcı karar alma yaklaşımları, hasta-hekim ilişkisini güçlendirerek tedaviye bağlılıklarını artırır. Bu tür yaklaşımlar, RA hastalarının hastalık aktivitesini kontrol altında tutmalarını ve yaşam kalitelerini artırmalarını hastaların tedavi takibinin düzenli olmasının, hastalığın kontrol altına alınmasına da önemli katkılar sağlayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız RA hastalarında vizit kompliance'ını etkileyen çeşitli faktörleri incelemiş ve literatürdeki bulgularla büyük ölçüde tutarlılık göstermiştir. Gelecekteki çalışmalar, sosyoekonomik ve psikolojik faktörlerin vizit kompliance'ına etkisini daha ayrıntılı incelemelidir.

KAYNAKLAR

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
3. 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.
4. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001.
5. Costedoat-Chalumeau N, Tamirou F, Piette JC. Treatment adherence in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: time to focus on this important issue. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(9):1507-9.
6. Singh JA. Treatment Guidelines in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48(3):679-89.
7. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):182-8.
8. Myasoedova E, Davis JM, 3rd, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):379-85.
9. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):174-87.
10. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020;110:102400.
11. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376-81.
12. Huber LC, Distler O, Tarner I, Gay RE, Gay S, Pap T. Synovial fibroblasts: key players in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(6):669-75.
13. Wordsworth BP, Salmon M. The HLA class II component of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology*. 1992;6(2):325-36.
14. MacGregor AS, A. Textbook of Rheumatology Second Edition: Mosby; 2003. 757-63 p.
15. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370(9602):1861-74.
16. 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.
17. Wesoly J, van der Helm-van Mil AH, Toes RE, Chokkalingam AP, Carlton VE, Begovich AB, Huizinga TW. Association of the PTPN22 C1858T single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis phenotypes in an inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2948-50.
18. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022;44(1):47-62.
19. 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.
20. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Doha NA, Toes RE, et al. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):512-5.
21. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):835-41.
22. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662-72.
23. Solak Ö, Altındış M, Toktaş H, Dundar U, Köken R, Türel A, et al. Romatoid Artritli Hastalarda Human Parvovirüs B19'un Serolojik ve Moleküler Tanısı. *Archives of Rheumatology*. 2009;24:017-20.
24. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205-13.
25. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004;75(2):330-7.

26. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130-6.
27. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Jama.* 2018;320(13):1360-72.
28. Hu XX, Wu YJ, Zhang J, Wei W. T-cells interact with B cells, dendritic cells, and fibroblast-like synoviocytes as hub-like key cells in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2019;70:428-34.
29. Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(6):316-33.
30. Yoshitomi H. Regulation of Immune Responses and Chronic Inflammation by Fibroblast-Like Synoviocytes. *Front Immunol.* 2019;10:1395.
31. Hu Q, Ecker M. Overview of MMP-13 as a Promising Target for the Treatment of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4).
32. Ouboussad L, Burska AN, Melville A, Buch MH. Synovial Tissue Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis and Changes With Biologic and Targeted Synthetic Therapies to Inform Stratified Therapy. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:45.
33. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's textbook of Rheumatology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2012.
34. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. 1939. *Apmis.* 2007;115(5):422-38; discussion 39.
35. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbader KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1472-83.
36. van Venrooij WJ, Pruijn GJ. How citrullination invaded rheumatoid arthritis research. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):103.
37. Hua Z, Hou B. TLR signaling in B-cell development and activation. *Cell Mol Immunol.* 2013;10(2):103-6.
38. Trouw LA, Rispens T, Toes REM. Beyond citrullination: other post-translational protein modifications in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(6):331-9.
39. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102392.
40. 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.
41. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Bistoni O, Scipioni R, Liakouli V, et al. Laboratory Assessment of Patients with Suspected Rheumatic Musculoskeletal Diseases: Challenges and Pitfalls. *Curr Rheumatol Rev.* 2019;15(1):27-43.
42. Scher JU. B-cell therapies for rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2012;70(3):200-3.
43. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(11):797-808.
44. Suzuki A, Yamada R, Chang X, Tokuhira S, Sawada T, Suzuki M, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003;34(4):395-402.
45. Burska AN, Hunt L, Boissinot M, Strollo R, Ryan BJ, Vital E, et al. Autoantibodies to posttranslational modifications in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:492873.
46. Szekanecz Z, Szabó Z, Zeher M, Soós L, Dankó K, Horváth I, Lakos G. Superior performance of the CCP3.1 test compared to CCP2 and MCV in the rheumatoid factor-negative RA population. *Immunol Res.* 2013;56(2-3):439-43.
47. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, Tang MW, Tas SW, Starmans-Kool MJF, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):179-85.
48. Edworthy SM. Morning stiffness: sharpening an old saw? *J Rheumatol.* 1999;26(5):1015-7.
49. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician.* 2011;84(11):1245-52.
50. Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57(7):930-4.
51. García-Patos V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(2):100-7.

