



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KOGNİTİF BOZUKLUK VE  
DEPRESYON, YORGUNLUK, UYKU VE YAŞAM KALİTESİNİN  
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Günel RASULOVA**

**Kırıkkale-2021**



**T.C.**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KOGNİTİF BOZUKLUK VE  
DEPRESYON, YORGUNLUK, UYKU VE YAŞAM KALİTESİNİN  
KORELASYONU**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Esra Dilek KESKİN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Kırıkkale-2021**



## TEŞEKKÜR

Asistanlık ve tez sürecimde her konuda yardımlarını ve desteğini gördüğüm, bilimsel her konuda benden yardımını ve zamanını esirgemeyen tez danışmanım, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra Dilek Keskin başta olmak üzere,

Tez süreci boyunca desteklerini, zamanını hiç esirgemeyen, her sorumu sabırla cevaplayan, tez süreci dışında da bilgi ve deneyimlerini paylaşan Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ufuk Ergün'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum Prof. Dr. Gülten Karaca, Prof. Dr. Müyesser Aras, Doç. Dr. Şahika Burcu Karaca, Doç. Dr. Üyesi Turgut Kültür'e,

Romatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kemal Üreten'e ve eğitimime katkıda bulunan diğer tüm hocalarıma,

Kendileri ile aynı zamanlarda aynı yollardan geçmekten ve görev paylaşımında bulunmaktan keyif aldığım, özellikle tez çalışmam süresince kendilerinin de benzer zorlukları yaşadıklarını bildiğim ve kıymetli tecrübelerinden istifade ettiğim, eş kıdemli asistan arkadaşlarım Dr. Esra Karaman Erol, Dr. Gizem Suna ve Dr. Zafer Ceyhan'a

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, mesleğimiz adına en çok verim aldığım tartışmaları yaptığım, desteklerini her daim hissettiğim ve çalışma hastalarımın temini konusunda yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutlu olduğum tüm hemşire ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatta karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, en kötü ve başarısız hissettiğim anlarımda dahi bana olan güvenlerini asla yitirmeyerek beni cesaretlendiren, bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, sevgili anneannem, annem, babama,

Her daim azmi, çalışkanlığı, arkadaşlığı ile bana örnek ve her daim destek olan ablama,

Varlıkları ile hayatımın neşe ve enerji kaynağı olan prenses yeğenlerime,

Ailemden uzakta olsam da o uzaklığı bana hissettirmeyen, hep yanımda olup bana destek olan, aile olmak için kan bağının önemli olmadığını anlatan minicik ailem olan Gülsen Kaynar, Dilara Kaynar, Sabina Guliyeva ve Gamze Kara'ya

Sevgi ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, varlığından güç aldığım, bu zorlu süreçte bana hep destek olan, hiç yalnız hissettirmeyen değerli nişanlım Dr.Tolga Karaosman'a

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım...



## TUTANAKTIR

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Günel RASULOVA'nın, " Romatoid Artritli Hastalarda Kognitif Bozukluk; Depresyon, Yorgunluk ve Uyku ve Yaşam Kalitesinin Korelasyonu" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Gunel RASULOVA'nın uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 04.08.2021

ÜYE

Prof. Dr. Esra Dilek KESKİN

ÜYE

Doç.Dr. Şahika Burcu KARACA

ÜYE

Prof.Dr. Müyesser ARAS

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	IV
KISALTMALAR.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	XIV
ÖZET .....	XV
ABSTRACT .....	XVII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Romatoid Artrit .....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. PatogeneZ .....	5
2.1.5. Klinik Bulgular:.....	6
2.1.5.1. Eklem Tutulumu:.....	6
2.1.5.2. Sistemik ve Eklem dışı bulgular:.....	7
2.1.5.3. Cilt Tutulumu .....	7
2.1.5.4. Göz Tutulumu .....	8
2.1.5.5. Pulmoner Tutulum.....	8
2.1.5.6. Kardiyovasküler Tutulum .....	8
2.1.5.7. Hematolojik Tutulum.....	9
2.1.5.8. Renal Tutulum.....	9

2.1.5.9.	Nörolojik Tutulum.....	9
2.1.6.	Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.7.	Görüntüleme yöntemleri .....	11
2.1.8.	Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri.....	11
2.1.9.	Romatoid Artritte Aktivite İndeksleri.....	12
2.1.10.	Tedavi:.....	13
2.1.10.1.	Farmakolojik Tedavi .....	14
2.1.10.2.	Non-Farmakolojik Tedavi .....	20
2.1.11.	RA ve kognitif fonksiyonlar .....	21
3.	YÖNTEM ve GEREÇLER.....	23
3.1.	Örneklem Grubunun Oluşturulması .....	23
3.1.1.	Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri: .....	23
3.1.2.	Çalışmanın Dışlama Kriterleri.....	23
3.2.	Gereçler.....	24
3.2.1.	Sosyodemografik Veri Formu (EK-1) .....	24
3.2.2.	Vizuel Analog Skala (EK-2) .....	24
3.2.3.	Hastalık aktivite skoru 28 (DAS 28) .....	24
3.2.4.	Yaşam kalitesini Değerlendirme Stanford Sağlık Değerlendirme Ölçeği (Health Assessment Questionnaire/HAQ) (EK-9).....	25
3.2.5.	Kognitif testler:.....	26
3.2.5.1.	Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (EK-3).....	26
3.2.5.2.	Standardize Mini Mental Test (EK-4) .....	26
3.2.5.3.	Stroop Renk Kelime Karıştırma Testi (EK-5) .....	28
3.2.5.4.	Sayı menzili testi (EK-6) .....	29
3.2.6.	Hastane Depresyon Ve Anksiyete Anketi (EK-7).....	30
3.2.7.	Yorgunluk Şiddet Ölçeği (EK-8).....	30

3.2.8. Pittsburgh Uyku Kalite ölçeği (Pittsburgh Sleep Quality Index) (EK-10)	30
3.2.9. Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Anketi (EK-11)	31
3.2.10. İstatistiksel analiz	31
4. Bulgular	32
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ	87
7. KAYNAKLAR	88
8. EKLER	110
EK 2-Vizuel Analog Skala (VAS):	110

## KISALTMALAR

- ACR: Amerikan Romatoloji Derneği*
- Anti-CCP: Sitrulinlenmiş peptidlere karşı antikor*
- ARA: Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)*
- AZA: Azatioprin*
- CD20: B lenfosit yzzey markerı*
- CDAI: Klinik hastalık aktivite indeksi*
- COX-2: Siklooksijenaz 2 enzimi*
- CQ: Klorokin*
- CRP: C - reaktif protein*
- CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen 4 immünglobulini*
- DAS-28: Hastalık aktivite skoru*
- DMARD: Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar*
- ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı*
- EULAR: Avrupa Romatizma Derneği*
- GK: Glukokortikoid*
- HADS: Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği*
- HAQ: Sağlık değerlendirme anketi*
- HAQ: Sağlık Değerlendirme Formu*
- HCQ: Hidroksiklorokin*
- HLA: Human Lökosit Antijen*
- IgA: İmmünglobulin A*
- IgG: İmmünglobulin G*
- IgM: İmmünglobulin M*
- IL-1: İnterlökın 1*
- IL-6: İnterlökın 6*
- LEF: Leflunomid*
- MAX: Maksimum*
- MHC: Major histocompatibilite kompleksi*
- MİN: Minimum*
- MMSE: Standardize mini mental test*

*MOCA: Montreal bilişsel değerlendirme anketi*  
*MRG: Manyetik rezonans görüntüleme*  
*MTX: Metotreksat*  
*NSAİİ: non sterid antiinflamatuvar ilaçlar*  
*PTPN22: Protein tirozin fosfat nonreseptör tip 22 geni*  
*PUKİ: Pittsburgh Uyku kalite İndeksi*  
*RA: Romatoid artrit*  
*RANK: Nükleer faktör  $\kappa$  B ligandının reseptörü*  
*RAQOL: Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği*  
*RF: Romatoid faktör*  
*SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi*  
*SMT: Sayı menzili testi*  
*SSZ: Sulfasalazin*  
*STAT3: Sinyal çevirici ve aktive edici transkripsiyon 3 geni*  
*STROOP: Renk Kelime Karıştırma Testi*  
*TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör alfa*  
*VAS: Vizüel Analog skala*  
*VKİ: Vücut kitle indeksi*  
*YŞÖ: Yorgunluk Şiddet ölçeği*

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: 2010 ACR / EULAR RA Tanı Kriterleri

Tablo 2: Non-Farmakolojik Tedavi

Tablo 3: Hastalık aktivite skoru formül ve puanlaması

Tablo 4: MOCA bileşenleri ve puanlama

Tablo 5: MMSE bileşenleri ve puanlama

Tablo 6: MMSE bileşenleri ve ilişkili alanlar

Tablo 7: STROOP TBAG görev ve uygulama şekli

Tablo 8: PUKİ bileşenleri

Tablo 9: Romatoid artritli hasta grubu ile kontrol grubunun demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Romatoid artrit ve kontrol grubu arasında HADS-A, HADS-D, FSS, PUKİ, HAQ, VAS puanlarının karşılaştırılması

Tablo 11: Hasta ve kontrol grubu arasında kognitif testlerin karşılaştırılması

Tablo 12: Moca testi ile demografik verilerin karşılaştırılması

Tablo 13: Moca ile hastalık ilişkili parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 14: Moca ve depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku, ağrı, yaşam kalitesi verilerinin karşılaştırılması

Tablo 15: MMSE testi ile demografik verilerin karşılaştırılması

Tablo 16: MMSE ile hastalık ilişkili parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 17: MMSE ve depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku, ağrı, yaşam kalitesi verilerinin karşılaştırılması

Tablo 18: HADS-A, HADS-D grupları ile kognitif testlerin korelasyonu

Tablo 19: FSS, PUKİ testleri ile Kognitif testlerin korelasyonu

Tablo 20: RAQOL, HAQ, VAS puanları ile Kognitif testlerin korelasyonu

Tablo 21: Yorgunluk ve uyku bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile STROOP testi parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 22: Yorgunluk ve uyku bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile MMSE parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 23: Yorgunluk ve uyku bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile MOCA testinin parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 24: Yorgunluk ve uyku bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile Digit Span testinin parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 25: Depresyon, anksiyete bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile STROOP testinin parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 26: Depresyon, anksiyete bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile MMSE testinin karşılaştırılması

Tablo 27: Depresyon, anksiyete bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile MOCA testinin parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 28: Depresyon, anksiyete bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile Digit SPAN testinin parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 29: Hastaların kullandıkları ilaçlarla Kognitif testlerin karşılaştırılması

Tablo 30: Hastalık yaşı ve hastalık süresi ile kognitif testlerin korelasyonu

Tablo 31: STROOP testi ile demografik verilerin korelasyonu

Tablo 32: STROOP testi ile Hastalık ilişkili parametrelerin korelasyonu

Tablo 33: STROOP testi ile HADS-A, HADS-D, FSS, PUKİ, VAS, HAQ, RAQOL parametrelerinin korelasyonu

Tablo 34: Digit Span testi ile demografik verilerin korelasyonu

Tablo 35: Digit Span testi ile hastalık ilişkili parametrelerin korelasyonu

Tablo 36: Digit SPAN testi ile HADS-A, HADS-D, FSS, PUKİ, VAS, HAQ, RAQOL parametrelerinin korelasyonu

Tablo 1: STROOP testi bileşenleri ve tek değişkenli analizde anlamlı değişkenlerin çoklu regresyonu

Tablo 2: MOCA ve MMSE testleri ile değişkenlerin regresyon analizi

Tablo 3: Digit Span testi ile değişkenler arasında çoklu lineer regresyon analizi

## ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil 1: VAS skalası

Œekil 2: Hasta ve kontrol grubu arasında kognitif testlerin dağılımı



## ÖZET

**Amaç:** Romatoid Artrit (RA) hastalarında ekstraartiküler tutulum sık gözlenmekle birlikte nörolojik tutulum daha azdır. Bununla birlikte son yıllarda RA'li hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunun normal popülasyona göre sık olduğu bildirilmiş fakat neden sonuç ilişkisi aydınlatılamamıştır. Bu çalışmanın amacı RA'li hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu ile yorgunluk, anksiyete, depresyon ve uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma RA hastalarının dahil edildiği kesitsel vaka kontrol çalışmasıdır. Çalışmamızda RA tanılı hastalar ile kontrol grubu demografik veriler açısından sorgulandı, hastaların kullandıkları ilaçlar ve hastalık süresi kaydedildi. Hastaların kognitif parametrelerini değerlendirmek için Montreal Bilişsel değerlendirme anketi (MOCA), Standardize Mini Mental test (MMSE), Sayı menzili testi (Digit Span test) , Stroop Renk Kelime Karıştırma Testi kullanıldı. Ayrıca her iki Hastane depresyon ve anksiyete skoru (HADS), Yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ), Pittsburgh uyku kalite indeksi ve(PUKİ), açık şekli yazalım (HAQ), ağrı vizüel analog skalası (VAS) kullanıldı. RA grubuna bunlara ek olarak hastalık aktivite skorunun belirlenmesi için hastalık aktivite skoru 28 (DAS 28) ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi için RAQOL kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya yaş ortalaması 18 -60 yıl olan 65 RA'li hasta ve cinsiyet, yaş, eğitim durumu açısından uyumlu 60 sağlıklı kontrol dahil edildi. Tüm kognitif testlere göre kıyaslandığında RA grubunda sağlıklı kontrole göre kognitif testler istatistiksel olarak olumsuz etkilenmişti ( $p < 0.005$ ). Ayrıca HADS, YŞÖ, PUKİ, VAS, HAQ puanları da kontrol grubuna göre RA grubunda istatistiksel olarak negatif etkilenmişti ( $p < 0.005$ ). Regresyon analizinde kadın cinsiyet, yaş, sigara, hastalık yaşı, eğitim süresi, ağrı, TNF-  $\alpha$  inhibitörü ve PLQ kullanımı ile kognitif parametreler arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0.005$ ).

**Sonuçlar:** Elde edilen veriler RA hastalarında kognitif parametrelerin etkilenebileceğini ve bununla ilişkili olabilecek faktörleri ortaya koydu. Ortaya konan bu faktörlerin daha ileri çalışmalarda araştırılması, neden sonuç ilişkisinin

ortaya konmasının hastaların tedavi seçeneği, günlük yaşam kalitesinin düzenlenmesi açısından önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, kognitif disfonksiyon, yaşam kalitesi



## ABSTRACT

**Objective:** Although extra-articular involvement is frequently observed in patients with rheumatoid arthritis (RA), neurological involvement is less. However, in recent years, it has been reported that cognitive dysfunction is more common in patients with RA compared to the normal population, but the cause-effect relationship has not been clarified. The aim of this study is to investigate the relationship between cognitive dysfunction and fatigue, anxiety, depression and sleep disturbance in patients with RA.

**Material and methods:** This is a cross-sectional case-control study of RA patients. Patients diagnosed with RA and the control group were questioned in terms of demographic data. In addition, the drugs used by the patients with RA and the duration of the disease were recorded. In the study, Montreal Cognitive Assessment Questionnaire (MOCA), Standardized Mini Mental Test (MMSE), Digit Span Test, Stroop color and word interference test were used to evaluate cognitive parameters. In addition, there was used hospital depression and anxiety score (HADS) for evaluation of depression and anxiety, Fatigue severity scale (FSS) for fatigue, Pittsburgh sleep quality index (PUKI) for evaluation of sleep quality, HAQ for evaluation of quality of life, and visual analog for evaluation of pain scale (VAS). In addition to these, disease activity score 28 (DAS 28) was used to determine the disease activity score in the RA group and RAQOL was used to evaluate the quality of life. Factors that were significant predictive in univariate analysis were evaluated in multiple regression analysis.

**Findings:** The study included 65 patients with RA and 60 healthy controls with a mean age of 18-60 years who were matched in terms of gender, age, and educational status. When compared with all cognitive tests, cognitive tests were statistically negatively affected in the RA group compared to the healthy control ( $p < 0.005$ ). HADS, FSS, PUKI, VAS, HAQ scores were also statistically negatively affected in the RA group compared to the control group ( $p < 0.005$ ). In the regression analysis, a correlation was shown between female gender, age, smoking, age of disease, education period, pain, use of TNF- $\alpha$  inhibitor and PLQ and cognitive parameters ( $p < 0.005$ ).

**Conclusion:** The obtained data revealed that cognitive parameters can be affected in the RA patients and factors that may be related to this. It is important to investigate these factors in further studies and to reveal the cause-effect relationship in terms of the treatment option of the patients and the regulation of their daily life quality.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, cognitive dysfunction, life quality



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA), esas olarak sinovyal eklemleri tutan, etiyolojisi bilinmeyen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Artrit tipik olarak simetrik ve genellikle kontrol edilmezse kıkırdak ve kemik erozyonu nedeniyle eklem deformitelere neden olabilmektedir. Artrit semptomları, hastanın günlük yaşam aktivitelerini (örneğin yürüme, merdiven, giyinme, tuvalet kullanma, sandalyeden kalkma, kavanozları açma, kapı açma, yazı yazma) ve işini yapma becerisini etkileyebilmektedir (1).

Hastalık kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha sık görülmekte olup tüm dünyada prevalansı %0,5-1'dir (2,3).

RA'nın etyopatogenezi kesin olarak bilinmese de en sık suçlanan faktör genetik faktördür. Bunun dışında düşük sosyoekonomik düzey, eğitim süresi, sigara, alkol kullanımı, obezite, fiziksel inaktivite gibi faktörler de etyolojide suçlanmaktadır.

RA sıklıkla eklem sinovyumunu etkilese de, hastaların yaklaşık %40'da hastalığın başlangıç dönemi veya seyri sırasında ekstraartiküler tutulumlar ortaya çıkabilmektedir (4).

En sık ekstraartiküler tutulum cilt, akciğer, kalp ve vasküler tutulumdur. Hastaların üçte birinde eklem bulgularına miyalji, yorgunluk, subfebril ateş, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar da eşlik edebilir. Depresyon, uyku bozukluğu da RA seyrinde sık görülen diğer semptomlardandır (1,5).

RA'nın santral sinir sistemi tutulumu ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da genel olarak nadir görülmektedirler (4).

Nöropsikiyatrik bozuklukların genellikle RA ile ilişkili olmadığı düşünülmele birlikte, son araştırmalar RA ile bilişsel bozukluk arasında bir bağlantı olabileceğini ve hafif bilişsel bozukluğun bile RA'lı bireylerin günlük işleyişini bozabileceğini göstermektedir (6).

RA'da görülen kognitif bozukluğun etyopatogenezi bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar klinik, psikolojik ve biyolojik faktörlerin, kardiyovasküler komplikasyonlar, inflamatuvar faktörler, hormon seviyelerindeki değişiklikler, ilaç

yan etkileri ve genetik dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin RA'daki kognitif bozukluğun patogeneğine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Literatürü taradığımızda yapılan çalışmalarda RA'da sıklığı artan kronik ağrı, glukokortikoid gibi kullanılan ilaçlar, kardiyovasküler komplikasyonlar gibi faktörlerin kognisyon üzerine etkilerine dair çelişkili sonuçlar saptanmıştır (7).

RA'da kognitif fonksiyonu etkileyen faktörlerin araştırılması hastaların günlük yaşam aktivitesine katılım performansını artırılması ve efektif hastalık tedavi düzenlenmesinin sağlanması açısından önem arz etmektedir (8).

Bu çalışmanın amacı da, RA tanılı hastalarda nöropsikolojik testleri kullanarak kognitif işlevlerdeki bozukluğun sıklığının saptanması ve uyku bozukluğu, yorgunluk, anksiyete, depresyon gibi kognisyonu etkileyebilecek faktörlerin araştırılmasıdır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Romatoid Artrit**

#### **2.1.1. Tanım**

Romatoid artit (RA), etiyolojisi bilinmeyen, eklem ve çevresindeki dokularda erozyon ve deformitelere yol açarak eklemlerde ağrı ve enflamasyona neden olan kronik otoimmün bir hastalıktır (4).

RA, primer hedefi olan sinovyal eklemleri genelde simetrik olarak etkilemekte olup, tedavi edilmediği veya yetersiz tedavi edildiği takdirde ileri deformite ve işlev kaybına neden olarak ağır sosyoekonomik yükler oluşturmaktadır (9, 10). Hastalık başlıca küçük eklemleri etkilemekle birlikte, sistemik tutulumlar nedeni ile önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (11).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

RA dünyada en sık görülen inflamatuvar hastalıklardan biridir (12). Hastalık insidansı 5-50/100.000 olarak bildirilmektedir (13). Kadınlarda hastalığın görülme sıklığı erkeklere oranla 3 kat daha fazla olarak bulunmuştur (2). Hastalık her yaşta gelişebileceği gibi sıklıkla 5-6. dekatta görülmektedir (14). Tüm dünyada RA prevalansı %0,5-1 olup, en sık epidemiyolojik veriler Amerika Birleşik Devletleri ve kuzey Avrupa ülkelerinden bildirilmiştir (3, 15). Hastalığın görülme sıklığı, kuzeyden güneye doğru gittikçe azalmakla birlikte, bu oranın Pima Amerikan yerlilerinde 10 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Türkiye’de bu prevalans %0,36 olarak bildirilmiştir (16,17).

#### **2.1.3. Etiyoloji**

RA nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, etiyolojisinde genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin rol alabileceği düşünülmektedir (18).

Etiyolojide suçlanan faktörlerin %50-60’ından genetik faktörlerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (19, 20). İsveç toplumunu baz alarak yapılan geniş çaplı bir vaka kontrol çalışmasında RA’nın ailesel kalıtımının %40 olduğu bildirilmiştir. Birinci derece akrabalarda bu risk normal popülasyona göre 3 kat daha fazla artış gösterirken, ikinci derece akrabalarda bu risk 2 kat daha fazla artmıştır. Ailesel

kalıtımın erken başlangıçlı ve seropozitif olgularda daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (21).

RA hastaları ile yapılan başka bir araştırmada ise, monozigot ikizlerde hastalık görölme oranı %30-50 iken, çift yumurta ikizlerinde bu yüzde %2-5 olarak bildirilmiştir (22) .

RA için 100den fazla riskli gen lokusu olduğu tanımlanmıştır (23). Bunlar içinde RA için en önemli genetik yatkınlık HLA-DRB1 bölgesi içinde yer almaktadır (24). HLA DR4'ün erozyon gelişimi ve hastalığın kronikleşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (25, 26). Suçlanan diğer genler arasında protein tirozin fosfataz N22 (PTPN22), STAT4, TRAF1-C5, PADI4 VE CTLA4 mevcuttur (23).

Düşük sosyoekonomik düzey, eğitim süresi, sigara, alkol kullanımı, obezite, fiziksel inaktivite gibi faktörler RA'ya yatkınlık riskini arttırmaktadır (27; 28; 29). Sigara özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde en güçlü kanıt düzeyine sahip faktörlerden birisidir. Tüm RA'lıların %25nin, seropozitif olguların ise %35nin sigara ilişkili olduğu düşünülmektedir (27, 28).

Son yıllarda RA gelişiminde mikrobiyolojik ajanların da etkili olabileceği düşünülmektedir. P. gingivalis bu konuda peptitlerin sitrülasyonu ve peptidilarginin deaminazı eksprese ederek otoimmüniteyi artırabilmesi nedeni ile özellikle ilgi çekicidir. RA'da bağırsak mikrobiyom çalışmalarında tanımlanan diğer bir bakteriyel patojen Prevotella copri'dir. Etyolojide suçlanan diğer mikrobiyolojik ajanlar arasında Parvovirüs B19, Hepatit B, C Epstein-Barr virüs, kızamıkçık, insan T hücreli lenfotrofik virüsü, Sitomegalovirüs, Mikoplazma pnömonia, proteus mirabilis ve E.koli yer almaktadır (29).

RA görölme sıklığı kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazladır (2). Hastalığın klinik seyri cinsiyete göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin interstisyel akciğer hastalığı, subkutan nodül gibi ekstraartiküler tutulumların erkeklerde gelişme ihtimali daha fazladır (29).

RA'nın kadınlarda daha fazla görölme sıklığının östrojenin immun sistem üzerindeki uyarıcı etkisi nedeni ile olabileceği düşünülmektedir (30). Laktasyon dönemi düşük RA riski ile ilişkilendirilirken, parite ve oral kontraseptiflerin RA

riski ile önemli ölçüde ilişkili olmadığı bildirilmiştir (31, 32). Fakat bu konu ile ilgili literatürde çelişkili yayınlar mevcuttur (29). Erken menopoza yaşının yüksek RA riski sağladığı ve menopoza faktörlerinin seronegatif RA riski ile daha yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (33, 34). Erkeklerde daha düşük testosteron seviyeleri, daha yüksek seronegatif RA riski ile ilişkilendirilmiştir (35).

#### 2.1.4. Patogenez

RA etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, genetik, çevresel, immünolojik ve hastalığın gelişmesine ve ekspresyonuna katkıda bulunan diğer faktörler ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu risk faktörleri arasında en sık suçlanan genetik faktörlerdir.

En belirgin genler, klas II major histokompatibilite kompleks – Major Histocompatibility Complex Class 2 (MHC-II)- ve en önemlisi insan lökosit antijeni – Human Leucocyte Antigen (HLA)-DR'dir. Bununla birlikte, günümüzde RA ile ilişkili 100'den fazla farklı gen polimorfizmi bildirilmiştir (36, 37).

RA'nın tipik histolojik bulguları, proinflatuar sitokinler ve otoantikorlar üreten T ve B lenfositlerinin aktivasyonu ile indüklenen kırıkda yıkımı ve kemik hasarıyla birlikte simetrik sinovyal proliferasyondur (38).

T hücreleri, RA'da immün yanıtta kritik bir rol oynar. RA sinovyumundaki hücrelerin yaklaşık % 50'den fazlasını T hücreleri oluşturur; bunların çoğu bellek fenotipine sahip CD4+ T hücreleridir. T hücrelerinin TH-17 hücrelerine farklılaşarak, sinovit oluşumu açısından güçlü bir sitokin olan IL-17 üretimine neden olurlar (37).