52. Lehtinen JT, Kaarela K, Belt EA, Kautiainen HJ, Kauppi MJ, Lehto MU. Incidence of glenohumeral joint involvement in seropositive rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. *J Rheumatol.* 2000;27(2):347-50.
53. Imagama T, Tokushige A, Seki K, Taguchi T. Weight Bearing Joints Destruction In Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(1):37-42.
54. Gerber NJ, Dixon ASJ. Synovial cysts and juxta-articular bone cysts (geodes). *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 1974;3(4):323-48.
55. Mukerji N, Todd NV. Cervical myelopathy in rheumatoid arthritis. *Neurol Res Int.* 2011;2011:153628.
56. Sayah A, English JC, 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):191-209; quiz 10-2.
57. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):70-81.
58. Chua-Aguilera CJ, Möller B, Yawalkar N. Skin Manifestations of Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, and Spondyloarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):371-93.
59. Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(2):243-55.
60. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:50s-7s.
61. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):617-22.
62. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2337-44.
63. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(5):631-45.
64. Gossec L, Baro-Riba J, Bozonnet MC, Daurès JP, Sany J, Eliaou JF, Combe B. Influence of sex on disease severity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1448-51.
65. 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.
66. 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.
67. Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(11):691-6.
68. Davis JM, 3rd, Roger VL, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2603-11.
69. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity Reviews.* 2021;20(4):102776.
70. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003;423(6937):356-61.
71. 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.
72. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(3):350-4.
73. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis. *J Cardiol.* 2018;71(3):277-83.
74. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of rheumatoid arthritis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):295-302.
75. Theander L, Sharma A, Karlsson MK, Åkesson KE, Jacobsson LTH, Turesson C. Risk and predictors of fractures in early rheumatoid arthritis – a long term follow up study of an inception cohort. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2024;152497.
76. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol.* 2007;170(2):427-35.
77. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.

78. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, Gay RE, Schrohenloher RE. Rheumatoid myositis. Clinical and histologic features and possible pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 1984;27(7):737-43.
79. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):219-29.
80. Wells G, Becker J-C, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68(6):954-60.
81. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care & Research.* 2019;71(12):1540-55.
82. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011;70(3):404-13.
83. Alishiri GH, Bayat N, Salimzadeh A, Salari A, Hosseini SM, Rahimzadeh S, Assari S. Health-related quality of life and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Res Med Sci.* 2011;16(7):897-903.
84. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte Sedimentation Rate, C-Reactive Protein, or Rheumatoid Factor Are Normal at Presentation in 35%–45% of Patients with Rheumatoid Arthritis Seen Between 1980 and 2004: Analyses from Finland and the United States. *The Journal of Rheumatology.* 2009;36(7):1387.
85. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Research & Therapy.* 2014;16(1):R40.
86. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers.* 2013;35(6):727-34.
87. Fauci AS, Langford C. *Harrison's Rheumatology*, Second Edition: McGraw-Hill Education; 2010.
88. Barra L, Bykerk V, Pope JE, Haraoui BP, Hitchon CA, Thorne JC, et al. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor fluctuate in early inflammatory arthritis and do not predict clinical outcomes. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1259-67.
89. Johansson L, Pratesi F, Brink M, Årlestig L, D'Amato C, Bartaloni D, et al. Antibodies directed against endogenous and exogenous citrullinated antigens pre-date the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2016;18(1):127.
90. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1110-2.
91. McCarty DJ. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*: Lippincott Williams & Wilkins; 1979.
92. Kortekangas P, Aro HT, Tuominen J, Toivanen A. Synovial fluid leukocytosis in bacterial arthritis vs. reactive arthritis and rheumatoid arthritis in the adult knee. *Scand J Rheumatol.* 1992;21(6):283-8.
93. Welsing PM, Landewé RB, van Riel PL, Boers M, van Gestel AM, van der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2082-93.
94. Giles JT, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: Synovitis. *Rheumatology.* 2014;1:135-41.
95. Ørnbjerg LM, Østergaard M. Assessment of structural damage progression in established rheumatoid arthritis by conventional radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(5):101481.
96. Sharp JT, Wolfe F, Mitchell DM, Bloch DA. The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum.* 1991;34(6):660-8.
97. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LE, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol.* 1989;16(5):585-91.
98. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804-14.
99. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, Court-Payen M, Thomsen HS, Østergaard M. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2103-12.

100. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjødt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(7):521-8.
101. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, McLean L. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(3):156-63.
102. Cornec D, Varache S, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Comparison of ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria for predicting a 10-year diagnosis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2012;79(6):581-5.
103. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15.
104. Orlewska E, Ancuta I, Anic B, Codrenau C, Damjanov N, Djukic P, et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Monit.* 2011;17(4):SR1-13.
105. Burmester G, Lanasa A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):818-22.
106. Ashworth NL, Peloso PM, Muhajarine N, Stang M. A population based historical cohort study of the mortality associated with nabumetone, Arthrotec, diclofenac, and naproxen. *J Rheumatol.* 2004;31(5):951-6.
107. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-7.
108. Chauhan K JJ, Brent LH, et al. Rheumatoid Arthritis. *StatPearls*, editor: StatPearls Publishing; 2023 2024 Jan.
109. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):329-39.
110. Monti S, Klersy C, Gorla R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Pellerito R, et al. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry. *Clin Rheumatol.* 2017;36(4):753-61.
111. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381-90.
112. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PJ, Leff RD, Wees SJ, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2235-41.
113. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762-84.
114. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1094-9.
115. Fautrel BM, S.; Taylor, P. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Bijlsma JWJH, E., editor. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*. 3rd ed. London: BMJ; 2018.
116. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2013;5(9):955-74.
117. Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C, Leipe J, Weseloh C, Frerix M, et al. [S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]. *Z Rheumatol.* 2018;77(Suppl 2):35-53.
118. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(6):1017-25.
119. Panek JJ, Jezierska A, Mierzwicki K, Latajka Z, Koll A. Molecular modeling study of leflunomide and its active metabolite analogues. *J Chem Inf Model.* 2005;45(1):39-48.
120. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(6):421-30.
121. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, Lawson T, Moorts R, Proudfoot D, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(3):280-6.
122. Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022.

123. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2542-50.
124. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, Hua C. Clinical and Structural Efficacy of Hydroxychloroquine in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(1):36-40.
125. Demirel A, Kırnap M. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2010;19(1):74-84.
126. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye (Lond)*. 2017;31(6):828-45.
127. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;1998(2):Cd000958.
128. Gaffo A, Saag KG, Curtis JR. Treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(24):2451-65.
129. Bernatsky S, Clarke AE, Suissa S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(4):378-81.
130. S. Y. Uzun etkili ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2006;2(25):52-9.
131. Wallenstein GV, Kanik KS, Wilkinson B, Cohen S, Cutolo M, Fleischmann RM, et al. Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):430-42.
132. Saito K, Yoshida S, Ebina H, Miyata M, Suzuki E, Kanno T, et al. Real-world comparative study of drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2024;19(7):e0306714.
133. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2016;32:29-33.
134. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-26.
135. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):89.
136. Li T, Yang X, Zhu J, Liu Y, Jin X, Chen G, Ye L. Current application status and structure-activity relationship of selective and non-selective JAK inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*. 2023;122:110660.
137. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1243-52.
138. Burmester GR, Stigler J, Rubbert-Roth A, Tanaka Y, Azevedo VF, Coombs D, et al. Safety Profile of Upadacitinib up to 5 Years in Psoriatic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: An Integrated Analysis of Clinical Trials. *Rheumatol Ther*. 2024;11(3):737-53.
139. 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.
140. Karlsson JA, Neovius M, Nilsson J, Petersson IF, Bratt J, van Vollenhoven RF, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomised, controlled, SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1927-33.
141. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1856-62.
142. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35-45.
143. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.

144. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39.
145. van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Martin Mola E, Pedersen R, et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1113-8.
146. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-33.
147. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1890-6.
148. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester GR, Dougados M, et al. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):482-92.
149. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinho GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277-90.
150. Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A, Leon G, Mysler E, Keiserman M, et al. Longterm Safety and Efficacy of Subcutaneous Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis: 5-year Results from a Phase IIIb Trial. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1085-92.
151. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1118-25.
152. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):640-7.
153. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, Smolen JS. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806.
154. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S100-8.
155. Garcia Popa-Lisseanu MG, Greisinger A, Richardson M, O'Malley KJ, Janssen NM, Marcus DM, et al. Determinants of treatment adherence in ethnically diverse, economically disadvantaged patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2005;32(5):913-9.
156. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayral X, Roux C, Dougados M. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol*. 2006;33(7):1243-6.
157. 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*. 2003;42(2):244-57.
158. Tuncay R, Eksioğlu E, Cakir B, Gurcay E, Cakci A. Factors affecting drug treatment compliance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;27(8):743-6.
159. Verstappen SMM. The impact of socio-economic status in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2017;56(7):1051-2.
160. Balsa A, García de Yébenes MJ, Carmona L. Multilevel factors predict medication adherence in rheumatoid arthritis: a 6-month cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(3):327.
161. Oguro N, Yajima N, Miwa Y. Age and quality of life in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Modern Rheumatology*. 2020;30(1):44-9.
162. Bhattad PB, Pacifico L. Empowering Patients: Promoting Patient Education and Health Literacy. *Cureus*. 2022;14(7):e27336.
163. Khidir SJH, Boeren AMP, Boonen A, de Jong PHP, van Mulligen E, van der Helm-van Mil AHM. Clinically suspect arthralgia patients with a low educational attainment have an increased risk of developing inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(5):1944-9.
164. Jiang X, Sandberg ME, Saevarsdóttir S, Klareskog L, Alfredsson L, Bengtsson C. Higher education is associated with a better rheumatoid arthritis outcome concerning for pain and function but not disease activity: results from the EIRA cohort and Swedish rheumatology register. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:317.