RA patogenezi B hücrelerinin rolü, hem antikor üretimini (RF ve ACPA) hem de diğer B hücresi efektör fonksiyonlarını içerir. RF ve ACPA'nın varlığının prognostik etkileri vardır. "Seronegatif" RA'lılara kıyasla RF ve / veya ACPA sürekli pozitif olan poliartiküler simetrik artritli hastalarda, daha fazla kemik ve eklem erozyonu, ekstaartiküler belirtiler ve kötü fonksiyonel durum olabileceği bildirilmiştir (39).

### 2.1.5. Klinik Bulgular:

RA tipik olarak poliartiküler ve sinsi başlar, ancak bazı olgular akut başlangıçlı, gezici eklem tutulumu veya monoartiküler tutulumla ortaya çıkabilir (1).

Uyku esnasında ödemin inflame dokuda birikimi ile oluşan sabah tutukluluğu aktif RA hastalarının ortak özelliği olup, genellikle bu tutukluluk yarım saatten daha fazla sürmektedir (40, 41). Akut dönemde ağrı, şişlik ve eklem hassasiyeti tipiktir. Sıcaklık artışı ve kızarıklık RA'nın belirgin özelliği olmamakla birlikte tutulan eklemlerde ısı artışı görülebilmektedir (1).

#### 2.1.5.1. Eklem Tutulumu:

Hastalığın erken dönemlerinde tipik olarak, parmakların metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemleri, başparmakların interfalangeal eklemleri, bilekler ve ayak parmaklarının metatarsfalangeal (MTF) eklemleri etkilenmektedir. Bununla birlikte dirsek, omuz, ayak bileği ve diz gibi üst ve alt ekstremitelerin diğer sinovyal eklemleri de sıklıkla etkilenir (42, 43).

RA hastaların büyük kısmında periferik tutulum göstermekte olup, aksiyal tutulum daha az görülmektedir. Aksiyal tutulum gösteren eklemler arasında servikal interfaset, atlantoaksiyal, akromioklaviküler, sternoklaviküler, temporomandibuler ve krikoaritenoid, omuz ve kalça eklemleri yer almaktadır (1, 44).

Atlantoaksiyal subluksasyon (C1-2), subaksiyal subluksasyon sonucu hastalarda servikal miyelopati, radikülopati, beyin sapı basısı gibi ciddi patolojiler görülebilmektedir (45).

MKF ve MTF eklemlerde sıkışma hassasiyeti ve bu eklemlerde palpe edilebilen sinovyal kalınlaşma RA'nın karakteristik özelliklerinden biridir. Ulnar deviasyon, kuğu boynu ve düğme iliği, "yay dizisi" işareti gibi karakteristik eklem deformiteleri, ilgili eklemlerin lokal anatomisine verilen fiziksel stres ve hasardan kaynaklanan kronik dönem belirtileridir (1).

#### 2.1.5.2. Sistemik ve Eklem dışı bulgular:

RA genellikle diartrodiyal eklemlerin sinovyumunu etkilese de, özellikle şiddetli eklem tutulumu olan hastalarda, eklem dışı organlar ve dokular da etkilenebilmektedir (46).

#### Konstitusyonel semptomlar:

Hastaların üçte birinde eklem bulgularına miyalji, yorgunluk, subfebril ateş, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar da eşlik edebilir. Bu semptomlar hastalık başlangıcından birkaç ay önce ortaya çıkabilir, kronik ağrı nedeni ile hastalar fibromiyalji tanı kriterlerini karşılayabilirler (1) .

Yorgunluk, ağrı, ateş, depresyon gibi bulguların IL-1b, tümör nekroz faktörü (TNF) - $\alpha$  ve IL-6 gibi artmış sitokinlere uzun süreli maruz kalmaya bağlı olabileceği bildirilmektedir (47).

RA hastalarında depresyon yaygın görülen semptom olup, artan ağrı, yorgunluk ve sakatlıkla ilişkili bulunmuştur (5). Ayrıca depresyonun, mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (48).

RA'da yorgunluk genellikle multifaktoriyal olup, buna ağrı, uyku bozuklukları, bilişsel, duygusal, fiziksel işlev ve sosyal faktörler katkıda bulunabilir (49; 50) .

Yaygın ağrı seronegatif hastalarda daha fazla görülmektedir. Bu hastalar fibromiyaljisi olmayan hastalara kıyasla daha yüksek düzeyde ağrı, yorgunluk, uyku ve duygudurum bozuklukları, nöropatik semptomlar ve daha kötü fiziksel ve bilişsel fonksiyonlara sahiptirler. Buna rağmen eklem ve sistemik tutulumu da bu hastalarda daha azdır (51)

VKİ, özellikle yaşlı hastalarda ve yüksek inflamatuvar belirteçler, eroziv hastalık ve daha yüksek başlangıçla ilişkili olabilir (52).

#### 2.1.5.3. Cilt Tutulumu

Romatoid nodül, RA'nın en yaygın kutanöz bulgusudur ve en sık seropozitif RA ve daha şiddetli hastalığı olan hastalarda görülür. Nodüller yaygın olarak vücudun basınç noktalarında (dirsek gibi) bulunsa da, akciğer ve diğer iç organlar dahil olmak üzere başka yerlerde de meydana gelebilir (53).

RA'da venöz staz, arteriyel yetmezlik, nötrofilik infiltrasyon ve / veya vaskülitten kaynaklı ülseratif lezyonlar görülebilmektedir (54).

Glukokortikoid sonrası atrofi ve ekimoz, kullanılan ilaçların trombositopenik etkisine bağlı peteşi oluşabilmektedir. Bunlar dışında cilt tutulumu olarak, sweet sendromu, pyoderma gangrenozum, romatoid nötrofilik dermatit, erite elevatum diutinum, üritikeriyal erupsiyonlar, raynoud fenomeni görülebilmektedir (46, 55, 56).

#### 2.1.5.4. Göz Tutulumu

Göz tutulumu, RA hastalarında sık görülmemekle birlikte acil tedavi gerektirebilecek durumlarla karşılaşılabilir. RA'da en yaygın görülen oküler tutulum keratokonjunktivitis sikkadır (57) . Hastalarda bununla birlikte episklerit, sklerit, üveit, iritis, periferik ülseratif keratit gibi göz tutulumları olabilmektedir (46).

#### 2.1.5.5. Pulmoner Tutulum

RA'nın pulmoner ve plevral tutulumu sık görülmekle birlikte, ciddi semptomlar oluşturmayabilir (58). RA'nın plevropulmoner tutulumları arasında, pulmoner nodül, interstisyel akciğer hastalığı gibi romatoid artrit ile ilişkili parankim hastalığı, tedavide kullanılan MTX, LEF gibi ilaçlara bağlı ikincil akciğer hastalığı, pleropulmoner enfeksiyon, büyük ve küçük hava yolu obstrüksiyonu, vaskülit ve pulmoner hipertansiyon yer alabilir (58, 59 ,60).

#### 2.1.5.6. Kardiyovasküler Tutulum

RA hastalarında atrial fibrilasyon, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği riski normal popülasyona kıyasla artmıştır (46). RA'lı hastalardaki kalp yetmezliği seropozitif olanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (61) . Perikard, miyokard ve kapak yapılarında gelişebilen romatoid nodüller genellikle semptomatik olup, nadiren de olsa yerleşim yerine göre iletim bloğuna bağlı senkopa, ani kardiyak ölüme neden olabilirler (62).

RA'lı hastalarda klinik ve subklinik periferik vasküler hastalık riski artmış olup, genel popülasyona kıyasla venöz tromboembolizm riskinin 2 ila 3 kat arttığı bildirilmektedir (63) .

#### 2.1.5.7. Hematolojik Tutulum

Anemi RA hastalarında en yaygın görülen hematolojik tutulumlardandır. RA'lı hastaların çoğu, eritrosit sedimentasyon hızı ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olan hafif bir normositik hipokromik anemiye sahiptir (46, 64). RA'da sıklıkla görülen reaktif trombositoz ve eozonofili tedavi gerektirmezken, Felty sendromu, büyük granüler lenfosit sendromu gibi sendromlarında görülen nütropeniye yönelik müdahale yapılabilmektedir (65, 66). Seropozitif olgularda görülen Felty sendromu splenomegali, lökopeni ile birlikte olup, bu tabloya trombositopeni ve bacak ülserleri de eşlik edebilir. MTX tedavisi alan veya immunsupresan tedavi almayan aktif RA tanılı hastalarda lenfoma riskinin arttığı bildirilmiştir (67). Uzun süreli remisyona girmeyen hastalarda da lenfoma riskinin arttığı gözlemlenmiştir (46, 68).

#### 2.1.5.8. Renal Tutulum

RA'da böbrek tutulumu yaygın olmamakla birlikte, hastalığın kendisine veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı tutulum görülebilmektedir. Kullanılan NSAİİ, MTX, pensilinamin, siklosporin dahil ilaçlar membranöz nefropati, sekonder amiloidoz, fokal mezenşimal proliferatif glomerulonefrit, interstisyel nefrit gibi çeşitli böbrek bozukluklarına neden olabilmektedir (49, 69).

#### 2.1.5.9. Nörolojik Tutulum

RA'nın seyrinde çeşitli faktörlere bağlı periferik veya santral sinir sistemini( SSS) içeren nörolojik anormallikler görülebilmektedir. Karpal tünel sendromu gibi periferik nöropatiler sıklıkla görünmesine karşı, santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Nörolojik komplikasyonlar nöral dokuların sıkıştırılması veya doğrudan invazyonu, vaskülitik nöropati gibi çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilmektedir. Romatoid sinovit ve pannus, romatoid nodül komşu yapıları (santral ve periferik sinirler dahil) sıkıştırabilir veya invaze ederek miyelopati, radikülopati ve tuzak nöropatlere neden olabilir (70). Hastalarının yarısından fazlasında elektrofizyolojik çalışmalarda periferik nöropati saptansa da, bunların yarısından fazlası asemptomatik seyretmektedir (71).

SSS tutulumu arasında servikal miyelopati, vaskülit, CNS'de bulunan romatoid nodüller, menenjit ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML), geçici iskemik atak, inme, serebral kanama sıralanabilir (70).

#### 2.1.6. Laboratuvar Bulguları

RA tanısı için özgün laboratuvar testi mevcut değildir. Bununla birlikte romatoid faktör (RF), Sitrüline peptitlere karşı gelişen antikorlar (anti-CCP) RA tanısı kriterleri arasında bulunmakta ve günlük pratikte kullanılmaktadır (72).

RF, IgG'nin Fc parçasına karşı oluşan IgM veya IgA tipi bir otoantikordur. RA hastalarının %70-80'inde görülmektedir. Sağlıklı popülasyonun %5-10'da, Sjögren, SLE, miks kriyoglobulinemi, tüberküloz (tbc), viral enfeksiyonlar, lepra, subakut bakteriyel endokarditi, karaciğer hastalığı, sarkoidoz gibi diğer hastalıklarda pozitif olabilmesi nedeni ile özgüllüğü düşüktür (73, 74).

RF, eklem tutulumunun şiddeti açısından prognostik değere sahiptir. Seropozitif hastalarda sıklıkla daha agresif eklem tutulumu ve daha hızlı radyografik progresyon görülmektedir. Romatoid nodül ve vaskülit yine sıklıkla seropozitif hastalarda bildirilmiştir (75, 76, 77).

Anti-CCP RF'ye benzemekle birlikte RA için spesifitesi daha yüksektir. Çalışmalarda RA için sensitivitesi yaklaşık %50-75, spesifitesi %90 üzerinde bildirilmiştir (78, 79). Genellikle RF pozitif hastalarda bildirilse de RF negatif hastalarda da saptanabilmektedir. Spesifitesinin yüksek olması nedeni ile erken poliartrit ayırıcı tanısında kullanılabilir (80). Anti-CCP pozitifliği eklem erozyonu ve agresif hastalık ile ilişkili bulunmuştur.

RA tanısı ve prognozu için önemli olan anti-CCP aynı zamanda sağlıklı popülasyonda, otoimmün romatizmal hastalıklarda, tüberküloz ve bazen kronik akciğer hastalığı gibi diğer hastalıklarda da pozitif saptanabilmektedir. Anti-CCP titresinin normal değer üst sınırının en az üç katı kadar yüksek olması RA için daha özgüdür (74, 81).

Akut faz reaktanları olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) RA için özgül olmasa da neredeyse tüm RA hastalarında yüksek seyretmektedir. RA'nın osteoartrit, fibromiyalji gibi non-inflamatuvar kas iskelet hastalıklarından ayırıcı tanısında kullanılmakla birlikte, CRP ve ESR yüksekliği

hastalık aktivitesi ve radyolojik progresyonla da korelasyon göstermektedir (81) (82). ESR, CRP dışında RA'lı hastaların laboratuvar tetkiklerinde trombositoz, lökositoz, fibrinojen yüksekliği de saptanabilmektedir (74, 81).

Sinovyal sıvı analizi, inflamatuvar artrit tanısı için kullanılmakta olup, RA'ya özgül bulgu mevcut değildir. Sinovyal sıvı, açık sarı, hafif bulanık, eksuda vasfında, glukoz düzeyi serum düzeyine kıyasla normal veya hafif azalmıştır. Beyaz küre sayısı 5000-50.000/ mm<sup>3</sup> arasında değişmekle birlikte, çoğunluğu nötrofillerden oluşmaktadır. Tedaviye yanıtız veya dirençli artritli olgularda kültür alınması gerekmektedir (73, 83).

#### 2.1.7. Görüntüleme yöntemleri

RA'nın erken döneminde radyolojik görüntülemenin genellikle tanısai değeri yoktur. Hastalığın progresyonu ile birlikte radyolojik bulgular belirginleşse de, bulguların hiçbiri RA için patognomik değildir. RA'da direk grafide en yaygın görülen bulgular; periartiküler yumuşak doku şişliği, jukst-artiküler veya periartiküler osteoporoz, subkondral kemik erozyonu, eklem aralığı daralması, subkondral kist, sublüksasyondur. Bu bulguların tümü aynı anda görülmeyebilir (84).

Direk grafi dışında RA'nın görüntülemesinde ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisi gibi yöntemler kullanılabilir. Sinovitin belirlenmesinde üstünlükleri nedeni ile erken dönemde tercih edilmektedirler (73).

#### 2.1.8. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

Belirgin kliniği olan hastalarda RA tanısı kolaylıkla konulabilmekle birlikte, geçici eklem ağrısı, asimetrik tutulum, yapısal yakınmaların görüldüğü erken dönemde tanı koymada zorluk yaşanabilmektedir. Bu nedenle RA tanısı için ACR/EULAR 2010 kriterleri geliştirilmiştir. Kritere göre kesin RA tanısı için; en az bir eklemden sinovit varlığı, var olan sinoviti açıklayacak başka inflamatuvar artrit olmaması ve Tablo 1'de belirtilen bulgulara göre minimum 6 puan alması gerekir (85).

<b>TABLO 1 : 2010 ACR/ EULAR RA TANI Kriterleri</b>	
<b>Eklem tutulumu</b>	<b>PUAN</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 büyük eklem</li> <li>• 2-10 büyük eklem</li> <li>• 1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)</li> <li>• 4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)</li> <li>• &gt;10 eklem (en az biri küçük eklem)</li> </ul>	0 1 2 3 5
<b>Seroloji</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negatif RF ve negatif ACPA</li> <li>• Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA</li> <li>• Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA</li> </ul>	0 2 3
<b>Akut faz reaktanı</b>	
Normal CRP veya normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1
<b>6 haftadan az</b>	
6 haftadan daha uzun süredir var	0 1

### 2.1.9. Romatoid Artritte Aktivite İndeksleri

RA'lı hastaların hastalık takibi, tedavi yanıtı, hastalık aktivitesinin belirlenmesi amacı ile çeşitli ölçekler mevcuttur. Klinik çalışmalarda ve günlük pratikte en sık kullanılan ölçekler arasında hastalık aktivite skoru-28 ( Disease Activity Score-DAS28) , klinik hastalık aktivite indeksi ( Clinical Disease Activity Index-CDAI ), basitleştirilmiş hastalık aktivite skoru ( Simplified Disease Activity Index- SDAI ) sıralanabilir.

DAS-28 skoru değerlendirmede şiş (ŞES) ve hassas eklem sayısı (HES), VAS (100mm üzerinden), C-Reaktif Protein (CRP) veya eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) kullanılır. Değerlendirmeye sadece bilateral MKF, PİF, el bilek, dirsek, omuz ve diz eklemleri dahil edilmektedir (86, 87). Aktivite değerlendirilmesi remisyon, düşük, orta ve yüksek hastalık aktivitesi olarak skorlanır. Remisyon için cutt-off değer < 2,6 olarak belirlenmiştir (88).

SDAI hem klinik çalışmalarda hem de klinik uygulamada kullanım için onaylanmış, DMARD tedavisini değiştirme kararlarını öngörmede en yüksek

duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu ve sonografik sonuçlarla en iyi korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. SDAI, aşağıdakilerin basit toplamı olarak tanımlanır:

- İhale eklem sayısı (28 eklem kullanarak)
- Şişmiş eklem sayısı (28 eklem kullanarak)
- Hasta genel değerlendirmesi (0 ila 10 ölçek)
- Hekim genel değerlendirmesi (0 ila 10 ölçek)
- CRP düzeyi (mg/dL)

SDAI'nin bir başka basitleştirmesi olan CDAI, akut faz reaktantının ölçülmesini gerektirmez.

CDAI, diğer hastalık aktivite skorları ve yanıt kriterlerinin yanı sıra eklem hasarının ve fonksiyonel bozukluğun ilerlemesi ile de iyi korelasyon gösterir. Remisyon için sınır noktası 2,8'dir. CDAI'nin avantajı, tamamen klinik kriterlere dayalı olarak acil tedavi kararlarını kolaylaştırması ve RA'daki ana "hedef organ" olan eklemlerin değerlendirilmesini içermesidir. Bu özellik, akut faz reaktanlarının ölçümünde laboratuvaradan laboratuvara değişebilecek olası hata problemini ortadan kaldırdığı için klinik araştırmalarda ve uygulamada faydalıdır (88).

#### 2.1.10. **Tedavi:**

RA tedavisindeki amaç sinoviti ve mevcut olan inflamasyonu azaltarak ağrıyı durdurmak, hastalığı remisyonunda tutarak eklem hasarı, fonksiyon kaybını önlemektir (89). Hastalık erken dönemde agresif tedavi edilmediği takdirde, uzun süreli aktif hastalık, uzun süreli inflamasyona maruziyet sonucu ileri eklem hasarı, sakatlıkla sonuçlanabilmektedir (90). RA'da tedavi seçimi, hastanın önceden kullandığı ilaçlara yanıtı, hastalık aktivite skoru gibi çeşitli nedenlere bağlı değişkenlik göstermektedir. Fakat erken dönemde genel olarak ilk tercih olarak hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) seçilmektedir (91).

Tedavi hedefi 3-6 ay içinde hastalığın remisyon veya düşük hastalık aktivitesine ulaşılmasıdır. RA tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi olarak iki başlık altında incelenebilir (92).

### 2.1.10.1. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide akut dönemde enflamasyonu hızlı kontrol altına almak için NSAİİ, glukokortikoid tedavisine başlansa da mümkün olan en kısa zamanda DMARD tedavisine geçilmelidir. DMARD veya biyolojik ajan tedavisine başlanmadan önce tüm hastaların tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, ESR ve CRP düzeyleri ölçülmeli, hepatit B ve C için tarama testleri yapılmalıdır (89, 93).

Biyolojik ajan ve Janus kinaz inhibitörü başlanmadan önce bu testlere ek olarak latent tüberküloz taraması yapılmalıdır (94). Antimalyaryal ilaç kullanımını öncesi ise göz muayenesi istenmelidir (95).

DMARD tedavisinde ilk seçenek genellikle MTX'tır. Üç ila altı ay yeterli dozda MTX tedavi sonrası remisyona veya düşük hastalık aktivitesine ulaşamayanlarda diğer tedavi seçenekleri tercih edilmelidir (96, 97).

### Non-Steroid Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ terimi, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özelliklere sahip heterojen bir bileşik grubunu kapsar (98). Siklooksijenaz (COX) yolunun inhibisyonu ile arasıdonik asitin, endoperoksitlere, prostoglandinlere ve tromboxan A<sub>2</sub>'ye dönüşümünü engelleyerek etki eden NSAİİ'ler inflamasyonu engeller ve böylece eklem ağrısı ve sabah tutukluluğunu azaltırlar (99).

İnflamasyonu hızlı kontrol etseler de hastalığın uzun süreli kontrolü ve eklem hasarını önlemede yetersizdirler. Bununla birlikte NSAİİ'lerin renal, kardiyovasküler ve gastrointestinal yan etkileri nedeni ile komorbiditesi olan hastalarda düşük doz ve kısa süreli kullanılması önerilmektedir.

Maksimum antienflamatuvar ve analjezik etkiye 10 ile 14 günlerde ulaşılabilmesi nedeni ile

RA'lı hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece, optimum dozda minimum iki hafta kullanılmaktadır.

Peptik kanama öyküsü olan ve kanama riski yüksek olan hastalara NSAİİ'lerle birlikte proton pompa inhibitörü, H<sub>2</sub> blokörler gibi gastroprotektif

ajan kullanılmalı ve bu durumda mümkünse COX-2 inhibitörü tercih edilmelidir (100).

**Glukokortikoidler (GK):** Lipokortin B transkripsiyonunu uyararak, fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder. Böylece prostoglandin ve lökotrien sentezi de inhibe edilir, nötrofillerin endotel adezyonu ve göçü azalır. Sonuç olarak, bu mekanizmayla saat ve günler içerisinde inflamasyon baskılanır (101).

RA tedavisinde GK oral, intraartiküler veya intramüsküler şekillerde kullanılabilir . Kısa ve orta süreli GK kullanımı radyolojik progresyonu geciktirse de, yan etkileri nedeni ile kronik kullanımı önerilmemektedir (101, 102).

GK tedavisinin hastalığın ilk kontrolü ve eklem hasarının ciddiyetine göre 5-20 mg/gün doz prednizon olarak başlanması, DMARD tedavisi sonrası ise dozun azaltılarak kesilmesi önerilmektedir. GK kullanımıyla ilişkili osteoporoz, diyabet ve hiperkortizolizm gibi diğer yan etkileri açısından bu ilaçları kullanan tüm hastalarda uygun izlem yapılmalı ve önlemler alınmalıdır (100, 102).

Konvensiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Anti-romatizmal ilaçlar (c-DMARD): DMARD'lar hem sinovit hem de aktif hastalığın diğer belirti ve semptomlarını baskılamak ve eklem kemik darlığı ve erozyonlarını önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu tür ilaçların gecikmiş kullanımı daha kötü fiziksel fonksiyona ve artmış eklem hasarına neden olacağından DMARD tedavisi mümkün olduğu en kısa sürede başlatılmaktadır (103, 104, 105). Bu ilaçların etki başlangıç süresi uzun olduğundan, ilaç etkisi başlayana kadar tedaviye genellikle NSAİİ ve GK eklenmektedir. Kontrendikasyon olmadığı sürece RA tedavisinde ilk tercih DMARD genellikle metotreksattır (MTX).

DMARD tedavisinin başlangıcında MTX alamayan veya almak istemeyen hastalarda eşlik eden komorbidite, hasta tercihi, hastalık aktivasyon derecesi göz önünde bulundurularak leflunomid (LEF), sülfasalazin (SLZ), hidroksiklorokin (PLQ) veya tümör nekroz faktörü (TNF-  $\alpha$ ) inhibitörü tercih edilebilmektedir.

DMARD'lar çeşitli yan etkilere sahip olduklarından hastaların belirli aralıklarla klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (100) .

**Metotreksat:** MTX, dihidrofolik asidin (FH2) dihidrofolat redüktaz enzimine (DHFR) bağlanmasını rekabetçi bir şekilde inhibe edebilen yapısal bir folik asit analogudur. Bununla birlikte MTX, güçlü antiinflamatuvar aktiviteye sahip adenozinin hücre dışı konsantrasyonlarda artışa neden olarak etki etmektedir.

RA tedavisinde sıklıkla ilk tercih edilen DMARD'dır. Oral formu ile birlikte, subkutan ve intramusküler kullanımı da mevcuttur. Yiyecekler MTX emilimini önemli ölçüde etkilemediğinden, ilaç yemekle veya aç karnına verilebilir.

Hasta yaşı, eşlik eden komorbiditelere bağlı değişkenlik göstermekle birlikte tedaviye genelde haftada bir kez 7,5-15 mg arasında başlanması önerilmektedir. Hastalık semptom ve bulgularını kontrol altına almak için, hastalık aktivite düzeyi ve hastanın toleransına göre ilaç dozu 2,5-5mg artırılabilir.

İlacın optimum dozu en az 15 mg / hafta, maksimum dozu ise 25 mg/hafta şeklindedir. Haftada bir kez 15-25 mg MTX'in oral yoldan etki etsiz olduğu veya tolere edilemediği hastalarda, subkutan MTX uygulamasına geçilebilir.

MTX, gebe ve gebelik planlayan kadınlarda, karaciğer hastalığı olan veya aşırı alkol kullanımı olanlarda, ileri renal yetmezliği (GFR < 30 ml/dk) olan hastalarda kontrendikedir. Tüm kronik MTX kullanan hastalarda toksisite riskini azaltmak için tedaviye folik asit eklenilmesi önerilmektedir.

İlacın gebelik kategorisi X olduğundan gebelik planlayan kadınlarda, gebelikten en az 3 ay önce kesilmesi ve folik asit kullanımının ise bu süreç boyunca devam ettirilmesi gerektiği bildirilmektedir.

RA'da kullanılan dozlarda MTX'a bağlı toksisite nadiren hayati risk oluştursa da GİS intoleransı, kemik iliği supresyonu, oral aft, alopesi, malignansi (lenfoproliferatif hastalıklar),karaciğer, böbrek ve akciğer toksisitesi gibi yan etkiler açısından yakın takip edilmelidir (100, 106, 107).

**Sülfasalazin (SSZ):** SSZ tam olarak aydınlatılamasa da makrofajlardan TNF- $\alpha$  ekspresyonunu, IL-8, i monost kemoatraktan protein (MCP)-1 salgılanmasını ve

B-hücre fonksiyonunu baskılayarak etki ettiği bilinmektedir (108, 109). Ayrıca, osteoklast oluşum inhibisyonu ve inflamasyon bölgelerinde adenosin üretimini artırmak gibi etkileri de mevcuttur (110-112).İlacın başlangıç tedavi dozu 500 mg/gün olup maksimum doz 2-3 gramdır. SLZ yan etki riski minimuma indirmek nedeni ile ilaç dozunun kademeli olarak artırılması önerilmektedir. SLZ tedavisinin ilk üç ayında 2-4 haftada bir tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri takip edilmelidir. İlacın gastrointestinal, santral sinir sistemi semptomları, baş ağrısı, bulantı, diyare, hemolitik anemi, lökopeni gibi doz bağımlı yan etkileri doz azaltılması ile düzelebilmektedir. Steven Johnson gibi idiyosenkratik reaksiyonlar ise ilacın kalıcı kesilmesini gerektirmektedir. Erkeklerde geri dönüşümlü oligospermiye neden olsa da, kadınlarda gebelik ve laktasyon döneminde güvenilir kabul edilmektedirler (113) .

**Leflunomid (LEF):** LEF, RA tedavisinde kullanılan bir izoksazol türevidir. Pirimidin sentezini inhibe eden LEF, immünomodülatör ve immünsüpresif bir ajan olarak görev yapar (114). MTX'a yeterli yanıt alınamayan veya MTX kullanımının sakıncalı olduğu hastalarda kullanılabilir. LEF'in monoterapi dozu 20 mg/gün, MTX ile kombinasyon dozu ise 10mg/gün olarak ayarlanmalıdır. LEF tedavisini takiben ilk üç ay boyunca her iki-dört haftada bir, 3-6. aylar boyunca 8-12 haftada bir, ardından 12 haftada bir tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri takipleri yapılması önerilmektedir.

LEF'in diyare gibi gastrointestinal yan etkilerle birlikte gelişebilecek en ciddi yan etkisi hepatotoksisitedir. Bu nedenle karaciğer hastalığı olan ve aşırı alkol kullanan hastalarda kullanımdan kaçınılmalıdır. Diğer yan etkiler arasında alopesi, kemik iliği supresyonu, hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı, periferik nöropati sıralanabilir (115).

LEF teratojenik olup gebelik kategorisi X'dir. Bu nedenle gebelerde kullanımı kontrendikedir. Ayrıca laktasyonda da ilacın kullanımı sakıncalıdır. Yarılanma ömrü uzun olduğundan beklenmedik gebelik gelişmesi halinde kolestraminle arındırma tedavisi yapılmalıdır (116, 117).

**Anti-malaryal ilaçlar:** Klorokin ve hidroksiklorokin (HCQ) zayıf, bazik 4-aminokinolin bileşikleridir. Romatoloji pratiğinde düşük toksisitesi nedeni ile klorokin yerine HCQ tercih edilmektedir. İmmunmodülatör ve antimalaryal olan HCQ etkisini TLR (toll like reseptors) aktivasyonu ve B hücreleri ile kostimulasyonunu bloke ederek gösterir.

Genellikle iyi tolere edilen bu ilaçların tek başına RA tedavisinde yeri kısıtlıdır, genellikle kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadırlar. İlacın günlük dozu 5mg/kg/gün olup, HCQ preparatları 200mg'lık standart dozda üretilmektedir. İlaça bağlı ciddi yan etkiler nadir görülmekle birlikte, gastrointestinal (kramp, bulantı, diyare), alerjik reaksiyon, baş ağrısı, baş dönmesi, retinopati, psikoz gibi yan etkiler de görülebilmektedir. Retinopati gelişimi ilaç dozu ve kullanım süresi ile doğru orantılıdır. Bu nedenle ilaç kullanımını takiben 6 ayda bir göz muayenesi yapılması önerilmektedir (118, 119).

**Biyolojik ajanlar:** Biyolojik ajanlar romatoloji alanında RA, psöriazis, ankilozan spondilit gibi çeşitli hastalıklarda özellikle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar sadece hastalık aktivitesinin baskılanmasında değil aynı zamanda hastalık sonucu gelişebilecek yapısal hasarın önlenmesi, hastaların yaşam standartlarının arttırılmasında da etkilidirler. Bu ajanların temel hedefi hastalıkların patogenezinde rol oynayan sitokinlerin baskılanması, T hücre aktivitesini engellenmesi ve B hücre sayısını azaltılması ile inflamasyonun baskılanması ve kontrol altına alınmasıdır (120).

RA tedavisinde en sık kullanılan biyolojik ajanlar TNF-  $\alpha$  inhibitörleridir. Bu ilaçlar tedavide tek başına kullanılmakla birlikte, kombine olarak ta kullanılabilirler. TNF-  $\alpha$  inhibitörleri aktif inflamasyonu baskılamak hastalığın uzun süreli remisyonunu sağlamakla birlikte, radyolojik ilerlemeyi de yavaşlatmaktadır. TNF-  $\alpha$  inhibitörleri tedavisine başlama süresi ile ilgili ortak görüş olmasa da, 3-6 aylık yetersiz c-DMARD yanıtı veya ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda tercih edilmektedir. Bu ajanlar, TNF-  $\alpha$ 'nın enfeksiyonlara karşı savunmadaki rolünü baskıladıkları için enfektif hastalıklara yatkınlık yaratmaktadırlar. Enjeksiyon yerinde reaksiyon, hipertansiyon, ateş, üşüme, titreme, ürtiker, malignite, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan

hastalık oluşumu gibi yan etkileri ile birlikte özellikle latent tüberküloz aktivasyon riski vardır (121) . Bu nedenle TNF-  $\alpha$  inhibitörleri ile tedavi başlamadan önce tüm hastalara PAAC grafisi, PPD veya quantiferon testi ile latent tüberküloz taraması yapılmalıdır (122) . Latent TBC açısından şüpheli bulunan tüm hastalara 9 ay boyunca izoniazid tedavisi ile profilaksi verilmeli, profilaksiyi takiben 1 ay sonra tedavi başlanmalıdır. Bununla birlikte TNF-  $\alpha$  kullanımı sonucu viral hepatitlerin de aktivasyonu söz konusu olabileceğinden tedavi öncesi tüm hastalarda viral hepatit açısından tarama yapılmalıdır (73, 123).

Adalimumab (ADA): Rekombinant insan monoklonal antikor olan adalimumabın MTX ile karşılaştırıldığında radyografik progresyonu daha fazla inhibe ettiği, remisyonu sağlamada daha başarılı olduğunu gösteren randomize çalışmalar mevcuttur (124). ADA 2 haftada bir subkutan olarak uygulanmaktadır (125)

Etanersept (ETA): İnsan immünglobulin G molekülünün Fc kısmına TNFR2'nin ekstraselüler parçasının bağlanması ile oluşturulan bir füzyon proteindir (120). İlaç haftada iki gün 25mg veya haftada bir gün 50 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (126).

İnfliksımab (İNF): Kimerik monoklonal antikor olup, 0,2 ve 6. Haftalarda 3mg/kg, bunu takiben 6-8 haftada bir iv uygulanmaktadır (127). Bu kimerik monoklonal antikor, diğer immünosupresif ilaçlar olmadan verildiğinde, nötralize edici insan antikimerik antikorları geliştirme olasılığının artması nedeniyle, infliksımabın monoterapi olarak kullanılması genellikle önerilmemektedir (125).

Sertolizumab (CZP): Polietilen glikolle konjuge olmuş Fab parçasından oluşan TNF-alfa inhibitörüdür (128). İlaç 2 haftada bir subkutan olarak uygulanmaktadır (129).

Golimumab (GLM): GLM, rekombinant DNA teknolojisine sahip bir murin hibridoma hücre tarafından üretilen bir insan IgG1 monoklonal antikorudur (130). Ayda 1 kez 50mg dozunda subkutan uygulanmaktadır (129).

## **Diğer Biyolojik Ajanlar**

**Rituksimab:** Çoğu B hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir protein olan CD20'yi hedefleyen bir immünoglobulin G1 monoklonal antikordur. Tedavisi genel olarak 6 ayda bir iv şekilde uygulanmaktadır. RA hastalarında, rituksimab infüzyonları genellikle haftalık MTX almakta olanlara verilmekle birlikte, metotreksatın kontrendike olduğu hastalarda monoterapi olarak veya diğer DMARD ile kombine verilebilir (129, 131).

**Anakinra:** Kısa yarılanma ömrüne (4-6 saat) sahip rekombinant bir insan IL-1 reseptör antagonisti olup günde bir kez 100 mg subkutan olarak uygulanmaktadır (132). Diğer biyolojik ajanlara RA tedavisinde etkinliği daha az olduğundan DMARD'larla kombine olarak kullanılmaktadırlar (129).

**Tosilizumab (TCZ) :** IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur (120). TNF-  $\alpha$  inhibitörüne yeterli yanıt alınamayan, hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda tercih edilmektedir (133).

**Hedefe Yönelik Konvansiyonel Sentetik Ajanlar:**

**Tofasitinib:** Bir janus kinaz ( JAK) inhibitörü olup, DMARD'lara yeterli yanıt alınamayan hastalık aktivitesi yüksek aktif RA hastalarında tercih edilmektedir. Tofasitinib 2x 5mg/ gün oral kullanılmaktadır.

#### 2.1.10.2. Non-Farmakolojik Tedavi

Erken dönemde hastalığın tanımlanması ve enflamasyonu kontrol etmeyi amaçlayan farmakolojik tedavi kadar, tüm RA'lı hastalara non farmakolojik önleyici ve tıbbi müdahalelerin yapılması da önem arz etmektedir. Non-farmakolojik önleyici müdahaleler TABLO 2'de özetlenmiştir (134, 135).

<b>TABLO 2: Non-farmakolojik tedavi</b>	
Hasta eğitimi	Sigara bırakılması
Psikososyal destek	Lipid kontrolü ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltan diğer tedbirler
Fiziksel tedavi ve Rehabilitasyon	Osteoporoz taraması
Beslenme ve diyet danışmanlığı	Aşı

### 2.1.11. RA ve kognitif fonksiyonlar

Bilişsel işlev olarak da tanımlanan kognisyon terimi Latince kökenli '*Cognita*' sözcüğünden gelmekte olup, algı, bellek, dikkat, yönelim, düşünme, algılama, gerçeği değerlendirme, muhakeme, yargılama yeteneği olarak bilinmektedir (136, 137).

Bilişsel bozukluk, tek bir bilişsel alandaki hafif bir düşüşten çoklu bilişsel alandaki bozulmaya (hafif bilişsel bozukluk (HBB)), bilişsel gerileme ve işlev kaybı ile karakterize demansa kadar değişebilir. Bozulmuş epizodik bellek tipik olarak, daha sonra demansa ilerleyebilecek HBB'li hastalarda görülür. Alzheimer hastalığı (AH) en yaygın demans türüdür ve demans vakalarının% 50-70'ini oluşturur.

Yaşlanan nüfusun artması ile birlikte kognitif bozukluklardan kaynaklanan yük te artmaktadır.

HBB prevalansı yaşlı yetişkinler arasında (65 yaşında) % 12 ila% 18 arasında değişmekte olup, yıllık% 10-15 oranında AH'na dönüşüm oranı vardır.

Kognitif bozukluk, hipertansiyon, dislipidemi, vasküler hastalık, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, depresyon, anksiyete, otoimmün hastalıklar, epilepsi ve ilaç bağımlılığı gibi birçok kronik hastalıktan kaynaklanabilir. Kranial yaralanmalar, bilişin bozulmasına neden olabilir. Ayrıca, anti-depresanlar, antikonvülzanlar ve antipsikotikler bilişsel gerileme ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, bu koşulların çoğunda, bilişsel bozukluklar, erken tespit edildiğinde tedavi edilebilir (7).

Nöropsikiyatrik bozuklukların genellikle RA ile ilişkili olmadığı düşünülmekle birlikte, son araştırmalar RA ile bilişsel bozukluk arasında bir bağlantı olabileceğini ve hafif bilişsel bozukluğun bile RA'lı bireylerin günlük işleyişini bozabileceğini göstermektedir (6).

Bugüne kadar, bilişsel gerileme ve RA'nın ilişkisinin altında yatan moleküler patogenetik mekanizmalar tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Bununla birlikte, son birkaç yıl içinde, giderek artan sayıda çalışma, bu koşullar arasındaki bağlantıyı araştırmış ve çeşitli klinik, psikolojik ve biyolojik faktörlerin potansiyel patojenik rolü olabileceğini vurgulamıştır. Bunlar, kardiyovasküler

komplifikasyonlar ve kronik ağrının yanı sıra, otoimmün ve enflamatuar faktörlerini, hormon seviyelerindeki değişikliklerini, ilaç yan etkilerini, genetik faktörleri ve psikiyatrik bozuklukları içerir (7). Kognitif bozukluğu olan RA hastalarında aynı zamanda bilişsel işlevleri olumsuz olarak etkilediği bilinen TNF-  $\alpha$  , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 ve BDNF seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (138).

Yapılan bir çalışmada bu risk faktörlerinin, beyin kan dolaşımını azaltarak demans riskini arttırdığı düşünülmektedir. RA'nın neden olduğu hasar, beynin biliş ve davranışı etkileyebilecek kısımlarının atrofisine ve dejenerasyonuna yol açabileceği, bunun sonucunda da kognitif fonksiyonların etkileneceği bildirilmiştir. Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynayan  $\beta$ -amiloid plakların, RA'lı hastalarda da demans patogenezinde,  $\beta$ -amiloid plakların birikimi sonucu IL-1, IL-6 ve TNF-  $\alpha$  gibi sitokin düzeylerinin, serebral inflamasyonun artışı sorumlu olabileceği bildirilmiştir (139).

RA'da MSS değişiklikleri nadiren tanımlansa da, dikkat, yürütücü ve görsel-uzaysal testlerdeki düşük puanların SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) görüntülemeye beyin hipoperfüzyonu ve manyetik rezonans görüntülemeye artan beyaz cevher değişiklikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (140).

Psikiyatrik durumlar arasında depresyon ve anksiyete RA hastaları ile sık ilişkilendirilmiştir. Genellikle, hastalığın başlangıç zamanı, hastaların mesleki ve sosyal yaşamları boyunca ortaya çıkar ve bu nedenle de sosyal alanı etkilenir. Literatürü taradığımızda RA'lı hastaların %66'da depresyon, % 70'de anksiyete ve %17'de major depresif bozukluğun eşlik ettiği bildirilmiştir (141, 142). Depresyon genellikle daha yüksek düzeyde ağrı ve kötü fonksiyonel durumla ilişkilendirilmiş, bunun sonucu olarak ta kötü yaşam kalitesi ve artan ölüm oranı ile sonuçlandığı bildirilmiştir (143, 144).

RA'nın diğer faktörler dışında hastalığı aktivitesinin de bilişsel gerileme ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur.

Birkaç çalışma, RA'lı hastalarda kognitif bozukluğun ileri yaşlarda daha belirgin olduğunu bildirmiştir (4, 145, 146). Bu da özellikle uzun süreli hastalığı

olan, ateroskleroz riskinin fazla olduğu kaydedilen hastalarla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte genç RA hastalarında, özellikle hastalığın erken evrelerinde kognitif bozukluk olduğu gözlemlenmiştir.

RA'da kognitif gerileme için risk faktörleri arasında kardiyovasküler risk ve glukokortikoidler gibi belirli ilaçların kullanımı yer alsa da, literatürde bu konu ile ilgili çalışmalar çelişkili ve yetersizdir (7) .

### **3. YÖNTEM ve GEREÇLER**

#### **3.1. Örneklem Grubunun Oluşturulması**

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26.08.2020 tarih ve 2020.08.14 karar nolu onayı ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve İç hastalıkları Romatoloji polikliniğine Ağustos 2020 ile Şubat 2021 tarihleri arasında başvuran ACR/EULAR 2010 kriterlerini karşılayan, 18-60 yaşları arasındaki RA tanılı hastalar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve katılımcı olmayı kabul eden hasta ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Katılımcılara çalışma ile ilgili detaylı bilgilendirilme yapılarak, aydınlatılmış yazılı onam alındı (EK-13) .

#### **3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

1. ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre Romatoid Artrit tanısı alan hastalar
2. 18-60 yaş olmak

#### **3.1.2. Çalışmanın Dışlama Kriterleri**

1. Okuma, yazması olmayanlar
2. Diyabetes Mellitus (DM),
3. Hipotiroidi
4. Nörodejeneratif hastalıklar

5. Psikiyatrik tanı ve son 1 yılda antidepresan kullanan
6. İşitme ve görme problemi olanlar
7. Alkol kullanımını mevcut olanlar

### 3.2. Gereçler

#### 3.2.1. Sosyodemografik Veri Formu (EK-1)

Çalışmaya dahil edilen olgular için, araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu hazırlandı. Bu formda hasta ve gönüllü sağlıklılara yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim düzeyi, gelir düzeyi, kullandığı ilaçlar, sigara kullanıp kullanmadığı, ek hastalık varlığının olup olmadığı, dominant ekstremitte, hasta grubunda bunlara ek olarak hastalık yaşı, hastalık süresi, hassas eklem sayısı sorularak kaydedildi.

#### 3.2.2. Vizuel Analog Skala (EK-2)

Hastaların ağrı düzeyleri VAS kullanılarak belirlendi.

Bu skala nesnel ve ölçülebilir değerlendirmeye olanak tanıyan bir ölçek olup, ağrı şiddetinin değerlendirilmesi ve takibinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Skala 10 cm'lik yatay çizgi üzerinde olup, 0-10 arasındaki değerler içeren bir puanlamayla hesaplanır. Puanlamada 0 puan ağrının olmadığını ifade ederken, 10 puan tolere edilemeyecek kadar şiddetli ağrıyı ifade eder (Şekil 1).

Hastadan, bu 10cm'lik yatay çizgi üzerinde kendi ağrı şiddetine eşdeğer olan noktayı işaretlemesi istendi (147). Değerlendirmenin kolay ve anlaşılabilir olabilmesi açısından VAS sonucu elde edilen değerler 10 ile çarpılarak puanlama 0-100 arasında olacak şekilde yapıldı.

Ağrı yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 En şiddetli ağrı



Şekil 1. VAS (Visuel Analog PainScale)

#### 3.2.3. Hastalık aktivite skoru 28 (DAS 28)

DAS 28, RA tanı hastalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve takibinde sıklıkla kullanılan bir ölçektir (148). Değerlendirmede şiş (ŞES) ve hassas eklem

sayısı (HES), VAS (100mm üzerinden), C-Reaktif Protein (CRP) veya eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) kullanılır. Çalışmamızda sedimentasyon hızı kullanılarak hesaplama yapıldı.

Değerlendirmeye sadece bilateral MKF, PİF, el bilek, dirsek, omuz ve diz eklemleri dahil edilir (86, 87). (TABLO 3)

**TABLO 3 - Hastalık aktivite skoru formül ve aktivite puanlaması**

**FORMÜL:**

$$DAS28 = (0,56 \times \sqrt{HES28}) + (0,28 \times \sqrt{SES28}) + (0,70 \times \ln ESH) + (0,014 \times VAS)$$

HASTALIK AKTİVİTESİ	DEĞER
Remisyon	≤ 2,6
Hafif	2,6- 3,2
Orta	3,2-5,1
Şiddetli	≥5,1

#### 3.2.4. Yaşam kalitesini Değerlendirme Stanford Sağlık Değerlendirme Ölçeği (Health Assessment Questionnaire/HAQ) (EK-9)

HAQ, RA gibi romatizmal hastalıklarda günlük yaşam kalitesi, fonksiyonel kısıtlılıkları değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. (149) Ölçek, giyinme, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve aktiviteler olmak üzere 8 ana başlıkta toplanan 20 sorudan ibarettir. Ölçekle son bir haftadaki fonksiyonellik test edilir ve her soru 0-3 puan arasında değerlendirilir. HAQ sonucu alınabilecek maksimum puan 0, minimum puan ise 3'tür.

Skor:

- 0-1: yumuşak ve orta derecede fonksiyonel kısıtlılık
- 1-2: orta ve ciddi fonksiyonel kısıtlılık
- 2-3: ciddi fonksiyonel kısıtlılık

Ölçeğin, ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Küçükdeveci ve ark.'ları tarafından bildirilmiştir (150, 151).

### 3.2.5. Kognitif testler:

Hastaların kognisyonunu değerlendirmek için Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MOCA), Standardize Mini Mental test (MMSE), STROOP ve Sayı Menzil testi kullanıldı.

#### 3.2.5.1. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (EK-3)

MOCA testi, farklı bilişsel işlevleri değerlendirmek için kullanılan bir tarama ölçeğidir. Bu ölçek, dikkat, konsantrasyon, kısa süreli bellek, görsel uzamsal beceri, yürütücü işlevler, soyut düşünme, sözel akıcılık, hesaplama ve yönelim gibi işlevleri değerlendirmektedir. (Tablo-4)

Ölçeğin Türkçeye uyarlanma, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Selekler ve ark. tarafından yapılmıştır (152). Test 11 sorudan ibaret olup, uygulanma süresi yaklaşık 10 dakika sürmektedir. Testten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan ise 30 olup, 21 ve üzerinde alınan puan alan hastalar normal olarak değerlendirildi (153, 154).

**TABLO 4 - MOCA bileşenleri ve puanlama**

İşlev	Puan
Görsel yapılandırma becerileri (bir rakam, bir harf birleştirme, küp ve saat çizimi)	5
Adlandırma (hayvan isimleri söyleme)	3
Dikkat (100den geriye 7şer çıkarma, ileri ve geri sayma, söylenen harf içinde A harfini duyunca masaya vurma)	6
Soyut düşünme (iki kelimenin benzerliği)	2
Lisan (cümleleri tekrarlama, 1 dakika içinde K harfi ile başlayan kelime sayma )	3
Gecikmeli hatırlatma (söylenen kelimeleri hatırlama)	5
Yönelim (muayene günü, hafta, ay, yıl, bulunduğu il, yer)	6

#### 3.2.5.2. Standardize Mini Mental Test (EK-4)

SMMT 1975 yılında Folstein tarafından geliştirilmiş olup, günümüzde kognitif durumu değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır (155). Demans taramasında sıklıkla kullanılan ve kolay uygulanır bu testin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (156).

Mini mental testin 5 bileşeni olup, test sonucu elde edilen düşük puan 0, en yüksek puan 30 puandır. (Tablo-5)

**TABLO 5 - MMSE testinin bileşenleri ve puanlama**

<b>1. Yönelim (10 puan)</b>	<b>4. Hatırlama (3 puan)</b>
<b>2. Kayıt hafızası (3 puan)</b>	<b>5. Lisan (9 puan)</b>
<b>3. Dikkat ve hesap yapma (5 puan)</b>	

Ölçeğin eğitimliler ( en az 5 yıllık eğitim süresi) ve eğitimsizler (5 yılın altında eğitim süresi) için düzenlenmiş iki farklı formu mevcuttur. Testin değerlendirilmesi sonucu elde edilen 24 ila 30 arasındaki puanlar normal kabul edilirken, genellikle 23 ve altındaki puanlar bilişsel bozukluğa işaret etmektedir. SMMT'in hastaların bilişsel problemini saptamadaki duyarlılığı %80, özgüllüğü %98 olarak bildirilmiştir (157, 158).

Ölçeğin bileşenleri ve ilişkili kraniyal alanlar Tablo 6'da gösterilmiştir (159).

**TABLO 6 : MMSE bileşenleri ve ilişkili alanlar**

<b>Bileşen</b>	<b>İlgili alan</b>
<b>Anlık bellek</b>	Frontal lob
<b>Dikkat ve konsantrasyon</b>	Frontal lob
<b>Oryantasyon</b>	Frontal lob
<b>Yakın hafıza</b>	Dominant hipokampal alan
<b>Nesnelerin adlandırılması</b>	Dominant temporoparietal alan
<b>Sözcük tekrarlatma</b>	Dominant parietal lob
<b>Okuma ve yazma</b>	Dominant temporoparietal alan
<b>Şekil kopyalama</b>	Nondominant parietal alan

Çalışmamızda ölçeğin eğitimliler için düzenlenmiş formu kullanıldı, 23 puan ve altındaki değerler kognitif bozukluk olarak değerlendirildi.

### 3.2.5.3. Stroop Renk Kelime Karıştırma Testi (EK-5)

Stroop testi ilk kez 1935 yılında Stroop tarafından geliştirilmiştir. Testin çeşitli formları mevcuttur. Stroop Testinin BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan Türk Formu, orijinal Stroop Testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur. Çalışmamızda Türk toplumu için standartizasyon çalışması yapılan Stroop testi TBAG (temel bilimler araştırma grubu) formu kullanıldı (160).

Stroop TBAG formu 14x21.5 cm boyutlarında 4 adet kart ve her kartın üzerinde rastgele sıralanmış 4'er maddeden oluşan 6 satır mevcuttur. Bu kartlar testin uyarıcı maddeleridir. Birinci kartın üzerinde siyah renkle belirtilmiş renk isimleri (mavi, yeşil, kırmızı ve sarı kelimeleri) bulunmaktadır. İkinci kartta ise mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renklerde basılmış renk isimleri (mavi, yeşil, kırmızı ve sarı kelimeleri) mevcuttur. İkinci kartta bulunan her kelimenin basımında kullanılan renk, yazılan kelimenin ifade ettiği renkten farklıdır. Bu kart aynı zamanda 5 bölümden oluşan testin 5.basamağında da kullanılmaktadır. Üçüncü kartta ise 0,4 cm çapında mavi, yeşil, kırmızı ve sarı renklerde basılmış daireler mevcuttur. Dördüncü kartta ise farklı renklerde basılmış olan nötr kelimeler mevcuttur (kadar, zayıf, ise ve orta).

STROOP TBAG formu 5 bölümden ibaret olup, bölüm, ilgili kartlar, kartların kapsamı ve uygulama Tablo 7'de belirtilmiştir.