165. Swärdh E, Opava C, Brodin N. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis - an agile lifelong behaviour: a qualitative meta-synthesis. *RMD Open*. 2021;7(2).
166. R. A. The future of health: How digital technology will make care accessible, sustainable, and human. Hoboken (NJ): Wiley; 2021.
167. L C, F M, D B. Patient Adherence with Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: A Real-World Review of Compliance. *Arthritis Rheumatology*. 2016;68(suppl 10).
168. Neiman AB, Ruppert T, Ho M, Garber L, Weidle PJ, Hong Y, et al. CDC Grand Rounds: Improving Medication Adherence for Chronic Disease Management - Innovations and Opportunities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(45):1248-51.
169. Waimann CA, Marengo MF, de Achaval S, Cox VL, Garcia-Gonzalez A, Reveille JD, et al. Electronic monitoring of oral therapies in ethnically diverse and economically disadvantaged patients with rheumatoid arthritis: consequences of low adherence. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1421-9.
170. Fernandez-Lazaro CI, García-González JM, Adams DP, Fernandez-Lazaro D, Mielgo-Ayuso J, Caballero-Garcia A, et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):132.
171. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care*. 2007;45(10 Supl 2):S66-76.
172. Rosa JE, García MV, Luissi A, Pierini F, Sabelli M, Mollerach F, Soriano ER. Rheumatoid Arthritis Patient's Journey: Delay in Diagnosis and Treatment. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2020;26(7S):S148-S52.
173. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):3-18.
174. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(3):S2.
175. Suzuki T, Nakamura Y, Kamimura M, Ikegami S, Uchiyama S, Kato H. Compliance and discontinuation of denosumab treatment in postmenopausal Japanese women with primary osteoporosis or rheumatoid arthritis and osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2017;3(2):108-11.
176. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(1):145-55.
177. Boers M, Buttgeit F, Saag K, Alten R, Grahm A, Storey D, et al. What Is the Relationship Between Morning Symptoms and Measures of Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(9):1202-9.
178. Sangaré F, Rostom S, Bahiri R, Ahid S, Hajjaj-Hassouni N. Impact of Morning Stiffness Duration in Rheumatoid Arthritis Activity's Evaluation. *Study Data Quest-Ra Morocco*. 2018.
179. Khan NA, Yazici Y, Calvo-Alen J, Dadonien J, Gossec L, Hansen TM, et al. Reevaluation of the Role of Duration of Morning Stiffness in the Assessment of Rheumatoid Arthritis Activity. *The Journal of Rheumatology*. 2009;36(11):2435.
180. Thierry M. SUBCUTANEOUS RHEUMATOID NODULES. *Br Med J*. 1965;1(5439):877-8.
181. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907-27.
182. Svensson B, Andersson MLE, Gjerdtsson I, Hafström I, Ajeganova S, Forslind K. Erosion-free rheumatoid arthritis: clinical and conceptual implications—a BARFOT study. *BMC Rheumatology*. 2022;6(1):88.
183. Pan Y-J, Su K-Y, Shen C-L, Wu Y-F. Correlation of Hematological Indices and Acute-Phase Reactants in Rheumatoid Arthritis Patients on Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Retrospective Cohort Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(24):7611.
184. Orr CK, Najm A, Young F, McGarry T, Biniecka M, Fearon U, Veale DJ. The Utility and Limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in Appraising Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:185.
185. Neycheva S, Naseva E, Batalov Z, Karalilova R, Batalov A. Adherence to biological therapies in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2023;43(7):1287-96.
186. Du X, Pang TY. Is Dysregulation of the HPA-Axis a Core Pathophysiology Mediating Co-Morbid Depression in Neurodegenerative Diseases? *Front Psychiatry*. 2015;6:32.
187. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(8):1018-24.

188. Kekow J, Moots R, Khandker R, Melin J, Freundlich B, Singh A. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):401-9.
189. Overman CL, Bossema ER, van Middendorp H, Wijngaards-de Meij L, Verstappen SM, Bulder M, et al. The prospective association between psychological distress and disease activity in rheumatoid arthritis: a multilevel regression analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):192-7.
190. Wolfe F. The determination and measurement of functional disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4(3).
191. Hammam N, Gamal RM, Rashed AM, Elfetoh NA, Mosad E, Khedr EM. Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients: Association With Sleep Quality, Mood Status, and Disease Activity. *Reumatología Clínica*.
192. Zhou J, Fan X, Gan Y, Luo Z, Qi H, Cao Y. Effect of fatigue on quality of life in patients with rheumatoid arthritis: the chain mediating role of resilience and self-efficacy. *Advances in Rheumatology*. 2024;64(1):66.
193. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):123-30.
194. Matcham F, Norton S, Steer S, Hotopf M. Usefulness of the SF-36 Health Survey in screening for depressive and anxiety disorders in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:224.