**Tablo 7: STROOP TBAG görev ve uygulama şekli**

Bölüm	Uyarıcı Kart	UYARICI KARTIN KAPSAMI	UYGULAMA
1.Bölüm	1.Kart	Siyah Renkte Basılmış Renk İsimleri	Yazılanı Okuma (Renk İsimlerini Okuma)
2.Bölüm	2.Kart	Farklı Renkte Basılmış Renk İsimleri	Yazılanı Okuma (Yazılan Renk İsimlerini Okuma)
3.Bölüm	3.Kart	Renkli Basılmış Daireler	Renkleri Söyleme
4.Bölüm	4.Kart	Renkli Basılmış Nötr Kelimeler	Renkleri Söyleme
5.Bölüm	2.Kart	Farklı Renkte Basılmış Renk İsimleri	Renkleri Söyleme

Her bölüm için olgu görevi tamamlayınca kronometre ile ölçülen tamamlanma süresi, yapılan hata ve düzeltme sayısı formun ilgili kısmına kaydedildi.

Uygulama sonrası her bölüm için alınabilecek en yüksek puan; hata ve düzeltme sayısı olarak “0” iken, uygulama süresi için ise uygulanabilecek en kısa sürelerdir (161, 162).

Temel olarak zamana ve verilen işe bağlı olarak dikkatin yoğunlaştırılması ve sürdürülebilmesini, araya karışan bozucu uyaranlara karşı direnebilme, uygunsuz uyaranları ve uygunsuz tepki eğilimlerini durdurup bastırabilme değerlendirir.

Dikkati değerlendirmede “altın standart” olarak kabul edilen Stroop testi, ayrıca psikomotor hızı da ölçümünü de değerlendirmektedir (163, 164).

Stroop testi TBAG Formunun değerlendirilmesinde her bölümün tamamlama süresinin kullanılacağı bildirilmiştir. Testin ölçtüğü en geçerli özelliğin 2.karttaki renklerin söylendiği 5.bölümün olduğu bozucu etki (stroop etkisi, interference etkisi) olduğu belirlenmiştir. Stroop TBAG Formunun hata ve düzeltilen tepki sayısı puanlarının güvenilirlik katsayılarının düşük olduğu ve bu değerlerin genelde anlamlı olmadığı bildirilmiştir.

Test, başlıca bir bozucu etki altında tepki ve algısal kurulumu değiştirebilme yeteneğini, bununla birlikte de bilgi işleme hızı ve odaklanılmış dikkati ölçmektedir. Nörogörüntüleme çalışmaları STROOP testinin orta frontal girus, pariyetal lob, motor alan ve temporal lob alanlarının aktive ettiğinin göstermiştir (165). Bozucu etki altında algısal kurulumu sürdürmede bozulmanın daha çok sol frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks (OFK) hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (161, 162).

#### 3.2.5.4. Sayı menzili testi (EK-6)

Sayı Menzili Testi WAIS–R bataryasının alt testi olup, başlıca dikkat ve kısa süreli belleği değerlendirmektedir. SMT ileri yaş, eğitim düzeyi gibi demografik verilerden etkilenebilmektedir (166, 167).Test, ilk bölümü ileri doğru sayı menzili, ikinci bölümü geriye doğru sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. İleri sayı menzili, 2-8 basamaklı, geriye doğru sayı menzili ise 2-7 basamaklı sayı dizisinden ibaret olup, her basamakta iki deneme mevcuttur.

Katılımcılara her sayı birer saniye hızla okundu, ileri sayı dizisinde söylenen sayının aynı sıra ile, geri sayısı dizisinde ise tersten söylenmesi istendi. Katılımcının üst üste iki denemede başarısız olması durumunda test sonlandırıldı. Testte her deneme sonrası katılımcının başarılı olması halinde 1 puan verildi. Değerlendirilme sonucu bu puanlar toplanarak, ileri, geri ve toplam menzil sayı puanı elde edilerek, kaydedildi (168- 170).

### 3.2.6. Hastane Depresyon Ve Anksiyete Anketi (EK-7)

HAD testi, 1983 yılında Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiş olup, hastaların depresyon ve kaygı düzeyini taramak amacıyla kullanılmaktadır (171). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışma Aydemir Ö tarafından yapılan ölçek 14 maddeden oluşmaktadır. Depresyon düzeyi 7 soru, anksiyete düzeyi 7 soru ile ölçülmektedir. Her sorunun 4 cevap seçeneği mevcut. Her madde 0 ile 3 arasında puanlandırılır. Değerlendirilme sonucu alınabilecek minimum puan 0, maksimum puan ise 21dir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasında depresyon alt ölçeğinin 7 puan ve üzeri, anksiyete alt ölçeğinin ise 10 puan ve üzerinde olması anormal değerler olarak kabul edilmektedir (172, 173).

### 3.2.7. Yorgunluk Şiddet Ölçeği (EK-8)

YŞÖ, bireylerin son 1 aydaki yorgunluk düzeylerini değerlendirmek için 1989 yılında Krupp tarafından geliştirilmiştir. (174) Ölçeğin Türkçe uyarlaması Armutlu ve ark.ları tarafından yapılmıştır. YŞÖ, her biri 1-7 arasında puan skalasından oluşan 9 soru içerir. Total skor toplam puanın 9'a bölünmesi ile elde edilir. Değerlendirme sonucu; kronik yorgunluk için kesme değeri 4 ve üzeri olarak bildirilmiştir. Toplam skorun azlığı yorgunlukla doğru orantılıdır (175).

### 3.2.8. Pittsburgh Uyku Kalite ölçeği (Pittsburgh Sleep Quality Index) (EK-10)

Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve son bir ay içindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğu ile ilgili bilgi sağlayan subjektif bir değerlendirme ölçeğidir (176). Ölçeğin ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (177). PUKİ uyku kalitesini değerlendirmede

kolay ve güvenilir olması nedeni ile sıklıkla tercih edilmektedir (178) . Ölçek 24 sorudan ibaret olup, 19'u kişinin kendi yanıtladığı, 5'i ise oda arkadaşının yanıtladığı sorulardır. Puanlamaya ilk 18 soru dahil olup, diğer sorular klinik değerlendirilme için kullanılmaktadır. Puanlamaya dahil edilen 18 soru, 7 bileşen başlığı altında toplanmıştır. Bileşenler Tablo 8'te belirtilmiştir.

**TABLO 8: PUKİ Bileşenleri**

BİLEŞEN	
1	Öznel uyku kalitesi
2	Uyku latansı
3	Uyku süresi
4	Alışılmış uyku etkinliği
5	Uyku bozukluğu
6	Uyku ilaç kullanımı
7	Gündüz işlev bozukluğu

Her bir soru 0-3 puan arasında değerlendirilmektedir. Test sonucu elde edilen en düşük puan sıfır, en yüksek puan ise 21 puandır.  $5 <$  puan kötü uyku kalitesini ifade etmektedir (176, 177).

### 3.2.9. Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Anketi (EK-11)

RA'lı hastalarda hastalığa özgü tasarlanmış RAQOL, yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Ölçek, 30 sorudan oluşup, her soru evet/hayır şeklinde cevaplandırılmaktadır. Evet 1, hayır 0 puan olarak skorlanmakta olup, test sonucu elde edilen minimum puan 0, maksimum puan ise 30dur. Yüksek puan kötü yaşam kalitesini ifade etmektedir. (179) Çalışmanın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Kutlay Ş ve ark.ları tarafından yapılmıştır (180).

### 3.2.10. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normallik kontrolü Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermediği için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Buna göre bağımsız iki grup için yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup için ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır, anlamlı bulunanlar için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, medyan, çeyreklikler, minimum ve maksimum değerlerle ifade edilmiştir. İki sürekli değişken arasında doğrusal ilişki incelenirken Spearman Rho korelasyon katsayısından yararlanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare testi ve 2x2 tablolarda 5'ten küçük beklenen değer in olması durumunda Fisher Exact yöntemi kullanılmıştır. 2x2 boyutundan büyük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalarda ise farkın hangi durumda olduğunun tespiti için iki oran karşılaştırması uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistikleri frekans ve yüzde ile ifade edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan kognitif testler için Çoklu Doğrusal Regresyon modelleri oluşturulmuştur. Enter yöntemi ile oluşturulan modele anlamlı bulunan bütün değişkenler eklenmiştir. Kategorik değişkenler kukla (dummy) değişkene dönüştürülüp modele dahil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikleri  $R^2$  (açıklanan varyans yüzdesi), B katsayısı (regresyon katsayısı) ve %95 güven aralıkları ile ifade edilmiştir. Verilerin analizi SPSS 21 paket programında yapılmıştır. Yapılan analizlerde istatistik anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alınmıştır.

#### **4. Bulgular**

Çalışmaya, 65 RA, 60 sağlıklı gönüllü hasta dahil edildi. Her iki gruba da Montreal bilişsel değerlendirme anketleri (MOCA) , Mini Mental test, STROOP test, Digit Span test, Hastane anksiyete ve depresyon anketi, Pittsburgh uyku kalite indeksi(PUKİ) , Yorgunluk şiddet ölçeği, genel sağlık anketi, vizüel analog skala ölçekleri uygulandı. RA'lı gruba ek olarak DAS skoru, Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Anketi (RAQOL) uygulandı.

Tablo 9’da RA’lı hasta (n:65) ve sağlıklı kontrol grubunun (n:60) demografik özellikleri karşılaştırılmıştır.

**Tablo 9. Romatoid artritli hasta grubu ile kontrol grubunun demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması**

		Romatoid Artrit (n=65)		Kontrol (n=60)		p
		Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	
Yaş (yıl)		48,54±9,08 (30-60)	50 [41-56]	47,62±8,82 (30-60)	49,5 [43-54]	0,469**
Cinsiyet n (%)	Kadın	51	%78,5	48	%80,0	0,832
	Erkek	14	%21,5	12	%20,0	
Medeni durum	Evli	59	%90,8	48	%80,0	0,219
	Bekar	2	%3,1	5	%8,3	
	Dul	4	%6,2	7	%11,7	
Eğitim süresi (Yıl)	5-8	42	%64,6	36	%60,0	0,520
	9-12	12	%18,5	16	%26,7	
	12<	11	%16,9	8	%13,3	
Gelir düzeyi n (%)	Düşük 0-5000	54	%83,1	48	%80,0	0,657
	Orta 5000-10000	11	%16,9	12	%20,0	
	Yüksek >10.000	0	%0,0	0	%0,0	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )		28,89±5,48(18,8-44)	28,2 [25,3-31,6]	27,86±4,56 (18,6-39)	27,64 [24,66-31,18]	0,442**
Sigara	Var	14	%21,5	19	%31,7	0,338
	Yok	45	%69,2	34	%56,7	
	Ex smoker	6	%9,2	7	%11,7	
Eşlik eden komorbidite	HT	5	%7,7	8	%13,3	0,332
	Kardiyak ( KAH, aritmi)	1	%1,5	1	%1,7	
	Solunum sistemi (Astım, uyku apnesi, bronşiektazi)	2	%3,1	0	%0,0	
	HT ve Solunum	2	%3,1	0	%0,0	
	HT ve Kardiyak	0	%0,0	1	%1,7	
	YOK	55	%84,6	50	%83,3	
Dominant el	Sağ	63	%96,9	56	%93,3	0,426*
	Sol	2	%3,1	4	%6,7	
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)		39,28±11,2 (17-60)	39 [29,5-49]			
Hastalık süresi (ay)		107,52±84,85 (2-384)	84 [48-156]			
DAS <sub>28</sub> (ESR)		3,78±0,95 (1,9-6,51)	3,75 [3,11-4,41]			
Kullandığı ilaçlar	NSAİİ	12	%18,5			
	GK	39	%60,0			
	MTX	31	%47,7			
	Folbiol	31	%47,7			
	PLQ	51	%78,5			
	SLZ	7	%10,8			
	LEF	14	%21,5			
	TNF-alfa inhibitörü	6	%9,2			
RF	Seronegatif	15	%23,1			
	Seropozitif	50	%76,9			

p:Ki-Kare test \*Fisher Exact test \*\* Student's t test

Romatoid Artritli hastaların %78,5'i kadın iken %21,5 erkek, kontrol grubunda kadınların oranı %80,0 iken %20'i erkek cinsiyet olarak gözlemlendi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Hastalarda evli, bekar ve dul olanların oranı sırasıyla %90,8, %80,0, %3,1 iken kontrol grubunda %80,0, %8,3, %11,7 idi. Gruplar arasında medeni durum dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Romatoid Artritli hastaların yaşları 30 ile 60 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $48,54 \pm 9,08$ , kontrol grubundaki bireylerin yaşları 30 ile 60 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $47,62 \pm 8,82$  idi. Hasta grubunda 30 - 40, 40 - 50 ve 50-60 yaş gruplarına göre dağılım sırası ile % 18,5, % 27,7 ve % 53,8 iken, kontrol grubunda %20,0 , %30,0 ve % 50,0 şeklinde idi. Gruplar arasında yaş ortalaması ve dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Hastalarda eğitim süresi 5 - 8 olanların oranı % 64,9; 9-12 olanların oranı %18,5; 12 yıldan fazla olanların oranı ise %16,9 iken, kontrol grubunda eğitim süresi 5-8 olanların oranı %60,0; 9-12 olanların oranı % 26,7; 12 yıldan fazla olanların oranı ise %13,3 şeklinde idi. Gruplar arasında eğitim süresi bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Romatoid Artritli hastalarda gelir durumu düşük 0-5000 olanların oranı %83,1, Orta 5000-10000 olanların oranı %16,9 iken, kontrol grubunda -5000 olanların oranı %80,0, Orta 5000-10000 olanların oranı %20,0 şeklinde idi. Gelir durumu yüksek olan iki grupta da gözlenmedi. Gruplar arasında gelir düzeyi bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Romatoid Artritli hastaların vücut kütle indeksi ortalaması  $28,89 \pm 5,48$  iken, kontrol grubunda vücut kütle indeksi ortalaması  $27,86 \pm 4,56$  olarak gözlenmiştir. Gruplar arasında VKİ bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Hastaların %21,5'i sigara kullanırken, %69,2'si kullanmamaktadır, %9,2'si ise sigarayı bırakmış iken kontrol grubunda %31,7'si sigara kullanırken, %56,7'si kullanmamaktadır, %11,7'si ise sigarayı bırakmıştır. Gruplar arasında sigara kullanımını bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

Romatoid Artritli hastaların HT, Kardiyak ( KAH, aritmi), Solunum sistemi (Astım, uyku apnesi, bronşiektazi), HT ve Solunum görülme oranları sırasıyla %7,7, %1,5, %3,1, %3,1 şeklinde iken, kontrol grubunda HT, Kardiyak ( KAH, aritmi) ve HT ve Kardiyak oranları sırasıyla %13,3, %1,7, %1,7 şeklindedir. Hastaların %84,6'sında herhangi bir eşlik eden hastalık görülmezken bu oran kontrol grubunda %83,3 şeklindedir. Gruplar arasında eşlik eden komorbid hastalıklar bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Hastaların dominant eli sağ olanların oranı %96,9 iken kontrol grubunda bu oran %93,3 şeklinde idi. Gruplar arasında dominant el bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Romatoid artiritli hastalar ile sağlıklı kontroller arasında cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, gelir düzeyi, VKİ, sigara kullanım durumu, eşlik eden komorbid hastalıklar ve dominant el bakımından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

**Tablo 10: Romatoid artrit ve kontrol grubu arasında HADS-A, HADS-D, FSS, PUKİ, HAQ, VAS puanlarının karşılaştırılması**

		Romatoid Artrit (n=65)		Kontrol (n=60)		p
		Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	
HADS-Depresyon puan		6,8±4,92 (0-21)	7 [2-10]	4,18±2,88 (0-11)	4 [2-6]	<b>0,002</b> ‡
HADS-Depresyon	Yok (<7)	32	%49,2	47	%78,3	<b>0,001</b> *‡
	Var (≥7)	33	%50,8	13	%21,7	
HADS-Anksiyete puan		7,63±4,99(0-21)	7 [3,5-11]	4,97±3,14 (0-14)	5 [3-7]	<b>0,003</b> ‡
HADS-Anksiyete	Yok (<10)	43	%66,2	55	%91,7	<b>0,001</b> *‡
	Var (≥10)	22	%33,8	5	%8,3	
FSS puan		4,21±1,74 (1-7)	4,5 [2,55-5,75]	2,8±1,69 (1-7)	2,4 [1,33-3,65]	<b>&lt;0,001</b> ‡
FSS derece	Yok (<4)	27	%41,5	47	%78,3	<b>&lt;0,001</b> * ‡
	Kronik yorgun (≥4)	38	%58,5	13	%21,7	
PUKİ puan		8,97±4,15 (2-21)	8 [6-12]	5,22±3,33 (0-15)	4 [3-8]	<b>&lt;0,001</b> ‡
PUKİ (Uyku kalitesi)	İyi	12	%18,5	36	%60,0	<b>&lt;0,001</b> * ‡
	Kötü	53	%81,5	24	%40,0	
HAQ puan		0,47±0,59 (0-2,65)	0,25 [0,05-0,63]	0,09±0,19 (0-0,95)	0 [0-0,09]	<b>&lt;0,001</b> ‡

VAS puan		57,85±30,39 (0-100)	50 [35-80]	0±0 (0-0)	0 [0-0]	<0,001†
DAS		3,78±0,95 (1,9-6,51)	3,75 [3,11-4,41]			
RAQOL		11,26±8,24 (0-30)	11 [4-17]			

*p: Mann Whitney U test \*Ki-Kare test † RA ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark.*

Tablo 10’da RA’lı hasta ve sağlıklı kontrol grubunun HADS-D, HADS-A, PUKİ, FSS, HAQ, VAS puanları karşılaştırılmıştır. Romatoid Artritli hastaların HADS-Depresyon puanları 0 ile 21 arasında değişmekte olup ortalaması 6,8±4,92, kontrol grubunun HADS- Depresyon puanları 0 ile 11 arasında değişmekte olup ortalaması 4,18±2,88 idi. Hastaların %50,8’inde depresyon gözlenirken kontrol grubunda %21,7 oranında depresyon gözlenmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla depresyon ortalaması ve depresyon varlığı daha yüksek gözlenmiştir (p<0,05).

Romatoid Artritli hastaların HADS-Anksiyete puanları 0 ile 21 arasında değişmekte olup ortalaması 7,63±4,99, kontrol grubunun HADS- Anksiyete puanları 0 ile 14 arasında değişmekte olup ortalaması 4,97±3,14 idi. Hastaların %33,8’inde anksiyete gözlenirken kontrol grubunda %8,9 oranında anksiyete gözlenmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anksiyete ortalaması ve anksiyete varlığı daha yüksek gözlenmiştir (p<0,05).

Romatoid Artritli hastaların FSS puanları 1 ile 7 arasında değişmekte olup ortalaması 4,21±1,74, kontrol grubunun FSS puanları 1 ile 7 arasında değişmekte olup ortalaması 2,8±1,69 idi. Hastaların %58,5’inde kronik yorgunluk gözlenirken kontrol grubunda %21,7 oranında kronik yorgunluk gözlenmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla FSS ortalaması ve kronik yorgunluk varlığı daha yüksek gözlenmiştir (p<0,05).

Romatoid Artritli hastaların PUKİ puanları 2 ile 21 arasında değişmekte olup ortalaması 8,97±4,15, kontrol grubunun PUKİ puanları 0 ile 15 arasında değişmekte olup ortalaması 5,22±3,33 idi. Hastaların %81,5’inde kötü uyku kalitesi gözlenirken kontrol grubunda %40 oranında kötü uyku kalitesi gözlenmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla PUKİ ortalaması ve kötü uyku kalitesi varlığı daha yüksek gözlenmiştir (p<0,05).

Romatoid Artritli hastaların HAQ puanları 0 ile 2,65 arasında değişmekte olup ortalaması  $0,47\pm 0,59$ , kontrol grubunun HAQ puanları 0 ile 0,95 arasında değişmekte olup ortalaması  $0,09\pm 0,19$  idi. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla HAQ ortalaması daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Romatoid Artritli hastaların VAS puanları 0 ile 100 arasında değişmekte olup ortalaması  $57,85\pm 30,39$ , kontrol grubunun VAS puanları 0 olarak gözlenmiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla VAS ortalaması daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Romatoid Artritli hastaların DAS puanları 1,9 ile 6,51 arasında değişmekte olup ortalaması  $3,78\pm 0,95$ , RAQOL puanları 0 ile 30 arasında değişmekte olup ortalaması  $11,26\pm 8,24$  şeklinde gözlenmiştir.

**Tablo 11: Hasta ve kontrol grubu arasında kognitif testlerin karşılaştırılması**

	Romatoid Artrit (n=65)		Kontrol (n=60)		p
	Ort±SS (Min-Maks) N	Medyan [%25-%75] %	Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	
MMSE puan	26,78±2,83 (20-30)	28 [25-29]	29,57±0,72 (27-30)	30 [29-30]	<0,001#
VAR (<24)	10	%15,4	0	%0,0	0,001*#
YOK (≥24)	55	%84,6	60	%100,0	
MOCA puan	22±4,07 (10-29)	22 [19,5-25]	26,97±1,83 (22-30)	27 [26-28]	<0,001#
VAR (<21)	20	%30,8	0	%0,0	<0,001*#
YOK (≥21)	45	%69,2	60	%100,0	
MOCA GÖRSEL PUAN	3,69±1,12 (1-5)	4 [3-5]	4,72±0,56 (2-5)	5 [4,25-5]	<0,001#
MOCA ADLANDIRMA PUAN	2,57±0,56 (1-3)	3 [2-3]	2,78±0,49 (1-3)	3 [3-3]	0,011#
MOCA DİKKAT PUAN	4,35±1,74 (0-6)	5 [3-6]	5,92±0,28 (5-6)	6 [6-6]	<0,001#
MOCA LİSAN PUAN	1,98±0,87 (0-3)	2 [1-3]	2,65±0,61 (1-3)	3 [2-3]	<0,001#
MOCA SOYUT DÜŞÜNME PUAN	1,51±0,62 (0-2)	2 [1-2]	2±0 (2-2)	2 [2-2]	<0,001#
MOCA GECİKMELİ HATIRLAMA PUAN	2,06±1,34 (0-5)	2 [1-3]	2,98±1,21 (0-5)	3 [2-4]	<0,001#
YÖNELİM PUAN	5,72±0,52 (4-6)	6 [5,5-6]	5,9±0,3 (5-6)	6 [6-6]	0,030#
DİĞİT SPAN İLERİ PUAN	7,63±2,26 (4-14)	7 [6-9]	9,78±2,55 (6-16)	9 [8-11]	<0,001#
DİĞİT SPAN GERİ PUAN	4,28±1,81 (0-9)	4 [3-5]	6,4±1,81 (3-11)	6 [5-7,75]	<0,001#
TOPLAM	11,91±3,5 (5-21)	11 [9,5-14]	16,18±3,77 (9-25)	16 [13,25-19]	<0,001#
STROOP SÜRE 1	11,33±5,64 (6,24-50,61)	10,48 [8,86-12,31]	8,82±1,6 (5,08-14,05)	8,6 [7,75-9,76]	<0,001#
STROOP SÜRE 2	12,95±6,89 (7,29-55,61)	11,05 [9,99-14,16]	9,85±1,97 (5,37-16,1)	9,63 [8,65-11]	<0,001#
STROOP SÜRE 3	15,1±5,66 (9,36-40,03)	13,79 [11,78-16,22]	12,73±2,57 (7,56-20,86)	12,6 [10,58-14,26]	0,007#

STROOP SÜRE 4	23,2±7,52 (11,46-51,73)	21,93 [18,06- 26,59]	19,26±5,16 (8,98-33,49)	18,3 [15,28- 22,95]	<b>0,002</b>
STROOP SÜRE 5	33,93±10,78 (14,57-65,83)	30,83 [26,47- 40,22]	28,05±7,48 (13,6-48,01)	27,03 [22,31- 32,55]	<b>0,002†</b>
STROOP HATA 1	0,11±0,47 (0-3)	0 [0-0]	0,02±0,13 (0-1)	0 [0-0]	0,198
HATA 2	0,22±0,7 (0-5)	0 [0-0]	0,07±0,25 (0-1)	0 [0-0]	0,120
HATA 3	0,46±0,79 (0-3)	0 [0-1]	0,23±0,59 (0-3)	0 [0-0]	0,060
HATA 4	1,17±1,66 (0-8)	1 [0-2]	0,53±0,98 (0-4)	0 [0-1]	<b>0,007†</b>
HATA 5	4,23±2,85 (0-13)	4 [2-6]	2,22±1,62 (0-6)	2 [1-3,75]	<b>&lt;0,001†</b>
STROOP DÜZELTME 1	0,05±0,28 (0-2)	0 [0-0]	0,02±0,13 (0-1)	0 [0-0]	0,602
DÜZELTME 2	0,31±1,29 (0-10)	0 [0-0]	0,05±0,22 (0-1)	0 [0-0]	0,055
DÜZELTME 3	0,26±0,51 (0-2)	0 [0-0]	0,18±0,47 (0-2)	0 [0-0]	0,274
DÜZELTME 4	0,77±0,93 (0-4)	1 [0-1]	0,48±0,89 (0-4)	0 [0-1]	<b>0,021†</b>
DÜZELTME 5	2,55±1,6 (0-6)	3 [1-4]	1,62±1,39 (0-5)	1 [0-3]	<b>0,001†</b>

*p*:Mann Whitney U test \*Fisher Exact test † RA ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark

Romatoid Artritli hastaların MMSE puanları kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

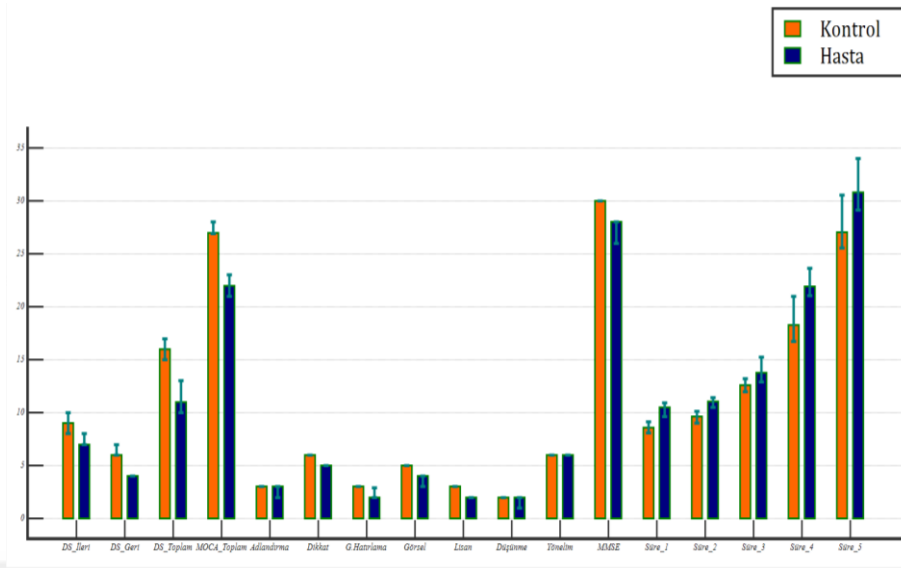
Romatoid Artritli hastaların MOCA toplam, moca görsel puan, moca adlandırma puan, moca dikkat puan, moca lisan puan, moca soyut düşünme puan, moca gecikmeli hatırlama puan, yönelim puan, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Romatoid Artritli hastalarda MMSE  $<24$  ve MOCA  $<21$  olanların oranı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). RA'lı grupta MMSE'e göre hastaların % 15,4 'de, MOCA puanına göre ise %30,8 kognitif etkilenme saptanmıştır.

Romatoid Artritli hastaların Digit span ileri puan, geri puan ve toplam puanları kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Romatoid Artritli hastaların kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde STROOP süre 1, süre 2, süre 3, süre 4, süre 5, hata 4, hata 5, düzeltme 4 ve düzeltme 5 puanları daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Şekil 2'de kontrol grubu ile hasta grubu arasında kognitif testlerin dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 2 Hasta ve kontrol grubu arasında kognitif testlerin dağılımı

Tablo 12: Moca testi ile demografik verilerin karşılaştırılması

		MOCA				p
		<21 Etkilenmiş (n=20)		≥21 Etkilenmemiş (n=45)		
		Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	
Yaş (yıl)		53,3±7,71 (30-60)	56 [48,75-59]	46,42±8,9 (30-60)	47 [39,5-54,5]	<b>0,003*†</b>
Cinsiyet	Kadın	13	65,0	38	84,4	0,078
	Erkek	7	35,0	7	15,6	
Medeni durum	Evlü	18	90,0	41	91,1	0,453
	Bekar	0	0,0	2	4,4	
	Dul	2	10,0	2	4,4	
Eğitim süresi (Yıl)	5-8	17	85,0	25	55,6	<b>0,031†</b>
	9-12	3	15,0	9	20,0	
	12<	0	0,0	11	24,4	
Gelir düzeyi	Düşük 0-5000	13	65,0	29	64,4	0,966
	Orta 5000-10000	7	35,0	16	35,6	
	Yüksek >10000	0	0,0	0	0,0	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )		30,83±6,74 (19-44)	30,1 [26,7-35,83]	28,03±4,65 (18,8-39,1)	28,1 [24,9-30,8]	0,095*
Sigara	Var	4	20,0	10	22,2	0,563
	Yok	13	65,0	32	71,1	
	Ex smoker	3	15,0	3	6,7	
Eşlik eden hastalık	HT	2	10,0	3	6,7	0,191
	Kardiyak (KAH, aritmi)	0	0,0	1	2,2	
	Solunum sistemi (Astım, uyku apnesi, bronşiektazi)	2	10,0	0	0,0	
	HT ve Astım	0	0,0	2	4,4	
	Yok	16	80,0	39	86,7	

p:Ki-Kare test \* Student's t test † p<0,05

Romatoid Artritli hastalarda MOCA gruplarına göre yaş dağılımları farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Etkilenen grupta medyan değer daha yüksek bulunmuştur.

Romatoid Artritli hastalarda MOCA gruplarına göre eğitim süreleri dağılımları farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ). Buna göre 5-8 yıl arasında eğitim süresi olanlarda MOCA etkilenmişken, 12 yıl üzerinde olanlarda MOCA puanı etkilenmemiştir.

**Tablo 13: Moca ile hastalık ilişkili parametrelerin karşılaştırılması**

		MOCA				p
		<21 Etkilenmiş (n=20)		≥21 Etkilenmemiş (n=45)		
		Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	
HASTALIK SÜRESİ		41,6±11,84 (20-60)	41 [33,25-52]	38,24±10,88 (17-57)	39 [29-48,5]	0,336**
HASTALIK YAŞI		127,9±95,96 (2-312)	120 [30-207]	98,47±78,88 (3-384)	72 [48-144]	0,252**
İLAÇLAR	NSAİİ	4	%20,0	8	%17,8	1,00*
	GK	14	%70,0	25	%55,6	0,273
	MTX	10	%50,0	21	%46,7	0,804
	PLQ	17	%85,0	34	%75,6	0,521
	SLZ	3	%15,0	4	%8,9	0,667*
	LEF	5	%25,0	9	%20,0	0,651*
	TNF-α inhibitörü	1	%5,0	5	%11,1	0,657*
DAS aktivite	Remisyon ≤2,6	1	%5,0	3	%6,7	0,243
	Hafif 2,6-3,2	5	%25,0	11	%24,4	
	Orta 3,2-5,1	10	%50,0	29	%64,4	
	Şiddetli ≥5,1	4	%20,0	2	%4,4	
RF	Seropozitif	5	%25,0	10	%22,2	0,806
	Seronegatif	15	%75,0	35	%77,8	

p:Ki-Kare test \*Fisher Exact test\*\* Mann Whitney U test

Romatoid Artritli hastalarda MOCA gruplarına göre DAS, RF düzeyleri dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14: Moca ve depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku, ağrı, yaşam kalitesi verilerinin karşılaştırılması**

		MOCA				p
		<21 Etkilenmiş (n=20)		≥21 Etkilenmemiş (n=45)		
		Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	
HADS-Depresyon puan		7,9±5,51 (0-21)	8 [4-10,75]	6,31±4,62 (0-15)	6 [2-10]	0,358
HADS-Depresyon	Yok (<7)	9	45,0	23	51,1	0,649*
	Var (≥7)	11	55,0	22	48,9	
HADS-Anksiyete puan		8,4±5,49 (2-21)	8 [4,25-12]	7,29±4,77 (0-18)	7 [3-10]	0,476

HADS- Anksiyete	Yok (<10)	12	60,0	31	68,9	0,485*
	Var (≥10)	8	40,0	14	31,1	
FSS puan		4,21±1,9 (1,2-7)	4,15 [2,53-6,12]	4,2±1,69 (1-7)	4,6 [2,5-5,6]	0,960
FSS derece	Yok (<4)	10	50,0	17	37,8	0,356*
	Kronik yorgun (≥4)	12	60,0	28	62,2	
PUKİ puan		10±4,79 (3-21)	10,5 [6-13,5]	8,51±3,8 (2-17)	8 [6-12]	0,361
PUKİ (Uyku kalitesi)	İyi	4	20,0	8	17,8	1,00**
	Kötü	16	80,0	37	82,2	
HAQ puan		0,65±0,73 (0-2,4)	0,28 [0,01-1,33]	0,4±0,51 (0-2,65)	0,25 [0,05-0,55]	0,428
VAS puan		66±31,85 (10-100)	75 [42,5-100]	54,22±29,35 (0-100)	50 [30-80]	0,134
RAQOL		13,05±10,66 (0-30)	12 [3,25-24]	10,47±6,89 (0-26)	10 [4,5-15,5]	0,560

p: Mann Whitney U test \*Ki-Kare test \*\*Fisher Exact test

Romatoid Artritli hastalarda MOCA gruplarına göre HADS-D, HADS-A dağılımları farklılık göstermemektedir (p> 0,05). Romatoid Artritli hastalarda MOCA gruplarına göre FSS puan dağılımları farklılık göstermemektedir (p> 0,05). Romatoid Artritli hastalarda MOCA gruplarına göre PUKİ puan dağılımları farklılık göstermemektedir (p> 0,05). Romatoid Artritli hastalarda MOCA gruplarına göre HAQ, VAS, RAQOL puan dağılımları farklılık göstermemektedir (p> 0,05).

**Tablo 15: MMSE testi ile demografik verilerin karşılaştırılması**

		MMSE				p
		<24 Etkilenmiş (n=10)		≥24 Etkilenmemiş (n=55)		
		Ort±SS (Min-Maks) N	Medyan [%25-%75] %	Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	
Yaş (yıl)		52±8,88 (30-59)	54,5 [47,75-59]	47,91±9,05 (30-60)	50 [41-56]	0,181*
Cinsiyet	Kadın	6	60,0	45	81,8	0,203
	Erkek	4	40,0	10	18,2	
Medeni durum	Evli	9	90,0	50	90,9	0,723
	Bekar	0	0,0	2	3,6	
	Dul	1	10,0	3	5,5	
Eğitim süresi (Yıl)	5-8	9	90,0	33	60,0	0,162
	9-12	1	10,0	11	20,0	
	12<	0	0,0	11	20,0	
Gelir düzeyi	Düşük 0-5000	9	90,0	45	81,8	1,00
	Orta 5000-10000	1	10,0	10	18,2	
	Yüksek >10000	0	0,0	0	0,0	
VKİ		28,43±4,96 (19-35,9)	27,6 [26,28-32]	28,98±5,6 (18,8-44)	28,3 [25-32]	0,942*
Sigara	Var	2	20,0	12	21,8	0,440
	Yok	6	60,0	39	70,9	
	Ex smoker	2	20,0	4	7,3	
Eşlik eden hastalık	HT	0	0,0	5	9,1	0,708
	Kardiyak (KAH, aritmi)	0	0,0	1	1,8	
	Solunum sistemi (Astım, uyku apnesi, bronşiektazi)	0	0,0	2	3,6	

	HT ve Astım	0	0,0	2	3,6
	Yok	10	100,0	45	81,8

*p:Ki-Kare test \* Student's t test*

Romatoid Artritli hastalarda MMSE gruplarına göre yaş, cinsiyet, medeni durumu dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

Romatoid Artritli hastalarda MMSE gruplarına göre eğitim süresi, gelir düzeyi, vki dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

Romatoid Artritli hastalarda MMSE gruplarına göre sigara kullanımı, eşlik eden komorbiditelerin dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 16: MMSE ile hastalık ilişkili parametrelerin karşılaştırılması**

		MMSE				p
		<24 Etkilenmiş (n=10)		≥24 Etkilenmemiş (n=55)		
		Ort±SS Maks)	(Min- Medyan [%25-%75] %	Ort±SS Maks)	(Min- Medyan [%25-%75] %	
	n			n		
DAS aktivite	Remisyon ≤2,6	0	0,0	4	7,3	0,027†
	Hafif 2,6-3,2	4	40,0	12	21,8	
	Orta 3,2-5,1	3	30,0	36	65,5	
	Şiddetli ≥5,1	3	30,0	3	5,5	
RF	Seropozitif	2	20,0	13	23,6	1,00*
	Seronegatif	8	80,0	42	76,4	
HASTALIK SÜRESİ		101,14±73,27 (24-216)	72 [48-180]	108,29±86,67 (2- 384)	84 [48-156]	0,975**
HASTALIK YAŞI		46,14±8,8 (37-57)	50 [37-53]	38,45±11,24 (17- 60)	39 [29-48,25]	0,082**
İLAÇLAR	NSAİİ	2	28,6	10	17,2	0,604*
	GK	4	57,1	35	60,3	1,00*
	MTX	3	42,9	28	48,3	1,00*
	PLQ	7	100,0	44	75,9	0,331*
	SLZ	0	0,0	7	12,1	1,00*
	LEF	2	28,6	12	20,7	0,638*
	TNF-α inhibitörü	0	0,0	6	10,3	1,00*

*p:Ki-Kare test \*Fisher Exact test\*\* Mann Whitney U test † p<0,05*

Romatoid Artritli hastalarda MMSS gruplarına göre DAS aktivite dağılımları farklılık göstermektedir ( $p=0,027$ ).

Buna göre MMSE <24 olanlarda Orta 3,2-5,1 olanların oranı (%30) daha düşük iken, Şiddetli ≥5,1 olanların oranı (%30) daha yüksek gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ).

Romatoid artritli hastalarda MMSE gruplarına göre RF düzeyi, ilaç kullanımı, hastalık süresi, hastalık yaşı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 17: MMSE ve depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku, ağrı, yaşam kalitesi verilerinin karşılaştırılması**

		MMSE				P
		<24 Etkilenmiş		≥24 Etkilenmemiş		
		Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	Ort±SS (Min-Maks) n	Medyan [%25-%75] %	
HADS-Depresyon puan		8,3±6,58 (0-21)	8 [1,75-12,5]	6,53±4,58 (0-18)	7 [2-10]	0,412
HADS-Depresyon	Yok (<7)	5	50,0	27	49,1	0,958*
	Var (≥7)	5	50,0	28	50,9	
HADS-Anksiyete puan		7,8±6,43 (2-21)	6,5 [2-13,25]	7,6±4,75 (0-18)	7 [4-11]	0,891
HADS- Anksiyete	Yok (<10)	7	70,0	36	65,5	1,00**
	Var (≥10)	3	30,0	19	34,5	
FSS puan		3,95±2,23 (1,2-7)	4,15 [1,53-6,34]	4,25±1,66 (1-7)	4,6 [2,6-5,7]	0,662
FSS derece	Yok (<4)	5	50,0	22	40,0	0,555*
	Kronik yorgun (≥4)	5	50,0	32	58,2	
PUKİ puan		9±5,58 (3-21)	7,5 [4,75-12]	8,96±3,9 (2-18)	8 [6-12]	0,622
PUKİ (Uyku kalitesi)	İyi	2	28,6	10	17,2	0,604**
	Kötü	5	71,4	48	82,8	
HAQ puan		0,74±0,87 (0-2,4)	0,25 [0,04-1,49]	0,43±0,52 (0-2,65)	0,25 [0,05-0,6]	0,547
VAS puan		67±29,08 (10-100)	75 [47,5-92,5]	56,18±30,58 (0-100)	50 [30-80]	0,338
RAQOL		13±11,52 (0-30)	8,5 [3,5-27,5]	10,95±7,59 (0-28)	11 [4-17]	0,785

*p: Mann Whitney U test \*Ki-Kare test \*\*Fisher Exact test*

Romatoid Artritli hastalarda MMSE gruplarına göre HADS-D, HADS-A dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). Romatoid Artritli hastalarda MMSE gruplarına göre FSS puan dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). Romatoid Artritli hastalarda MMSE gruplarına göre PUKİ puan dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). Romatoid Artritli hastalarda MMSE gruplarına göre HAQ, VAS, RAQOL puan dağılımları farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 18: HADS-A, HADS-D grupları ile kognitif testlerin korelasyonu**

	HADS-D		HADS-A	
	r	p	r	p
STROOP SÜRE 1	-0,018	0,885	-0,003	0,979
SÜRE 2	-0,106	0,400	-0,048	0,704
SÜRE 3	0,101	0,421	0,053	0,676
SÜRE 4	-0,018	0,889	-0,049	0,696
SÜRE 5	0,038	0,766	-0,048	0,702
STROOP HATA 1	0,092	0,465	0,120	0,342
HATA 2	-0,105	0,405	-0,091	0,471
HATA 3	-0,107	0,397	0,056	0,660
HATA 4	-0,033	0,792	-0,114	0,364
HATA 5	-0,016	0,900	-0,067	0,598
STROOP DÜZELTME 1	0,128	0,309	0,094	0,458
DÜZELTME 2	-0,111	0,379	-0,101	0,422
DÜZELTME 3	-0,193	0,123	0,028	0,824
DÜZELTME 4	-0,056	0,656	-0,128	0,310
DÜZELTME 5	0,094	0,458	0,020	0,871
MMSE puan	-0,183	0,144	-0,120	0,340
MOCA TOPLAM PUAN	-0,242	0,052	-0,150	0,233
MOCA GÖRSEL PUAN	-0,055	0,662	-0,067	0,597
MOCA ADLANDIRMA PUAN	-0,144	0,253	-0,151	0,231
MOCA DİKKAT PUAN	-0,179	0,153	-0,089	0,481
MOCA LİSAN PUAN	<b>-0,322‡</b>	<b>0,009‡</b>	-0,124	0,326
MOCA SOYUT DÜŞÜNME PUAN	-0,035	0,780	0,026	0,835
MOCA GECİKMELİ HATIRLAMA PUAN	-0,117	0,354	-0,085	0,501
MOCA YÖNELİM PUAN	-0,017	0,896	0,052	0,678
DİGİT SPAN İLERİ PUAN	-0,235	0,059	<b>-0,245‡</b>	<b>0,049‡</b>
DİGİT SPAN GERİ PUAN	-0,076	0,547	0,008	0,948
DİGİT SPAN TOPLAM	-0,177	0,158	-0,150	0,232

p: Spearman Rho Korelasyon ‡ p<0,05

RA hastalarında HADS-D ile Moca lisan puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir (r=-0,322;p=0,009).

RA hastalarında HADS-A ile Digit span ileri puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir (r=-0,245;p=0,049).

**Tablo 19: FSS, PUKİ testleri ile Kognitif testlerin korelasyonu**

	FSS		PUKİ	
	r	p	r	p
STROOP SÜRE 1	-0,045	0,719	0,037	0,767
SÜRE 2	-0,021	0,868	0,008	0,950
SÜRE 3	-0,029	0,819	-0,046	0,713
SÜRE 4	-0,239	0,056	0,094	0,454
SÜRE 5	-0,157	0,212	0,132	0,295
STROOP HATA 1	-0,045	0,722	0,047	0,709
STROOP HATA 2	-0,083	0,513	0,081	0,522
STROOP HATA 3	-0,116	0,358	-0,128	0,310

STROOP HATA 4	<b>-0,307†</b>	<b>0,013†</b>	0,007	0,957
STROOP HATA 5	-0,137	0,276	0,048	0,705
STROOP DÜZELTME 1	-0,077	0,540	0,015	0,904
STROOP DÜZELTME 2	-0,090	0,477	0,081	0,524
STROOP DÜZELTME 3	-0,150	0,232	-0,118	0,351
STROOP DÜZELTME 4	<b>-0,246†</b>	<b>0,048†</b>	0,005	0,970
STROOP DÜZELTME 5	-0,070	0,579	0,056	0,657
MMSE puan	0,080	0,526	-0,045	0,721
MOCA puan	0,010	0,935	-0,091	0,471
MOCA GÖRSEL PUAN	0,012	0,921	-0,025	0,843
MOCA ADLANDIRMA PUAN	-0,098	0,436	-0,065	0,607
MOCA DİKKAT PUAN	0,041	0,745	0,033	0,796
MOCA LİSAN PUAN	0,057	0,650	-0,056	0,658
MOCA SOYUT DÜŞÜNME PUAN	-0,040	0,753	0,020	0,874
MOCA GECİKMELİ HATIRLAMA PUAN	0,050	0,692	-0,134	0,288
MOCA YÖNELİM PUAN	0,030	0,812	0,073	0,561
DİĞİT SPAN İLERİ PUAN	0,016	0,901	0,045	0,720
DİĞİT SPAN GERİ PUAN	0,155	0,218	-0,207	0,099
DİĞİT SPAN TOPLAM	0,083	0,512	-0,083	0,510

p: Spearman Rho Korelasyon † p<0,05

RA hastalarında FSS ile STROOP hata 4 ve düzeltme 4 puanları arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,307;p=0,013$ ,  $r=-0,246;p=0,048$ ).

RA hastalarında PUKİ puanı ile kognitif test değişkenleri arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 20: RAQOL, HAQ, VAS puanları ile Kognitif testlerin korelasyonu**

	RAQOL		HAQ		VAS	
	r	p	R	p	r	p
STROOP SÜRE 1	0,057	0,653	0,064	0,611	0,203	0,105
SÜRE 2	-0,023	0,857	0,065	0,607	0,123	0,329
SÜRE 3	0,077	0,542	0,116	0,357	0,190	0,130
SÜRE 4	-0,067	0,597	-0,014	0,910	0,177	0,159
SÜRE 5	0,037	0,772	0,007	0,956	<b>0,294†</b>	<b>0,017†</b>
STROOP HATA 1	-0,018	0,885	-0,182	0,146	0,013	0,918
HATA 2	-0,174	0,166	-0,080	0,526	0,043	0,731
HATA 3	-0,127	0,315	-0,081	0,520	0,020	0,874

HATA 4	<b>-0,263†</b>	<b>0,034†</b>	-0,142	0,259	0,010	0,934
HATA 5	-0,073	0,562	-0,107	0,398	0,138	0,275
STROOP DÜZELTME 1	0,057	0,655	-0,066	0,602	0,035	0,782
DÜZELTME 2	-0,179	0,154	-0,082	0,514	0,032	0,799
DÜZELTME 3	-0,162	0,197	-0,163	0,195	0,008	0,948
DÜZELTME 4	<b>-0,254†</b>	<b>0,041†</b>	-0,139	0,269	0,093	0,460
DÜZELTME 5	0,008	0,948	-0,071	0,575	0,198	0,113
MMSE puan	-0,061	0,630	-0,050	0,694	-0,224	0,072
MOCA puan	-0,134	0,286	-0,119	0,343	-0,231	0,065
MOCA GÖRSEL PUAN	-0,051	0,686	-0,080	0,528	-0,135	0,283
MOCA ADLANDIRMA PUAN	-0,190	0,131	<b>-0,319†</b>	<b>0,010†</b>	-0,184	0,142
MOCA DİKKAT PUAN	0,004	0,976	-0,055	0,665	-0,112	0,374
MOCA LİSAN PUAN	-0,071	0,572	0,014	0,914	-0,070	0,579
MOCA SOYUT DÜŞÜNME PUAN	-0,105	0,406	-0,153	0,224	<b>-0,276†</b>	<b>0,026†</b>
MOCA GECİKMELİ HATIRLAMA PUAN	-0,087	0,490	0,003	0,981	-0,134	0,288
MOCAYÖNELİM PUAN	0,019	0,881	-0,151	0,231	0,118	0,350
DİĞİT SPAN İLERİ PUAN	-0,068	0,589	-0,161	0,200	-0,193	0,123
DİĞİT SPAN GERİ PUAN	-0,028	0,825	-0,053	0,676	-0,242	0,052
DİĞİT SPAN TOPLAM	-0,043	0,733	-0,124	0,325	-0,238	0,057

*p*: Spearman Rho Korelasyon † *p*<0,05

RA hastalarında RAQOL ile STROOP hata 4 ve düzeltme 4 puanları arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,263;p=0,034$ ,  $r=-0,254;p=0,041$ ).

RA hastalarında HAQ ile Moca adlandırma puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,319;p=0,010$ ).

RA hastalarında VAS ile STROOP süre 5 puanları arasında pozitif yönlü, zayıf derecede, VAS ile Moca soyut düşünme puanı arasında negatif yönlü doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,294;p=0,017$ ,  $r=-0,276;p=0,026$ ).

**Tablo 21 Yorgunluk ve uyku bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile STROOP testi parametrelerinin karşılaştırılması**

	FSS				p	PUKİ				p
	<4 (n=27)		≥4 (n=38)			≤5 (n=9)		>5 (n=56)		
	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan [%25- %75]	Ort±SS (Min- Maks)	Medyan [%25- %75]	Ort±SS (Min- Maks)	Medyan [%25- %75]	Ort±SS (Min- Maks)	Medyan [%25-%75]	Ort±SS (Min- Maks)	
STROOP SÜRE 1	12,34±8,04 (6,24-50,61)	10,7 [9,01- 12,57]	10,61±2,9 (7,12- 21,49)	9,84 [8,09- 12,26]	0,325	11,27±3,34 (7,34- 18,78)	10,7 [9,11- 12,71]	11,33±5,95 (6,24-50,61)	10,26 [8,85- 12,2]	0,642
STROOP SÜRE 2	13,71±9,11 (7,91-55,61)	11,05 [10,41- 14,37]	12,4±4,8 (7,29- 27,21)	10,93 [9,18- 14,37]	0,417	14,06±5,56 (9,01- 27,53)	11,54 [10,83- 15,53]	12,77±7,11 (7,29-55,61)	10,84 [9,79- 13,63]	0,141
STROOP SÜRE 3	15,43±6,08 (9,46-39,06)	14,15 [11,97- 15,53]	14,87±5,41 (9,36- 40,03)	13,59 [11,37- 16,46]	0,775	16,83±8,48 (11,4- 39,06)	14,5 [12,76- 16,02]	14,83±5,12 (9,36-40,03)	13,59 [11,63- 16,27]	0,465
STROOP SÜRE 4	25,69±7,6 (15,22- 51,73)	24,48 [20,95- 29,61]	21,43±7,04 (11,46- 42,03)	21,2 [16,81- 23,98]	<b>0,013†</b>	25,18±11,2 (17,78- 51,73)	18,55 [18,22- 30,02]	22,88±6,85 (11,46- 42,03)	22,06 [17,76- 26,49]	0,835
STROOP SÜRE 5	36,68±12,32 (23,59- 65,83)	32,11 [26,49- 44,95]	31,97±9,22 (14,57- 58,67)	30,57 [24,91- 39,83]	0,201	35,7±10,86 (23,64- 58,47)	32,82 [27,79- 42,69]	33,64±10,84 (14,57- 65,83)	30,57 [26,45- 39,94]	0,506
STROOP HATA 1	0,19±0,68 (0-3)	0 [0-0]	0,05±0,23 (0-1)	0 [0-0]	0,678	0±0 (0-0)	0 [0-0]	0,13±0,51 (0-3)	0 [0-0]	0,412
STROOP HATA 2	0,37±1,01 (0-5)	0 [0-0]	0,11±0,31 (0-1)	0 [0-0]	0,187	0,11±0,33 (0-1)	0 [0-0]	0,23±0,74 (0-5)	0 [0-0]	0,693
STROOP HATA 3	0,56±0,85 (0-3)	0 [0-1]	0,39±0,75 (0-3)	0 [0-1]	0,368	0,56±0,88 (0-2)	0 [0- 1,5]	0,45±0,78 (0-3)	0 [0-1]	0,753
STROOP HATA 4	1,93±2,25 (0-8)	1 [0-3]	0,63±0,71 (0-2)	0,5 [0- 1]	<b>0,038†</b>	2,33±2,96 (0-8)	[0- 4,5]	0,98±1,3 (0- 6)	1 [0-1]	0,331
STROOP HATA 5	4,67±3,28 (0-13)	5 [2-7]	3,92±2,5 (0-9)	3,5 [2- 6]	0,414	5,22±3,8 (1-13)	5 [2- 7,5]	4,07±2,68 (0-10)	4 [2-6]	0,473
STROOP DÜZELTME 1	0,07±0,38 (0-2)	0 [0-0]	0,03±0,16 (0-1)	0 [0-0]	0,789	0±0 (0-0)	0 [0-0]	0,05±0,3 (0- 2)	0 [0-0]	0,568
STROOP DÜZELTME	0,59±1,95 (0-10)	0 [0-0]	0,11±0,31 (0-1)	0 [0-0]	0,174	0,11±0,33 (0-1)	0 [0-0]	0,34±1,38 (0-10)	0 [0-0]	0,682

2										
STROOP DÜZELTME 3	0,3±0,47 (0-1)	0 [0-1]	0,24±0,54 (0-2)	0 [0-0]	0,369	0,22±0,44 (0-1)	0 [0-0,5]	0,27±0,52 (0-2)	0 [0-0]	0,907
STROOP DÜZELTME 4	1,07±1,17 (0-4)	1 [0-2]	0,55±0,65 (0-2)	0 [0-1]	0,096	1,11±1,45 (0-4)	1 [0-2]	0,71±0,82 (0-3)	1 [0-1]	0,620
STROOP DÜZELTME 5	2,48±1,65 (0-5)	3 [1-3]	2,61±1,59 (0-6)	2,5 [1-4]	0,792	2,67±1,66 (1-5)	2 [1-4,5]	2,54±1,61 (0-6)	3 [1-4]	0,892

*p*:Mann Whitney U test † *p*<0,05

FSS gruplarına göre STROOP SÜRE 4 ve HATA 4 farklılık göstermektedir (*p*<0,05). FSS <4 olanlarda süre 4 ve hata 4 medyanları daha yüksek gözlenmiştir. FSS VE PUKİ gruplarına göre STROOP değişkenleri arasında istatistiksel olarak farklılık gözlemlenmedi (*p*>0,05).

**Tablo 4 Yorgunluk ve uyku bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile MMSE parametrelerinin karşılaştırılması**

	FSS				P	PUKİ				P
	<4 (n=27)		≥4 (n=38)			≤5 (n=9)		>5 (n=56)		
MMSE puan	26,19±3,03 (20-30)	26 [24-29]	27,21±2,63 (21-30)	28 [25-29,25]	0,181	26,44±3,81 (20-30)	28 [23-30]	26,84±2,67 (21-30)	28 [25-29]	0,946
MMSE VAR (<24)	10	%37,0	10	%26,3	0,356*	2	%22,2	18	%32,1	0,710**
MMSE YOK (≥24)	17	%63,0	28	%73,7		7	%77,8	38	%67,9	

*p*: Mann Whitney U test \*Ki-Kare test \*\*Fisher Exact test

Romatoid artritli hastalarda FSS ve PUKİ gruplarına göre MMSE puanına göre farklılık göstermemektedir (*p*>0,05).

**Tablo 23: Yorgunluk ve uyku bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile MOCA testinin parametrelerinin karşılaştırılması**

	FSS		PUKİ	
--	-----	--	------	--

	<4 (n=27)		≥4 (n=38)		p	≤5 (n=9)		>5 (n=56)		p
MOCA puan	21,56±4,14 (10-29)	21 [19-25]	22,32±4,04 (15-29)	22 [20-25,25]	0,487	22±5,66 (10-28)	23 [19-26,5]	22±3,82 (15-29)	22 [19,25-25]	0,647
MOCA VAR (<21)	5	%18,5	2	%5,3	0,117*	2	%22,2	5	%8,9	0,247*
YOK (≥21)	22	%81,5	36	%94,7		7	%77,8	51	%91,1	
MOCA GÖRSEL PUAN	3,67±1,18 (1-5)	4 [3-5]	3,71±1,09 (1-5)	4 [3-5]	0,939	3,78±1,39 (2-5)	4 [2-5]	3,68±1,08 (1-5)	4 [3-5]	0,686
MOCA ADLANDIRMA PUAN	2,56±0,58 (1-3)	3 [2-3]	2,58±0,55 (1-3)	3 [2-3]	0,895	2,44±0,73 (1-3)	3 [2-3]	2,59±0,53 (1-3)	3 [2-3]	0,626
MOCA DİKKAT PUAN	4,15±1,92 (0-6)	5 [2-6]	4,5±1,62 (1-6)	5 [3-6]	0,534	3,78±2,11 (0-6)	5 [2-5,5]	4,45±1,68 (1-6)	5 [3-6]	0,334
MOCA LİSAN PUAN	1,89±0,89 (0-3)	2 [1-3]	2,05±0,87 (0-3)	2 [1-3]	0,456	2,11±0,93 (1-3)	2 [1-3]	1,96±0,87 (0-3)	2 [1-3]	0,659
MOCA SOYUT DÜŞÜNME PUAN	1,48±0,58 (0-2)	2 [1-2]	1,53±0,65 (0-2)	2 [1-2]	0,621	1,78±0,44 (1-2)	2 [1,5-2]	1,46±0,63 (0-2)	2 [1-2]	0,158
MOCA GECİKMELİ HATIRLAMA PUAN	2±1,44 (0-4)	2 [1-3]	2,11±1,29 (0-5)	2 [1-3]	0,743	2,44±1,24 (0-4)	3 [1,5-3]	2±1,36 (0-5)	2 [1-3]	0,270
YÖNELİM PUAN	5,74±0,59 (4-6)	6 [6-6]	5,71±0,46 (5-6)	6 [5-6]	0,450	5,67±0,71 (4-6)	6 [5,5-6]	5,73±0,49 (4-6)	6 [5,25-6]	0,980

p: Mann Whitney U test \* Fisher Exact test

Romatoid artritli hastalarda FSS, PUKİ gruplarına göre MOCA puan değişkenleri farklılık göstermemektedir (p>0,05)

**Tablo 5: Yorgunluk ve uyku bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile Digit Span testinin parametrelerinin karşılaştırılması**

	FSS				p	PUKİ				p
	<4 (n=27)		≥4 (n=38)			≤5 (n=9)		>5 (n=56)		
DİĞİT SPAN İLERİ PUAN	7,56±2,59 (4-14)	7 [5-9]	7,68±2,03 (4-12)	77,5 [6,75-9]	0,467	7±1,41 (5-10)	7 [6-7,5]	7,73±2,36 (4-14)	7,5 [6-9]	0,346
DİĞİT SPAN GERİ PUAN	3,85±1,81 (0-8)	4 [2-5]	4,58±1,76 (1-9)	4 [3-6]	0,121	4,11±1,45 (2-7)	4 [3-5]	4,3±1,87 (0-9)	4 [3-5]	0,816
DİĞİT SPAN TOPLAM	11,41±3,8 (5-21)	11 [9-13]	12,26±3,28 (7-20)	2 [9,75-14,25]	0,226	11,11±2,67 (7-17)	11 [10-12]	12,04±3,62 (5-21)	12 [9-14]	0,498

*p: Mann Whitney U test*

Romatoid artritli hastalarda FSS, PUKİ gruplarına göre Digit Span puan değişkenleri farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6: Depresyon, anksiyete bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile STROOP testinin parametrelerinin karşılaştırılması**

	HADS-D				p	HADS-A				p
	<7 (n=32)		≥7 (n=35)			<10 (n=43)		≥10 (n=22)		
STROOP SÜRE 1	12,18±7,78 (6,24-50,61)	10,33 [8,08-12,77]	10,5±1,89 (7,12-14,42)	10,6 [9,14-11,62]	0,937	11,37±6,59 (6,24-50,61)	10,6 [8,1-11,89]	11,24±3,2 (7,12-21,49)	9,99 [9,16-13,12]	0,488
STROOP SÜRE 2	14,52±9,29 (7,56-55,61)	11,06 [10,12-14,69]	11,42±2,5 5 (7,29-17,09)	10,93 [9,61-12,81]	0,412	12,97±7,66 (7,56-55,61)	11,05 [10,14-13,7]	12,9±5,23 (7,29-27,21)	11,02 [9,47-15,68]	0,961
STROOP SÜRE 3	15,68±7,25 (9,46-40,03)	13,69 [11,63-15,53]	14,54±3,5 3 (9,36-25,6)	14,15 [12,36-16,39]	0,778	14,64±5,23 (9,46-39,06)	13,12 [11,59-15,45]	16±6,44 (9,36-40,03)	15,49 [12,87-17,21]	0,183
STROOP SÜRE 4	24,03±8,68 (12,92-51,73)	22,21 [17,72-28,97]	22,39±6,2 3 (11,46-36,83)	21,93 [18,24-25,9]	0,656	23±7,26 (12,92-51,73)	21,52 [18,2-26,43]	23,59±8,18 (11,46-42,03)	22,71 [17,05-27,83]	0,647
STROOP SÜRE 5	33,11±9,66 (19,01-58,47)	30,53 [25,57-40,27]	34,72±11,86 (14,57-65,83)	32,82 [26,62-40,49]	0,618	34,62±11,41 (19,01-65,83)	32,11 [25,28-40,54]	32,57±9,52 (14,57-58,67)	30,57 [26,65-38,99]	0,771
STROOP HATA 1	0,09±0,53 (0-3)	0 [0-0]	0,12±0,42 (0-2)	0 [0-0]	0,345	0,12±0,54 (0-3)	0 [0-0]	0,09±0,29 (0-1)	0 [0-0]	0,527
STROOP HATA 2	0,34±0,94 (0-5)	0 [0-0]	0,09±0,29 (0-1)	0 [0-0]	0,148	0,26±0,82 (0-5)	0 [0-0]	0,14±0,35 (0-1)	0 [0-0]	0,756
STROOP HATA 3	0,53±0,88 (0-3)	0 [0-1]	0,39±0,7 (0-2)	0 [0-1]	0,545	0,4±0,73 (0-3)	0 [0-1]	0,59±0,91 (0-3)	0 [0-1]	0,413
STROOP HATA 4	1,38±1,77 (0-6)	1 [0-2,75]	0,97±1,55 (0-8)	1 [0-1]	0,497	1,3±1,91 (0-8)	1 [0-2]	0,91±1,02 (0-4)	1 [0-1,25]	0,982
STROOP HATA 5	4,06±3,25 (0-13)	3,5 [2-6]	4,39±2,44 (0-9)	4 [3-6,5]	0,436	4,33±3,08 (0-13)	4 [2-6]	4,05±2,4 (0-8)	4 [2,5-5,25]	0,862
STROOP DÜZELTME 1	0±0 (0-0)	0 [0-0]	0,09±0,38 (0-2)	0 [0-0]	0,160	0,05±0,3 (0-2)	0 [0-0]	0,05±0,21 (0-1)	0 [0-0]	0,643
STROOP DÜZELTME 2	0,53±1,8 (0-10)	0 [0-0]	0,09±0,29 (0-1)	0 [0-0]	0,140	0,4±1,56 (0-10)	0 [0-0]	0,14±0,35 (0-1)	0 [0-0]	0,732
STROOP DÜZELTME 3	0,28±0,46 (0-1)	0 [0-1]	0,24±0,56 (0-2)	0 [0-0]	0,436	0,21±0,41 (0-1)	0 [0-0]	0,36±0,66 (0-2)	0 [0-1]	0,461
STROOP DÜZELTME 4	0,88±1,07 (0-4)	1 [0-1]	0,67±0,78 (0-3)	1 [0-1]	0,598	0,81±1,03 (0-4)	1 [0-1]	0,68±0,72 (0-2)	1 [0-1]	0,940
STROOP DÜZELTME 5	2,22±1,7 (0-6)	2 [1-3]	2,88±1,45 (0-5)	3 [2-4]	0,063	2,56±1,68 (0-6)	2 [1-4]	2,55±1,47 (0-5)	3 [1-4]	0,933

p: Mann Whitney U test

Romatoid artritli hastalarda HADS-D, HADS-A gruplarına göre STROOP testi değişkenler farklılık göstermemektedir (p>0,05).

**Tablo 7: Depresyon, anksiyete bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile MMSE testinin karşılaştırılması**

	HADS-D				p	HADS-A				p
	<7 (n=32)		≥7 (n=35)			<10 (n=43)		≥10 (n=22)		
MMSE puan	26,91±3,07 (20-30)	28 [25-29,75]	26,67±2,61 (21-30)	28 [24,5-29]	0,458	26,91±3,05 (20-30)	28 [25-29]	26,55±2,36 (23-30)	26,5 [24,75-29]	0,363
MMSE VAR (<24)	9	%28,1	11	%33,3	0,649*	12	%27,9	8	%36,4	0,485*
MMSE YOK (≥24)	23	%71,9	22	%66,7		31	%72,1	14	%63,6	

p: Mann Whitney U test \*Ki-Kare test

Romatoid artritli hastalarda HADS-D, HADS-A gruplarına göre MMSE değişkenleri farklılık göstermemektedir (p>0,05).

**Tablo 8: Depresyon, anksiyete bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile MOCA testinin parametrelerinin karşılaştırılması**

	HADS-D				p	HADS-A				p
	<7 (n=32)		≥7 (n=35)			<10 (n=43)		≥10 (n=22)		
MOCA puan	22,22±4,46 (10-29)	23 [20-25]	21,79±3,71 (15-29)	22 [19-25]	0,465	22,35±4,19 (10-29)	23 [20-25]	21,32±3,82 (15-28)	21,5 [18-24,25]	0,271
MOCA VAR (<21)	5	%15,6	2	%6,1	0,258*	7	%16,3	0	%0,0	0,085*
YOK (≥21)	27	%84,4	31	%93,9		36	%83,7	22	%100,0	
MOCA GÖRSEL PUAN	3,63±1,29 (1-5)	4 [3-5]	3,76±0,94 (2-5)	4 [3-4,5]	0,865	3,72±1,16 (1-5)	4 [3-5]	3,64±1,05 (1-5)	4 [3-4,25]	0,698
MOCA ADLANDIRMA PUAN	2,63±0,55 (1-3)	3 [2-3]	2,52±0,57 (1-3)	3 [2-3]	0,387	2,6±0,58 (1-3)	3 [2-3]	2,5±0,51 (2-3)	2,5 [2-3]	0,328
MOCA DİKKAT PUAN	4,41±1,88 (0-6)	5 [3-6]	4,3±1,63 (1-6)	5 [2,5-6]	0,500	4,37±1,77 (0-6)	5 [3-6]	4,32±1,73 (1-6)	5 [2,75-6]	0,943
MOCA LİSAN PUAN	2,16±0,85 (0-3)	2 [2-3]	1,82±0,88 (0-3)	2 [1-3]	0,108	2,09±0,89 (0-3)	2 [1-3]	1,77±0,81 (1-3)	2 [1-2,25]	0,121
MOCA SOYUT DÜŞÜNME PUAN	1,56±0,5 (1-2)	2 [1-2]	1,45±0,71 (0-2)	2 [1-2]	0,753	1,53±0,55 (0-2)	2 [1-2]	1,45±0,74 (0-2)	2 [1-2]	0,893
MOCA GECİKMELİ HATIRLAM A PUAN	2±1,34 (0-4)	2 [1-3]	2,12±1,36 (0-5)	2 [1-3]	0,746	2,16±1,41 (0-5)	2 [1-3]	1,86±1,21 (0-4)	2 [1-3]	0,362
YÖNELİM PUAN	5,66±0,6 (4-6)	6 [5-6]	5,79±0,42 (5-6)	6 [6-6]	0,446	5,72±0,55 (4-6)	6 [6-6]	5,73±0,46 (5-6)	6 [5-6]	0,810

p: Mann Whitney U test \* Fisher Exact test

Romatoid artritli hastalarda HADS-D, HADS-A gruplarına göre Moca testinin değişkenleri farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 28: Depresyon, anksiyete bozukluğu olan ve olmayan gruplar ile Digit SPAN testinin parametrelerinin karşılaştırılması**

	HADS-D				p	HADS-A				PP
	<7 (n=32)		≥7 (n=35)			<10 (n=43)		≥10 (n=22)		
DİĞİT SPAN İLERİ PUAN	8,03±2,35 (5-14)	8 [6,25-9]	7,24±2,14 (4-12)	7 [6-9]	0,173	8±2,33 (4-14)	8 [6-9]	6,91±1,97 (4-11)	7 [5-9]	0,109
GERİ PUAN	4,31±2,05 (0-9)	4 [3-5]	4,24±1,56 (2-7)	4 [3-5]	0,984	4,33±1,94 (0-9)	4 [3-5]	4,18±1,56 (2-7)	4 [3-5,25]	0,620
TOPLAM	12,34±4 (5-21)	12 [9,25-14]	11,48±2,94 (7-17)	11 [9,5-13,5]	0,433	12,33±3,68 (5-21)	12 [10-14]	11,09±3,02 (7-17)	10,5 [8-14]	0,202

p: Mann Whitney U test

Romatoid artritli hastalarda HADS-D, HADS-A gruplarına göre Digit Span testinin değişkenleri farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

Romatoid artritli hastalarda HADS-D, HADS-A gruplarına göre Digit Span testinin değişkenleri farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9 Hastaların kullandıkları ilaçlarla Kognitif testlerin karşılaştırılması**

	NSAİ			GK			MTX			PLQ			SLZ			LEF			TNF-α		
	Medyan [%25-%75] Var	Medyan [%25-%75] Yok	p	Medyan [%25-%75] Var	Medyan [%25-%75] Yok	p	Medyan [%25-%75] Var	Medyan [%25-%75] Yok	p	Medyan [%25-%75] Var	Medyan [%25-%75] Yok	p	Medyan [%25-%75] Var	Medyan [%25-%75] Yok	p	Medyan [%25-%75] Var	Medyan [%25-%75] Yok	p			
MOC A TOPLAM	21 [20-26,5]	22 [19-25]	0,659	21 [19-25]	22 [20,5-26,5]	0,185	22 [19,75-25]	22 [19,75-25]	0,544	22 [19,75-25]	24,5 [20,75-28]	0,064	22 [19,75-25]	22 [19,75-25]	0,924	21,5 [17,25-25]	22 [20,75-25]	0,773	27,5 [24,75-28]	22 [19,75-25]	0,008†



SÜRE 2	11,33 [9,58-20,76]	10,93 [9,99-13,55]	0,2 4 3	10,93 [9,72-14,57]	11,09 [10,29-13,76]	0,61 1	11,17 [10,29-14,37]	10,61 [9,38-14,12]	0,49 5	11,07 [10,11-14,62]	10,51 [9,2-14,06]	0,36 3	12,92 [10,45-14,57]	11,05 [9,92-13,87]	0,45 9	10,07 [9,04-11,76]	11,17 [10,29-14,71]	0,04 0#	9,62 [8,82-10,56]	11,17 [10,14-14,57]	0,03 0#
SÜRE 3	15,54 [11,84-20,18]	13,6 [11,78-15,7]	0,2 1 4	14,35 [12,25-16,33]	13,32 [11,14-16,2]	0,38 8	14,15 [12,34-16,5]	13,59 [11,26-15,99]	0,40 4	13,79 [11,75-16,1]	14,06 [12,01-16,78]	0,84 2	13,6 [11,45-15,32]	13,87 [11,79-16,36]	0,89 9	13,37 [11,42-15,59]	13,95 [11,97-16,45]	0,55 5	12,04 [9,92-13,87]	14,15 [11,97-16,45]	0,06 5
SÜRE 4	23,36 [17,31-33,29]	21,9 [18,22-26,47]	0,4 2 7	22,51 [18,28-28,93]	21,4 [17,55-25,01]	0,25 5	21,52 [18,39-24,53]	22,74 [17,67-29,33]	0,47 8	22,96 [18,28-26,66]	19,92 [15,02-23,92]	0,19 6	23,25 [18,39-28,16]	21,92 [17,89-26,55]	0,64 2	23,72 [20,09-28]	21,52 [17,92-26,43]	0,30 7	17,42 [15,02-18,93]	22,51 [18,39-27,46]	0,01 2#
SÜRE 5	33,2 [24,01-44,98]	30,83 [26,47-39,5]	0,8 9 2	30,83 [26,44-40,96]	31,65 [26,19-39,36]	0,85 1	30,48 [26,54-40,43]	32,47 [25,17-40,14]	0,85 4	30,66 [26,44-40]	32,37 [26,3-42,23]	0,76 2	34,09 [30,83-41,83]	30,53 [26,15-39,83]	0,20 4	33,28 [27,38-43,6]	30,57 [26,44-40]	0,27 1	25,91 [24,43-29,83]	32,82 [26,54-40,54]	0,03 1#
STRO OP HATA 1	0 [0-0]	0 [0-0]	0,3 3 0	0 [0-0]	0 [0-0]	0,63 0	0 [0-0]	0 [0-0]	0,93 7	0 [0-0]	0 [0-0]	0,28 3	0 [0-0]	0 [0-0]	0,47 7	0 [0-0]	0 [0-0]	0,28 3	0 [0-0]	0 [0-0]	0,51 4
HATA 2	0 [0-0]	0 [0-0]	0,9 1 4	0 [0-0]	0 [0-0]	0,19 2	0 [0-0]	0 [0-0]	0,57 1	0 [0-0]	0 [0-0]	0,07 4	0 [0-0]	0 [0-0]	0,91 9	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0,50 7	0 [0-0]	0 [0-0]	0,27 7
HATA 3	0,5 [0-2]	0 [0-1]	0,0 5 8	0 [0-1]	0 [0-1]	0,98 7	0 [0-1]	0 [0-1]	0,43 3	0 [0-1]	0 [0-1,25]	0,25 5	0 [0-2]	0 [0-1]	0,38 3	0 [0-0,25]	0 [0-1]	0,28 5	0 [0-0]	0 [0-1]	0,09 4
HATA 4	1 [0-2]	1 [0-1]	0,5 6 4	1 [0-2]	0 [0-1]	0,09 1	0 [0-1]	1 [0-2]	0,00 4#	1 [0-2]	0,5 [0-1]	0,42 9	1 [1-3]	0,5 [0-2]	0,19 4	1 [0,75-3,25]	0 [0-1]	0,02 5#	0 [0,5-1]	1 [0-2]	0,09 8
HATA 5	4,5 [2-6]	4 [2-6]	0,7 4 6	4 [3-6]	3 [1,75-5,25]	0,33 5	5 [2-6]	3,5 [2-6]	0,66 3	4 [2-6]	5 [1,5-7,25]	0,69 4	4 [3-9]	4 [2-6]	0,42 4	5,5 [2,75-8]	4 [2-5]	0,13 9	1 [0,5-5]	4 [2-6]	0,10 3
STRO OP DÜZE LTME 1	0 [0-0]	0 [0-0]	0,4 9 8	0 [0-0]	0 [0-0]	0,75 4	0 [0-0]	0 [0-0]	0,13 6	0 [0-0]	0 [0-0]	0,45 5	0 [0-0]	0 [0-0]	0,62 1	0 [0-0]	0 [0-0]	0,45 5	0 [0-0]	0 [0-0]	0,64 9
DÜZE LTME 2	0 [0-0]	0 [0-0]	0,9 3 5	0 [0-0]	0 [0-0]	0,18 2	0 [0-0]	0 [0-0]	0,54 3	0 [0-0]	0 [0-0]	0,07 5	0 [0-0]	0 [0-0]	0,90 6	0 [0-0,25]	0 [0-0]	0,44 5	0 [0-0]	0 [0-0]	0,27 8
DÜZE LTME 3	0 [0-1]	0 [0-0]	0,0 8 4	0 [0-1]	0 [0-0]	0,49 3	0 [0-1]	0 [0-0]	0,53 6	0 [0-0]	0 [0-1]	0,19 1	0 [0-1]	0 [0-0]	0,76 2	0 [0-0]	0 [0-1]	0,10 9	0 [0-0]	0 [0-1]	0,16 4
DÜZE LTME 4	1 [0-2]	1 [0-1]	0,3 3 9	1 [0-2]	0 [0-1]	0,02 2#	0 [0-1]	1 [0-1,25]	0,00 4#	1 [0-1]	0,5 [0-1]	0,55 5	1 [1-1]	0 [0-1]	0,14 7	1 [0,75-1,25]	0 [0-1]	0,04 8#	0 [0,5-1]	1 [0-1]	0,13 9
DÜZE LTME 5	2 [1,25-3,75]	3 [1-4]	0,8 7	3 [1-4]	2 [1-4]	0,35 8	3 [1-4]	2 [1-3]	0,21 0	3 [1-4]	2 [1,5-5]	0,54 8	3 [1-4]	2,5 [1-4]	0,93 3	3 [1,75-5]	2 [1-3]	0,43 1	1 [0,25-4]	3 [1-4]	0,04 9#

			0							3,2 5]			1	4]			]		
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	-----------	--	--	---	----	--	--	---	--	--

p:Mann Whitney U test † p<0,05

Tablo 29’da hastaların kullandığı ilaçlarla kognitif testler karşılaştırılmıştır. NSAİİ ve SLZ kullanan hastalarda kognitif testler farklılık göstermemektedir (p>0,05). GK kullananlarda stroop düzeltme 4 puanı kullanmayanlara kıyasla daha yüksek gözlenmiştir (p<0,05). MTX kullananlarda stroop hata 4 ve düzeltme 4 puanı kullanmayanlara kıyasla daha düşük gözlenmiştir (p<0,05). LEF kullananlarda stroop süre 2 puanı kullanmayanlara kıyasla daha düşük gözlenirken, hata 4 ve düzeltme 4 puanı kullanmayanlara kıyasla daha yüksek gözlenmiştir (p<0,05). PLQ kullananlarda digit span geri ve toplam puanı kullanmayanlara kıyasla daha düşük gözlenmiştir (p<0,05). TNF-α kullananlarda Moca toplam, moca görsel puan, moca lisan puan, minimal puan, Digitspan geri, Digitspan toplam puanı kullanmayanlara kıyasla daha yüksek gözlenirken, stroop süre 1, süre 2, süre 4, süre 5 ve düzeltme 5 puanları kullanmayanlara kıyasla daha düşük gözlenmiştir (p<0,05).

**Tablo 10 : Hastalık yaşı ve hastalık süresi ile kognitif testlerin korelasyonu**

	Hastalık yaşı		Hastalık süresi	
	r	p	r	p
STROOP SÜRE 1	<b>0,411</b>	<b>0,001†</b>	<b>-0,284</b>	<b>0,022†</b>
SÜRE 2	<b>0,280</b>	<b>0,024†</b>	-0,220	0,078
SÜRE 3	<b>0,352</b>	<b>0,004†</b>	-0,131	0,299
SÜRE 4	<b>0,587</b>	<b>&lt;0,001†</b>	-0,152	0,227
SÜRE 5	<b>0,323</b>	<b>0,009†</b>	-0,068	0,592
STROOP HATA 1	0,056	0,660	-0,200	0,111
HATA 2	0,131	0,299	-0,037	0,768
HATA 3	0,206	0,099	-0,120	0,340
HATA 4	<b>0,267</b>	<b>0,032†</b>	0,103	0,415
HATA 5	0,137	0,278	0,106	0,399
STROOP DÜZELTME 1	0,023	0,858	-0,183	0,146
DÜZELTME 2	0,140	0,267	-0,044	0,727
DÜZELTME 3	0,163	0,195	-0,176	0,161
DÜZELTME 4	0,171	0,173	0,178	0,155
DÜZELTME 5	0,076	0,549	0,097	0,444
MMSE puan	<b>-0,260</b>	<b>0,036†</b>	0,096	0,448
MOCA puan	<b>-0,320</b>	<b>0,009†</b>	0,091	0,469
MOCA GÖRSEL PUAN	-0,129	0,306	-0,069	0,582
MOCA ADLANDIRMA PUAN	-0,076	0,546	0,002	0,986
MOCA DİKKAT PUAN	-0,136	0,281	-0,013	0,916
MOCA LİSAN PUAN	<b>-0,436</b>	<b>&lt;0,001†</b>	0,182	0,147
MOCA SOYUT DÜŞÜNME PUAN	-0,070	0,581	-0,112	0,374
MOCA GECİKMELİ HATIRLAMA PUAN	-0,215	0,086	0,165	0,190

YÖNELİM PUAN	<b>-0,325</b>	<b>0,008†</b>	0,158	0,209
DİGİT SPAN İLERİ PUAN	-0,218	0,081	0,076	0,546
GERİ PUAN	<b>-0,374</b>	<b>0,002†</b>	0,150	0,234
TOPLAM	<b>-0,325</b>	<b>0,008†</b>	0,121	0,338

p:Spearman Rho Korelasyon † p<0,05

RA hastalarında hastalık yaşı ile stroop süre 1 arasında pozitif yönlü, orta derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,411;p=0,001$ ). RA hastalarında hastalık yaşı ile stroop süre 2 arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,280;p=0,024$ ). RA hastalarında hastalık yaşı ile stroop süre 3 arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,352;p=0,004$ ). RA hastalarında hastalık yaşı ile stroop süre 4 arasında pozitif yönlü, orta derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,587;p<0,001$ ). RA hastalarında hastalık yaşı ile stroop hata 4 arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,267;p=0,032$ ). RA hastalarında hastalık yaşı ile stroop süre 5 arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,323;p=0,009$ ).

RA hastalarında hastalık süresi ile stroop süre 1 arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,284;p=0,022$ ).

RA hastalarında hastalık yaşı ile MMSE puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,260;p=0,036$ ). RA hastalarında hastalık yaşı ile MOCA puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,320;p=0,009$ ). RA hastalarında hastalık yaşı ile MOCA lisan puanı arasında negatif yönlü, orta derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,436;p<0,001$ ). RA hastalarında hastalık yaşı ile yönelim puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,325;p=0,008$ ).

RA hastalarında hastalık yaşı ile digit span geri puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,374;p=0,002$ ). Hastalık yaşı arttıkça digit span geri puanı azalmaktadır. RA hastalarında hastalık yaşı ile digit span toplam puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,325;p=0,008$ ). Hastalık yaşı arttıkça digit span toplam puanı azalmaktadır.

**Tablo 11 STROOP testi ile demografik verilerin korelasyonu**

		STROOP 1		STROOP 2		STROOP 3		STROOP 4		STROOP 5	
		Ort±SS (min- maks) r	Medyan [%25 - %75] p	Ort±SS (min- maks) r	Medyan [%25 - %75] p	Ort±SS (min- maks) r	Medyan [%25 - %75] p	Ort±SS (min- maks) r	Medyan [%25- %75] p	Ort±SS (min- maks) r	Medyan [%25 - %75] p
Yaş (yıl)		<b>0,276</b>	<b>0,026</b> *‡	0,142	0,259 *	<b>0,387</b>	<b>0,001</b> *‡	<b>0,615</b>	<b>&lt;0,001</b> *‡	<b>0,371</b>	<b>0,002</b> *‡
Cinsi yet	Kadın	10,5±2,6 2 (6,24- 21,49)	10,17 [8,23 - 11,89 ]	11,45±3, 33 (7,29- 25,83)	10,75 [9,42 - 12,69 ]	13,71±2 ,82 (9,36- 21,3)	13,15 [11,5 9- 15,45 ]	22,09±6, 15 (11,46- 36,83)	21,52 [17,7- 26,51]	33,52±1 0,53 (14,57- 65,83)	31,29 [26,4 4- 39,77 ]
	Erkek	14,35±1 0,86 (8,1- 50,61)	11,03 [9,08 - 14,48 ]	18,41±1 2,25 (10,22- 55,61)	14,58 [10,4 4- 22,41 ]	20,17±9 ,57 (11,02- 40,03)	16,42 [13,3 9- 26,28 ]	27,23±1 0,52 (14,42- 51,73)	23,36 [20,47 - 36,55]	35,43±1 1,92 (21,92- 58,47)	29,82 [26,3 1- 43,68 ]
		0,160**		<b>0,005</b> **‡		<b>0,007</b> **‡		0,094**		0,798**	
Mede ni duru m	Evli	11,4±5,9 2 (6,24- 50,61)	10,48 [8,72 - 12,57 ]	13,13±7, 18 (7,29- 55,61)	11,07 [9,99 - 14,37 ]	15,08±5 ,92 (9,36- 40,03)	13,58 [11,5 9- 15,87 ]	22,95±7, 57 (11,46- 51,73)	21,9 [17,78 - 26,51]	33,51±1 0,66 (14,57- 65,83)	30,57 [26,4 4-40]
	Bekar	10,41±0, 41 (10,12- 10,7)	10,41 [10,1 2-]	11,2±0,2 1 (11,05- 11,35)	11,2 [11,0 5-]	13,78±1 ,03 (13,05- 14,5)	13,78 [13,0 5-]	25,06±9, 65 (18,23- 31,88)	25,06 [18,23 -]	34,98±1 4,1 (25,01- 44,95)	34,98 [25,0 1-]
	Dul	10,74±0, 88 (9,94- 11,66)	10,68 [9,97 - 11,57 ]	11,17±3, 11 (8,65- 15,62)	10,21 [8,86 - 14,45 ]	16,08±1 ,44 (14,15- 17,62)	16,28 [14,6 4- 17,33 ]	25,88±7, 4 (20,95- 36,83)	22,86 [21,2- 33,57]	39,58±1 2,91 (30,66- 58,67)	34,5 [31,2 4-53]
		0,908		0,780		0,298		0,665		0,482	
Eğiti m süresi (Yıl)	5-8	12,52±6, 62 (7,75- 50,61)	11 [9,93 - 12,92 ]	14±8,19 (7,88- 55,61)	11,3 [10,1 - 14,64 ]	16,26±6 ,55 (9,36- 40,03)	14,57 [12,5 5- 17,63 ]	25,89±7, 72 (13,38- 51,73)	24,51 [21,24 - 29,76]	36,09±1 1,35 (19,01- 65,83)	33,05 [27,2 5- 41,41 ]
	9-12	9,9±1,95 (7,34- 14,42)	9,25 [8,87 - 11,36 ]	11,8±2,4 6 (9,24- 17,09)	10,9 [10,1 8- 13,35 ]	13,64±2 ,27 (11,12- 18,92)	13,12 [12,0 4- 15,12 ]	19,21±3, 43 (12,92- 23,25)	19,84 [17,57 - 22,02] a	30,89±8, 39 (20,78- 52,76)	29,43 [26,8 1- 32,79 ]
	12<	8,31±1,2 (6,24- 10,12)	8,04 [7,72 - 9,61] a	10,17±2, 74 (7,29- 16,43)	10,29 [7,72 - 11,1]	12,29±2 ,51 (9,63- 17,07)	11,14 [10,2 9- 13,12 ] a	17,26±4, 08 (11,46- 25,36)	18,23 [13,72 - 20,08] a	29±8,98 (14,57- 41,83)	26,69 [23,0 3- 40,43 ]

		<0,001†		0,084		0,021†		<0,001†		0,093	
Gelir düzeyi	Düşük 0-5000	10,9±2,66 (7,12-21,49)	10,73 [8,97 - 12,26]	11,81±3,52 (7,29-25,83)	10,99 [9,66 - 13,76]	13,85±2,85 (9,36-21,3)	13,59 [11,71 - 15,47]	22,83±5,97 (11,46-36,83)	22,2 [17,89 - 26,86]	34,25±1,06 (14,57-65,83)	31,7 [27,96 - 39,19]
	Orta 5000-10000	12,1±8,86 (6,24-50,61)	9,61 [8,1-12,65]	15,03±1,039 (7,56-55,61)	11,1 [10,29 - 16,32]	17,4±8,33 (9,93-40,03)	15,32 [12,25 - 18,2]	23,87±9,87 (13,32-51,73)	21,3 [18,23 - 25,96]	33,34±1,24 (20,5-58,47)	27,93 [25,01 - 40,97]
		0,365**		0,362**		0,166**		0,848**		0,434**	
VKİ		<b>0,363</b>	<b>0,003 *†</b>	0,238	0,056 *	<b>0,263</b>	<b>0,034 *†</b>	0,184	0,143 *	0,117	0,355 *
Sigara	Var	11,71±2,52 (8,83-18,78)	11,12 [10,02 - 12,33]	13,69±6,2 (8,65-27,53)	11,17 [9,66 - 15,65]	18,86±9,42 (11,8-40,03)	15,87 [12,82 - 19,62]	27,57±1,038 (17,45-51,73)	22,71 [20,71 - 36,55]	37,67±1,068 (21,92-58,67)	37,33 [29,98 - 41,41]
	Yok	10,35±2,72 (6,24-21,49)	9,73 [8,15 - 11,78]	11,38±3,26 (7,29-25,83)	10,71 [9,71 - 12,23]	13,5±2,81 (9,36-21,3)	13,15 [11,36 - 15,37]	21,44±5,78 (11,46-33,01)	21,3 [17,01 - 26,2]	31,75±1,056 (14,57-65,83)	29,88 [25,07 - 34,46]
	Ex smoker	17,73±1,638 (7,87-50,61)	12,25 [8,04 - 24,13]	22,94±1,647 (11,25-55,61)	18,52 [12,5 - 29,51]	18,38±5,81 (11,14-28,33)	17,35 [14,37 - 22,57]	26,18±7,63 (18,39-36,81)	24,85 [18,51 - 34,43]	41,5±7,68 (28,81-51,83)	41,13 [37,03 - 47,7]
		0,078		<b>0,008†</b>		<b>0,007†</b>		0,070		<b>0,012†</b>	
Eşlik eden hastalık	HT	10,7±2,8 (7,75-15,3)	10,04 [8,73 - 13]	12,33±4,75 (8,92-20,6)	11,17 [9,21 - 16,03]	13,43±3,22 (9,46-17,62)	13,15 [10,46 - 16,54]	27,27±8,32 (16,5-36,83)	27,46 [19,23 - 35,24]	39,14±1,248 (26,49-58,67)	39,77 [28,36 - 49,61]
	Kardiyak (KAH, aritmi)	13,65±1,365 (13,65-13,65)	13,65 [13,65 - 5-2]	20,81±2,081 (20,81-20,81)	20,81 [20,81 - 1-2]	18,2±18,2 (18,2-18,2)	18,2 [18,2 - 2]	24,53±2,453 (24,53-24,53)	24,53 [24,53 - 2]	28,81±2,881 (28,81-28,81)	28,81 [28,81 - 1-2]
	Solunum sistemi (Astım, uyku apnesi, bronşiektazi)	4,14±8,72 (14,57-8,72)	[11,65 - 5-2]	3,34±9,99 (14,71-9,99)	[12,35 - 5-2]	0,6±14,6 (15,45-14,6)	[15,03 - 3-2]	2,43±21,04 (24,48-21,04)	[22,76 - 2]	0,01±29,88 (29,89-29,88)	[29,89 - 9-2]
	HT ve Solunum sistemi	10,67±2,2 (9,11-12,22)	10,67 [9,11 - ]	10,06±0,48 (9,72-10,4)	10,06 [9,72 - ]	12,05±1,45 (11,02-13,07)	12,05 [11,02 - 2-]	18,44±5,69 (14,42-22,46)	18,44 [14,42 - ]	29,9±4,54 (26,69-33,11)	29,9 [26,69 - 9-]
	YOK	11,35±6,05 (6,24-50,61)	10,48 [8,83 - 12,15]	12,99±7,27 (7,29-55,61)	11,05 [10,11 - 13,95]	15,31±6,02 (9,36-40,03)	13,79 [11,81 - 16,33]	22,99±7,67 (11,46-51,73)	21,78 [17,92 - 26,51]	33,84±1,03 (14,57-65,83)	31,29 [25,18 - 40,43]
		0,797		0,506		0,471		0,622		0,821	

p:Kruskal Wallis test \*Spearman Rho Korelasyon \*\* Mann Whitney U test (a:1.grup, b:2.grup, c:3.grup, d:4.grup, e:5.grup olan farkları ifade eder) † p<0,05

Yaş ile stroop süre 1 arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir (r=0,276;p=0,026). Yaş arttıkça stroop süre 1 puanı da artmaktadır. Yaş ile stroop süre 3 arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir

( $r=0,387;p=0,001$ ). Yaş arttıkça stroop süre 3 puanı da artmaktadır. Yaş ile stroop süre 4 arasında pozitif yönlü, güçlü derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,615;p<0,001$ ). Yaş arttıkça stroop süre 4 puanı da artmaktadır. Yaş ile stroop süre 5 arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,371;p=0,002$ ). Yaş arttıkça stroop süre 5 puanı da artmaktadır.

Erkeklerde kadınlara kıyasla stroop süre 2 ve süre 3 medyanları daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Eğitim süresi gruplarına göre stroop süre 1 medyanları farklılık göstermektedir ( $p<0,001$ ). Buna göre 12 yıldan uzun okuyanların olanların stroop süre 1 medyanları 5-8 yıl okuyanlara kıyasla daha düşük gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Eğitim süresi gruplarına göre stroop süre 3 medyanları farklılık göstermektedir ( $p=0,021$ ). Buna göre 12 yıldan uzun okuyanların olanların stroop süre 3 medyanları 5-8 yıl okuyanlara kıyasla daha düşük gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Eğitim süresi gruplarına göre stroop süre 4 medyanları farklılık göstermektedir ( $p<0,001$ ). Buna göre -12 yıl arası ve 12 yıldan uzun okuyanların olanların stroop süre 4 medyanları 5-8 yıl okuyanlara kıyasla daha düşük gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

VKİ ile stroop süre 1 arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,363;p=0,003$ ). VKİ arttıkça stroop süre 1 puanı da artmaktadır. VKİ ile stroop süre 3 arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=0,263;p=0,034$ ). VKİ arttıkça stroop süre 3 puanı da artmaktadır.

Sigara kullanım gruplarına göre stroop süre 2 medyanları farklılık göstermektedir ( $p=0,008$ ). Buna göre sigarayı bırakanların stroop süre 2 medyanları kullanmayanlara kıyasla daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Sigara kullanım gruplarına göre stroop süre 3 medyanları farklılık göstermektedir ( $p=0,007$ ). Buna göre sigarayı kullananların stroop süre 3 medyanları kullanmayanlara kıyasla daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Sigara kullanım gruplarına göre stroop süre 5 medyanları farklılık göstermektedir ( $p=0,012$ ). Buna göre sigarayı bırakanların stroop süre 5 medyanları kullanmayanlara kıyasla daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 12 STROOP testi ile Hastalık ilişkili parametrelerin korelasyonu**

		STROOP 1		STROOP 2		STROOP 3		STROOP 4		STROOP 5	
		Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p
DAS aktive	Remisyon ≤2,6	10,5±1,8 (8,1-12,15)	10,87 [8,62-12,01]	13,35±3,18 (10,6-16,43)	13,18 [10,6-16,26]	14,79±2,18 (11,8-16,5)	15,44 [12,49-16,46]	23,8±6,28 (18,28-30,21)	23,36 [18,35-29,7]	34,8±9,34 (21,92-42,77)	37,26 [24,96-42,19]
	Hafif 2,6-3,2	13,1±10,34 (7,34-50,61)	10,19 [9-12,08]	14,52±11,81 (7,91-55,61)	10,52 [10,18-11,42]	16,11±7,44 (11,31-39,06)	13,51 [11,81-16,63]	25,35±8,99 (17,11-51,73)	22,49 [19,04-28,7]	35,02±1,23 (19,01-58,47)	32,55 [26,7-40,48]
	Orta 3,2-5,1	10,63±2,87 (6,24-21,49)	10,12 [8,23-12,39]	12,41±4,58 (7,29-27,21)	11,17 [9,42-13,95]	14,62±5,43 (9,36-40,03)	13,58 [11,12-15,87]	22,38±7,52 (11,46-42,03)	21,78 [16,5-26,66]	32,99±1,23 (14,57-65,83)	30,22 [25,13-39,77]
	Şiddetli ≥5,1	11,65±2,85 (7,74-14,57)	12 [8,81-14,46]	11,96±3,46 (7,72-17,09)	11,51 [8,86-15,31]	15,75±3,3 (13,12-20,65)	14,1 [13,29-19,53]	22,36±2,79 (17,92-25,17)	23,24 [19,54-24,65]	36,51±8,88 (29,81-49,33)	31,86 [29,87-47,07]
		0,789		0,767		0,535		0,711		0,639	
RF	Seronegatif	10,62±1,88 (7,12-14,07)	10,84 [9,11-12,15]	11,75±2,37 (7,29-15,84)	11,05 [10,4-13,7]	14,57±3,36 (9,63-20,65)	14,15 [11,31-17,62]	24,43±7,24 (11,46-36,83)	22,96 [18,39-30,21]	36,81±1,83 (14,57-58,67)	34,82 [26,69-46,32]
	Seropozitif	11,54±6,36 (6,24-50,61)	10,33 [8,6-12,59]	13,31±7,74 (7,56-55,61)	11,06 [9,65-14,43]	15,26±6,2 (9,36-40,03)	13,59 [11,92-15,75]	22,83±7,64 (12,92-51,73)	21,65 [17,76-26,08]	33,06±1,042 (19,01-65,83)	30,35 [26,13-38,74]
		0,761		0,834		0,827		0,276		0,135	

p:Kruskal Wallis test (a:1.grup, b:2.grup, c:3.grup, d:4.grup, e:5.grup olan farkları ifade eder)

STROOP testleri ile hastalık ilişki parametrelerde anlamlı korelasyon gösterilmemiştir (p>0,05).

**Tablo 13 STROOP testi ile HADS-A, HADS-D, FSS, PUKİ, VAS, HAQ, RAQOL PARAMETRELERİNİN KORELASYONU**

		STROOP 1		STROOP 2		STROOP 3		STROOP 4		STROOP 5	
		Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS(min-maks) r	Medyan [%25-%75] p
HADS-Depresyon puan		-0,018	0,885*	-0,106	0,400*	0,101	0,421*	-0,018	0,889*	0,038	0,766*
HADS-Depresyon	Yok (<7)	12,18±7,78 (6,24-50,61)	10,33 [8,08-12,77]	14,52±9,29 (7,56-55,61)	11,06 [10,12-14,69]	15,68±7,25 (9,46-40,03)	13,69 [11,63-15,53]	24,03±8,68 (12,92-51,73)	22,21 [17,72-28,97]	33,11±9,66 (19,01-58,47)	30,53 [25,57-40,27]
	Var (≥7)	10,5±1,89 (7,12-14,42)	10,6 [9,14-11,62]	11,42±2,55 (7,29-17,09)	10,93 [9,61-12,81]	14,54±3,53 (9,36-25,6)	14,15 [12,36-16,39]	22,39±6,23 (11,46-36,83)	21,93 [18,24-25,9]	34,72±11,86 (14,57-65,83)	32,82 [26,62-40,49]

		0,937		0,412		0,778		0,656		0,618	
HADS-Anksiyete puan		-0,003	0,979*	-0,048	0,704*	0,053	0,676*	-0,049	0,696*	-0,048	0,702*
HADS-Anksiyete	Yok (<10)	11,37±6,59 (6,24-50,61)	10,6 [8,1-11,89]	12,97±7,66 (7,56-55,61)	11,05 [10,14-13,7]	14,64±5,23 (9,46-39,06)	13,12 [11,59-15,45]	23±7,26 (12,92-51,73)	21,52 [18,2-26,43]	34,62±11,41 (19,01-65,83)	32,11 [25,28-40,54]
	Var (≥10)	11,24±3,2 (7,12-21,49)	9,99 [9,16-13,12]	12,9±5,23 (7,29-27,21)	11,02 [9,47-15,68]	16±6,44 (9,36-40,03)	15,49 [12,87-17,21]	23,59±8,18 (11,46-42,03)	22,71 [17,05-27,83]	32,57±9,52 (14,57-58,67)	30,57 [26,65-38,99]
		0,488		0,961		0,183		0,647		0,771	
FSS puan		-0,045	0,719*	-0,021	0,868*	-0,029	0,819*	-0,239	0,056*	-0,157	0,212*
FSS derece	Yok (<4)	12,34±8,04 (6,24-50,61)	10,7 [9,01-12,57]	13,71±9,11 (7,91-55,61)	11,05 [10,41-14,37]	15,43±6,08 (9,46-39,06)	14,15 [11,97-15,53]	25,69±7,6 (15,22-51,73)	24,48 [20,95-29,61]	36,68±12,32 (23,59-65,83)	32,11 [26,49-44,95]
	Kronik yorgun (≥4)	10,61±2,9 (7,12-21,49)	9,84 [8,09-12,26]	12,4±4,8 (7,29-27,21)	10,93 [9,18-14,37]	14,87±5,41 (9,36-40,03)	13,59 [11,37-16,46]	21,43±7,04 (11,46-42,03)	21,2 [16,81-23,98]	31,97±9,22 (14,57-58,67)	30,57 [24,91-39,83]
		0,325		0,417		0,775		0,013†		0,201	
PUKİ puan		0,037	0,767*	0,008	0,950*	-0,046	0,713*	0,094	0,454*	0,132	0,295*
PUKİ (Uyku kalitesi)	İyi	10,9±3,38 (6,24-18,78)	10,44 [8,32-12,77]	13,53±5,11 (9,01-27,53)	11,45 [10,46-15,9]	16,49±7,55 (9,93-39,06)	14,52 [12,61-17,36]	23,8±10,01 (15,22-51,73)	19,93 [18,21-27,03]	35,48±11,4 (23,64-58,47)	32,06 [25,48-43,82]
	Kötü	11,42±6,06 (7,12-50,61)	10,48 [8,86-12,19]	12,82±7,27 (7,29-55,61)	10,93 [9,86-13,55]	14,79±5,17 (9,36-40,03)	13,58 [11,67-15,99]	23,06±6,95 (11,46-42,03)	22,18 [17,81-26,59]	33,58±10,72 (14,57-65,83)	30,66 [26,47-39,89]
		0,973		0,233		0,331		0,800		0,636	
HAQ puan		0,064	0,611*	0,065	0,607*	0,116	0,357*	-0,014	0,910*	0,007	0,956*
VAS puan		0,203	0,105*	0,123	0,329*	0,19	0,130*	0,177	0,159*	<b>0,294</b>	<b>0,017†</b>
RAQOL		0,057	0,653*	-0,023	0,857*	0,077	0,542*	-0,067	0,597*	0,037	0,772*

p: Mann Whitney U test \*Spearman Rho Korelasyon † p<0,05

Kronik yorgunluğu olanlarda olmayanlara kıyasla stroop süre 4 medyanları daha düşük tespit edilmiştir (p=0,013).VAS puanı ile stroop süre 5 puanı arasında pozitif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir (r=0,294;p=0,017).

STROOP süre puanı diğer parametreler arasında ilişki tespit edilememiştir .

**Tablo 14 Digt Span testi ile demografik verilerin korelasyonu**

		DİGİT SPAN İLERİ		DİGİT SPAN GERİ		DİGİT SPAN TOPLAM	
		Ort±SS (min-maks) R	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS (min-maks) r	Medyan [%25-%75] p	Ort±SS (min-maks) r	Medyan [%25-%75] p
Yaş (yıl)		<b>-0,273</b>	<b>0,028†</b>	<b>-0,374</b>	<b>0,002†</b>	<b>-0,366</b>	<b>0,003†</b>
Cinsiyet	Kadın	8,06±2,19 (4-14)	8 [7-9]	4,43±1,8 (1-9)	4 [3-5]	12,49±3,38 (7-21)	12 [10-14]
	Erkek	6,07±1,86 (4-10)	5,5 [4,75-7]	3,71±1,77 (0-7)	4 [2,75-5]	9,79±3,19 (5-17)	9 [7,75-11,25]
		<b>0,003***†</b>		0,264**		<b>0,006***†</b>	
Medeni durum	Evli	7,66±2,35 (4-14)	7 [6-9]	4,31±1,9 (0-9)	4 [3-5]	11,97±3,66 (5-21)	12 [9-14]
	Bekar	6,5±0,71 (6-7)	6,5 [6-]	4±0 (4-4)	4 [4-4]	10,5±0,71 (10-11)	10,5 [10-]

	Dul	7,75±0,96 (7-9)	7,5 [7-8,75]	4±0 (4-4)	4 [4-4]	11,75±0,96 (11-13)	11,5 [11-12,75]
		0,667		0,979		0,842	
Eğitim süresi (Yıl)	5-8	7,07±2,04 (4-12)	7 [5-8,25]	3,81±1,52 (0-7)	4 [3-5]	10,88±2,88 (5-17)	11 [9-13]
	9-12	7,92±2,35 (4-13)	8 [6,25-8,75]	4,33±1,87 (2-8)	4 [3-5,75]	12,25±3,52 (8-21)	11,5 [10-14]
	12<	9,45±2,11 (7-14)	9 [7-11] a	6±1,84 (3-9)	6 [4-7] a	15,45±3,5 (10-21)	16 [12-17] a
		0,008†		0,006†		0,002†	
Gelir düzeyi	Düşük 0-5000	7,86±2,03 (4-13)	8 [7-9]	4,24±1,66 (1-8)	4 [3-5]	12,1±2,97 (7-21)	12 [10-14]
	Orta 5000-10000	7,22±2,63 (4-14)	7 [5-9]	4,35±2,08 (0-9)	4 [3-6]	11,57±4,36 (5-21)	10 [9-15]
		0,141**		0,978**		0,258**	
VKİ		-0,152	0,228*	-0,233	0,062*	-0,202	0,106*
Sigara	Var	7,93±2,56 (4-13)	7 [6,5-9,5]	4,14±1,88 (2-8)	4 [2,75-5,25]	12,07±4,01 (7-21)	11,5 [8,75-14,5]
	Yok	7,53±2,18 (4-14)	7 [6-9]	4,44±1,63 (2-9)	4 [3-5]	11,98±3,19 (7-21)	12 [10-14]
	Ex smoker	7,67±2,5 (5-11)	7,5 [5-10,25]	3,33±2,8 (0-7)	3 [0,75-6,25]	11±4,9 (5-17)	9 [8-17]
		0,896		0,465		0,705	
Eşlik eden Komorbidite	HT	7,8±1,64 (5-9)	8 [6,5-9]	3,4±1,52 (1-5)	4 [2-4,5]	11,2±2,49 (8-13)	13 [8,5-13]
	Kardiyak (KAH, aritmi)	5±5 (5-5)	5 [5-2]	4±4 (4-4)	4 [4-2]	9±9 (9-9)	9 [9-2]
	Solunum sistemi (Astm, uyku apnesi, bronşiektazi)	1,41±5 (7-5)	[6-2]	3,54±2 (7-2)	[4,5-2]	4,95±7 (14-7)	[10,5-2]
	HT ve Solunum	9±0 (9-9)	9 [9-9]	5,5±0,71 (5-6)	5,5 [5-]	14,5±0,71 (14-15)	14,5 [14-]
	Yok	7,67±2,35 (4-14)	7 [6-9]	4,31±1,82 (0-9)	4 [3-5]	11,98±3,61 (5-21)	11 [10-14]
		0,312		0,642		0,500	
Dominant el	Sağ	7,65±2,29 (4-14)	7 [6-9]	4,3±1,81 (0-9)	4 [3-5]	11,95±3,54 (5-21)	11 [10-14]
	Sol	7±0 (7-7)	7 [7-7]	3,5±2,12 (2-5)	3,5 [2-]	10,5±2,12 (9-12)	10,5 [9-]
		0,672**		0,614**		0,541**	

p:Kruskal Wallis test \*Spearman Rho Korelasyon \*\* Mann Whitney U test (a:1.grup, b:2.grup, c:3.grup, d:4.grup, e:5.grup olan farkları ifade eder) † p<0,05

Yaş ile digit span ileri arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,273$ ;  $p=0,028$ ). Yaş arttıkça digit span ileri puanı azalmaktadır. Yaş ile digit span geri arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,374$ ;  $p=0,002$ ). Yaş arttıkça digit span geri puanı azalmaktadır. Yaş ile digit span toplam arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,366$ ;  $p=0,003$ ). Yaş arttıkça digit toplam geri puanı azalmaktadır.

Erkeklerde kadınlara kıyasla digit span ileri ve digit span toplam medyanları daha düşük gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

Eğitim süresi gruplarına göre digit span ileri medyanları farklılık göstermektedir ( $p=0,008$ ). Buna göre 12 yıldan uzun okuyanların olanların digit span ileri medyanları 5-8 yıl okuyanlara kıyasla daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Eğitim süresi gruplarına göre digit span geri medyanları farklılık göstermektedir ( $p=0,006$ ). Buna göre 12 yıldan uzun okuyanların olanların digit span geri medyanları 5-8 yıl okuyanlara kıyasla daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Eğitim süresi gruplarına göre digit span toplam medyanları farklılık göstermektedir ( $p=0,002$ ). Buna göre 12 yıldan uzun okuyanların olanların digit span toplam medyanları 5-8 yıl okuyanlara kıyasla daha yüksek gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 15 Digit Span testi ile hastalık ilişkili parametrelerin korelasyonu**

		DİĞİT SPAN İLERİ		DİĞİT SPAN GERİ		DİĞİT SPAN TOPLAM	
		Ort±SS (min-maks) R	Medyan [%25- %75] p	Ort±SS (min-maks) r	Medyan [%25- %75] p	Ort±SS (min-maks) r	Medyan [%25- %75] p
Hastalık süresi		0,076	0,546*	0,150	0,234*	0,121	0,338*
Hastalık yaşı		-0,218	0,081*	<b>-0,374</b>	<b>0,002*†</b>	<b>-0,325</b>	<b>0,008*†</b>
RF	Seronegatif	8,13±1,68 (5-11)	8 [7-9]	4,67±1,54 (2-7)	4 [4-6]	12,8±2,73 (9-17)	12 [11-16]
	Seropozitif	7,48±2,4 (4-14)	7 [5,75-9]	4,16±1,88 (0-9)	4 [3-5]	11,64±3,68 (5-21)	11 [9-14]
		0,170**		0,212**		0,157**	
DAS aktivite	Remisyon $\leq 2,6$	8±1,83 (6-10)	8 [6,25-9,75]	5,25±2,06 (3-7)	5,5 [3,25-7]	13,25±3,77 (10-17)	13 [10-16,75]
	Hafif <b>2,6-3,2</b>	8,25±2,32 (5-13)	8 [7-9,75]	3,69±1,78 (0-8)	4 [3-4]	11,94±3,62 (5-21)	11,5 [10-13,75]
	Orta <b>3,2-5,1</b>	7,49±2,29 (4-14)	7 [6-9]	4,49±1,78 (1-9)	4 [3-5]	11,97±3,52 (7-21)	12 [9-14]
	Şiddetli $\geq 5,1$	6,67±2,16 (4-10)	6,5 [4,75-8,5]	3,83±1,83 (2-7)	4 [2-4,75]	10,5±3,27 (7-15)	9,5 [7,75-14,25]
		0,475		0,294		0,675	

p:Kruskal Wallis test \*Spearman Rho Korelasyon \*\* Mann Whitney U test †  $p<0,05$

Hastalık yaşı ile digit span geri puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,374$ ;  $p=0,002$ ). Hastalık yaşı arttıkça digit span geri puanı azalmaktadır. Hastalık yaşı ile digit span toplam puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir ( $r=-0,325$ ;  $p=0,008$ ). Hastalık yaşı arttıkça digit span toplam geri puanı azalmaktadır.

**Tablo 16 DİGİT SPAN testi ile HADS-A, HADS-D, FSS, PUKİ, VAS, HAQ, RAQOL PARAMETRELERİNİN KORELASYONU**

		DİGİT SPAN İLERİ		DİGİT SPAN GERİ		DİGİT SPAN TOPLAM	
		Ort±SS (min-maks) R	Medyan [%25- %75] p	Ort±SS (min-maks) r	Medyan [%25- %75] p	Ort±SS (min-maks) r	Medyan [%25- %75] p
HADS-Depresyon puan		-0,235	0,059*	-0,076	0,547*	-0,177	0,158*
HADS-Depresyon	Yok (<7)	8,03±2,35 (5-14)	8 [6,25-9]	4,31±2,05 (0-9)	4 [3-5]	12,34±4 (5-21)	12 [9,25-14]
	Var (≥7)	7,24±2,14 (4-12)	7 [6-9]	4,24±1,56 (2-7)	4 [3-5]	11,48±2,94 (7-17)	11 [9,5-13,5]
		0,173		0,984		0,433	
HADS-Anksiyete puan		<b>-0,245</b>	<b>0,049**</b>	0,008	0,948*	-0,150	0,232*
HADS-Anksiyete	Yok (<10)	8±2,33 (4-14)	8 [6-9]	4,33±1,94 (0-9)	4 [3-5]	12,33±3,68 (5-21)	12 [10-14]
	Var (≥10)	6,91±1,97 (4-11)	7 [5-9]	4,18±1,56 (2-7)	4 [3-5,25]	11,09±3,02 (7-17)	10,5 [8-14]
		0,109		0,620		0,202	
FSS puan		0,016	0,901*	0,155	0,218*	0,083	0,512*
FSS derece	Yok (<4)	7,56±2,59 (4-14)	7 [5-9]	3,85±1,81 (0-8)	4 [2-5]	11,41±3,8 (5-21)	11 [9-13]
	Kronik yorgun (≥4)	7,68±2,03 (4-12)	7,5 [6,75-9]	4,58±1,76 (1-9)	4 [3-6]	12,26±3,28 (7-20)	12 [9,75-14,25]
		0,467		0,121		0,226	
PUKİ puan		0,045	0,720*	-0,207	0,099*	-0,083	0,510*
PUKİ (Uyku kalitesi)	İyi	7,25±2,6 (4-14)	7 [6-7,75]	4,25±1,54 (2-7)	4 [3-5]	11,5±3,94 (7-21)	10,5 [10-12]
	Kötü	7,72±2,2 (4-13)	8 [6-9]	4,28±1,87 (0-9)	4 [3-5]	12±3,43 (5-21)	12 [9-14]
		0,273		0,938		0,450	
HAQ puan		-0,161	0,200*	-0,053	0,676*	-0,124	0,325*
VAS puan		-0,193	0,123*	-0,242	0,052*	-0,238	0,057*
RAQOL		-0,068	0,589*	-0,028	0,825*	-0,043	0,733*

p: Mann Whitney U test \*Spearman Rho Korelasyon † p<0,05

HADS-Anksiyete puanı ile Digit span ileri puanı arasında negatif yönlü, zayıf derecede doğrusal bir ilişki tespit edilmiştir (r=-0,245; p=0,049). HADS-Anksiyete puanı arttıkça Digit span ileri puanı azalmaktadır. Digit Span testi ile diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p >0,005).

**Tablo 17 STROOP testi bileşenleri ve tek değişkenli analizde anlamlı değişkenlerin çoklu regresyonu**

Bağımlı değişken	değişken	Bağımsız	Standardize		t	p	%95 Güven Aralığı	
			Standardize olmayan	Beta			Alt	Üst
Süre 1	Sabit		B	Std. hata				
			11,82	5,61	2,11	0,039	0,59	23,05

R <sup>2</sup> :0,137 p=0,271	Yaş	-0,02	0,31	-0,03	0,07	0,946	-0,64	0,60
	Eğitim (9-12 yıl)	-1,31	2,09	-0,09	0,63	0,532	-5,49	2,87
	Eğitim (>12 yıl)	-3,29	2,16	-0,22	1,52	0,134	-7,62	1,05
	VKİ	-0,12	0,14	-0,12	0,90	0,373	-0,39	0,15
	Hastalık süresi	0,00	0,03	0,01	,03	0,979	-0,06	0,06
	Hastalık yaşı	0,12	0,32	0,25	,39	0,696	-0,51	0,76
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	-1,12	2,61	-0,06	0,43	0,671	-6,35	4,12
Süre 2	Sabit	8,05	4,56		1,77	0,083	-1,08	17,18
R <sup>2</sup> :0,383 p<0,001	Cinsiyet (Kadın)	-5,54	1,82	-0,33	3,05	<b>0,003</b> †	-9,18	-1,91
	Sigara (var)	0,48	1,83	0,03	,26	0,794	-3,18	4,13
	Sigara (ex)	8,03	2,66	0,34	,02	<b>0,004</b> †	2,72	13,35
	Hastalık yaşı	0,13	0,07	0,21	,93	0,059	-0,01	0,26
	LEF	1,92	1,75	0,12	,10	0,278	-1,59	5,43
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	-1,20	2,57	-0,05	0,47	0,642	-6,35	3,94
	Süre 3	Sabit	15,11	4,74		,19	0,002	5,61
R <sup>2</sup> :0,458 p<0,001	Yaş	0,09	0,09	0,15	,97	0,335	-0,10	0,28
	Cinsiyet (Kadın)	-6,19	1,46	-0,45	4,24	<b>&lt;0,001</b> †	-9,11	-3,26
	Eğitim (9-12 yıl)	-2,89	1,68	-0,20	1,72	0,090	-6,24	0,47
	Eğitim (>12 yıl)	-2,60	1,75	-0,17	1,48	0,144	-6,12	0,91
	HASTALIK_YAŞI	0,00	0,08	0,01	,06	0,956	-0,15	0,16
	Sigara (yok)	-3,39	1,50	-0,28	2,27	<b>0,027</b> †	-6,38	-0,39
	Sigara (ex)	-1,24	2,36	-0,06	0,53	0,600	-5,96	3,48
VKİ	0,13	0,11	0,12	,16	0,251	-0,09	0,35	
Süre 4	Sabit	9,37	5,07		,85	0,070	-0,78	19,51
R <sup>2</sup> :0,382 p<0,001	Yaş	0,29	0,13	0,35	,29	<b>0,026</b> †	0,04	0,54
	Eğitim (9-12 yıl)	-3,98	2,28	-0,21	1,75	0,086	-8,55	0,58
	Eğitim (>12 yıl)	-4,58	2,38	-0,23	1,93	0,059	-9,33	0,18
	Hastalık yaşı	0,04	0,11	0,06	,36	0,722	-0,18	0,26
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	-3,12	2,84	-0,12	-1,10	0,276	-8,80	2,55
Süre 5	Sabit	0,44	4,39		,10	0,921	-8,36	9,23
R <sup>2</sup> :0,424 p<0,001	Yaş	0,37	0,12	0,45	,09	<b>0,003</b> †	0,13	0,61
	Hastalık yaşı	0,06	0,10	0,08	,55	0,584	-0,15	0,26
	Sigara (var)	5,57	1,88	0,31	,96	<b>0,004</b> †	1,81	9,33
	Sigara (ex)	2,30	2,67	0,09	,86	0,392	-3,04	7,63
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	-2,39	2,72	-0,09	0,88	0,382	-7,83	3,04
	VAS	0,02	0,03	0,10	,99	0,326	-0,03	0,07

p:Çoklu Doğrusal Regresyon † p<0,05

Stroop süre 1 için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu model istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,271).

Stroop süre 2 için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu modelde Sigara (ex) kullanıcısı olmak istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p=0,004). Sigara (ex) kullanıcısı olmak Stroop süre 2 puanını 8,03 birim arttırmaktadır. Oluşan model istatistiksel olarak anlamlı ve modeldeki değişkenler süre 2 puanının %38,3'ünü açıklamaktadır (p<0,001).

Stroop süre 3 için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu modelde kadın olmak ve sigara kullanmıyor olmak istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p<0,05). Kadın olmak süre 3 puanını 6,19 birim azaltırken, sigara kullanmıyor olmak süre 3 puanını 3,39 birim azaltmaktadır. Oluşan

model istatistiksel olarak anlamlı ve modeldeki değişkenler süre 3 puanının %45,8'ini açıklamaktadır ( $p<0,001$ ).

Stroop süre 4 için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu modelde yaş değişkeni anlamlı gözlenmiştir ( $p=0,026$ ). Yaşın 1 birim artması, süre 4 puanını 0,29 birim artışa neden olmaktadır. Oluşan model istatistiksel olarak anlamlı ve modeldeki değişkenler süre 4 puanının %38,2'sini açıklamaktadır ( $p<0,001$ ).

Stroop süre 5 için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu modelde yaş ve sigara kullanıyor olmak istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Yaş, süre 5 puanını 0,37 birim arttırırken, sigara kullanımı süre 5 puanını 5,57 birim arttırmaktadır. Oluşan model istatistiksel olarak anlamlı ve modeldeki değişkenler süre 4 puanının %42,4'ünü açıklamaktadır ( $p<0,001$ ).

**Tablo 18 MOCA ve MMSE testleri ile değişkenlerin regresyon analizi**

Bağımlı değişken	Bağımsız değişken	Standardize olmayan		Standardize		t	p	%95 Güven Aralığı	
		B	Std. hata	Beta				Alt	Üst
Moca toplam R <sup>2</sup> :0,151 p=0,006	Sabit	24,69	1,84			3,40	0,001	21,01	28,38
	Hastalık yaşı	-0,08	0,04	-0,21		1,76	,084	-0,17	0,01
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	3,80	1,69	0,27		,24	<b>,029#</b>	0,41	7,18
Moca lisan R <sup>2</sup> :0,353 p<0,001	Sabit	3,36	0,37			,19	0,001	2,63	4,09
	Hastalık yaşı	-0,03	0,01	-0,35		3,31	<b>,002#</b>	-0,04	-0,01
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	0,79	0,32	0,26		,46	<b>,017#</b>	0,15	1,43
	HAD(Depresyon)	-0,05	0,02	-0,30		,86	<b>,006#</b>	-0,09	-0,02
Moca adlandırma R <sup>2</sup> :0,022 p=0,234	Sabit	2,64	0,09			9,72	0,001	2,46	2,81
	HAQ	-0,14	0,12	-0,15		1,20	,234*	-0,38	0,09
Moca yönelim R <sup>2</sup> :0,085 p=0,018	Sabit	6,25	0,23			7,61	0,001	5,80	6,70
	Hastalık yaşı	-0,01	0,01	-0,29		2,43	<b>,018*#</b>	-0,02	0,00
Moca görsel R <sup>2</sup> :0,054 p=0,062	Sabit	3,61	0,14			5,33	0,001	3,33	3,90
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	0,89	0,47	0,23		,90	,062*	-0,05	1,83
Moca soyut düşünme R <sup>2</sup> :0,090 p=0,015	Sabit	,86	0,16			1,71	0,001	1,54	2,18
	VAS	-0,01	0,00	-0,30		2,49	<b>,015*#</b>	-0,01	0,00
Minimental R <sup>2</sup> :0,093 p=0,112	Sabit	28,84	1,78			6,16	0,001	25,27	32,41
	Hastalık yaşı	-0,05	0,03	-0,20		1,55	,125	-0,11	0,01
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	,78	1,26	0,18		,42	,161	-0,73	4,29
	DAS	-0,06	0,37	-0,02		0,17	,863	-0,81	0,68

p:Çoklu Doğrusal Regresyon \*Tek Değişkenli Doğrusal Regresyon # p<0,05

MOCA toplam puanı için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu modelde TNF kullanıcısı olmak istatistiksel olarak

anlamli gözlenmiştir (p=0,029). TNF kullanıcısı olmak moca toplam puanını 3,80 birim arttırmaktadır. Oluşan model istatistiksel olarak anlamlı ve modeldeki değişkenler moca toplam puanının %15,'ini açıklamaktadır (p=0,006).

MOCA lisan puanı için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu modelde hastalık yaşı, TNF kullanıcısı olmak ve HADS (depresyon) puanı istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p<0,05). Hastalık yaşının 1 birim artması 0,03 birimlik azalmaya, HADS (depresyon) puanının 1 birim artması 0,05 birimlik azalmaya sebep olurken, TNF kullanıcısı olmak moca lisan puanını 0,79 birim arttırmaktadır. Oluşan model istatistiksel olarak anlamlı ve modeldeki değişkenler moca lisan puanının %35,3'ünü açıklamaktadır (p<0,001).

MOCA adlandırma puanı için tek değişkenli analizler sonucunda HAQ anlamlı gözlenmiştir (p<0,05). Oluşturulan regresyon modelinde ise istatistiksel olarak anlamlı gözlenmemiştir (p=0,234).

MOCA yönelim puanı için tek değişkenli analizler sonucunda hastalık yaşı anlamlı gözlenmiştir (p<0,05). Oluşturulan regresyon modelinde hastalık yaşının 1 birim artması ile yönelim puanı 0,01 birim azalmaktadır ve hastalık yaşı yönelim puanının %8,5'ini açıklamaktadır (p=0,018). MOCA görsel puanı için tek değişkenli analizler sonucunda TNF kullanımı anlamlı gözlenmiştir (p<0,05). Oluşturulan regresyon modelinde ise istatistiksel olarak anlamlı gözlenmemiştir (p=0,062). MOCA soyut düşünme puanı için tek değişkenli analizler sonucunda VAS anlamlı gözlenmiştir (p<0,05). Oluşturulan regresyon modelinde VAS değerinin 1 birim artması ile soyut düşünme puanı 0,01 birim azalmaktadır ve VAS değeri soyut düşünme puanının %9'unu açıklamaktadır (p=0,015).

Minimental puanı için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu model istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,112).

**Tablo 19 Digit Span testi ile değişkenler arasında çoklu lineer regresyon analizi**

Bağımlı değişken	Bağımsız değişken	Standardize olmayan		Standardize Beta	t	p	%95 Güven Aralığı	
		B	Std. hata				Alt	Üst
DİGİT SPAN	Sabit	8,42	1,72		4,89	0,001	4,98	11,87
	Yaş	-0,04	0,03	-0,18	1,54	,129	-0,10	0,01

	Cinsiyet (Kadın)	2,16	0,56	0,40	,85	<b>,001#</b>	1,04	3,29
	Eğitim (9-12 yıl)	0,78	0,65	0,13	,20	,234	-0,52	2,07
	Eğitim (>12 yıl)	2,09	0,69	0,35	,02	<b>,004#</b>	0,71	3,48
	HADS (Anksiyete)	-0,11	0,05	-0,24	2,34	<b>,022#</b>	-0,20	-0,02
Geri R <sup>2</sup> :0,328 p<0,001	Sabit	5,76	1,32		,37	0,001	3,12	8,39
	Yaş	-0,06	0,03	-0,31	2,06	<b>,043#</b>	-0,12	0,00
	Hastalık yaşı	0,00	0,03	-0,02	0,16	,875	-0,05	0,05
	PLQ	,33	0,49	0,30	,73	<b>,008#</b>	0,35	2,30
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	,14	0,69	0,18	,65	,104	-0,24	2,52
Toplam R <sup>2</sup> :0,473 p<0,001	Sabit	0,97	2,68		,10	0,001	5,61	16,33
	Yaş	0,09	0,06	-0,24	1,63	,109	-0,20	0,02
	Cinsiyet (Kadın)	,03	0,83	0,36	,65	<b>,001#</b>	1,37	4,70
	Eğitim (9-12 yıl)	,99	1,02	0,11	,97	,336	-1,05	3,02
	Eğitim (>12 yıl)	,19	1,07	0,34	,98	<b>,004#</b>	1,05	5,33
	Hastalık yaşı	,01	0,05	0,03	,20	,841	-0,09	0,10
	PLQ	,39	0,88	0,16	,59	,118	-0,36	3,15
	TNF- $\alpha$ inhibitörü	,88	1,25	0,16	,50	,140	-0,63	4,39

p: Çoklu Doğrusal Regresyon # p<0,05

Digit span ileri puanı için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu modelde kadın olmak, eğitim süresinin 12 yıldan fazla olması ve HADS (anksiyete) istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p<0,05). Kadın olmak Digit span ileri puanını 2,16 birim, eğitim süresinin 12 yıldan fazla olması 2,09 birim arttırırken, HADS (anksiyete) puanının 1 biri artması ile Digit span ileri puanı 0,11 birim azalmaktadır. Oluşan model istatistiksel olarak anlamlı ve modeldeki değişkenler Digit span ileri puanının %39,9'ünü açıklamaktadır (p<0,001).

Digit span geri puanı için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu modelde yaş ve PLQ kullanımı istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p<0,05). Yaşın 1 birim artması ile Digit span geri puanı 0,06 birim azalırken, PLQ kullanımı ile Digit span geri puanı 1,33 birim artmaktadır. Oluşan model istatistiksel olarak anlamlı ve modeldeki değişkenler Digit span geri puanının %32,8'ini açıklamaktadır (p<0,001).

Digit span toplam puanı için tek değişkenli analizler sonucunda anlamlı bulunan değişkenler ile oluşturulan çoklu modelde kadın olmak, eğitim süresinin 12 yıldan fazla olması istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiştir (p<0,05). Kadın olmak Digit span toplam puanını 3,03 birim, eğitim süresinin 12 yıldan fazla olması 3,19 birim

arttırmaktadır. Oluşan model istatistiksel olarak anlamlı ve modeldeki değişkenler Digit span toplam puanının %47,3'ünü açıklamaktadır ( $p < 0,001$ ).

## 5. TARTIŞMA

RA, başlıca sinovyal eklemleri tutan, etiyojisi bilinmeyen kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır.

Hastalık sıklıkla eklem sinovyumunu etkilese de, hastaların yaklaşık %40'da hastalığın başlangıç dönemi veya seyri sırasında ekstraartiküler tutulumlar ortaya çıkabilmektedir (4). En sık ekstraartiküler tutulum cilt, akciğer, kalp ve vasküler tutulumdur. Hastaların üçte birinde eklem bulgularına miyalji, yorgunluk, subfebril ateş, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar da eşlik edebilir. Depresyon, uyku bozukluğu da RA seyrinde sık görülen diğer semptomlardandır (1, 5).

Santral sinir sistemi tutulumu nadir görülse de, yapılan son çalışmalar RA'lı bireylerde kognitif fonksiyon bozukluğu prevalansının normal popülasyona göre fazla olduğunu göstermiştir (4, 6).

Bilişsel işlev olarak da tanımlanan kognisyon terimi algı, bellek, dikkat, yönelim, düşünme, algılama, gerçeği değerlendirme, muhakeme, yargılama yeteneği olarak bilinmektedir (136, 137). Kognitif fonksiyon bozukluğu dizabiliteye neden olarak bireylerin günlük yaşam, iş, sosyal hayatlarını olumsuz etkilemektedir (6). RA'lı bireylerde kognitif fonksiyon bozukluğu prevalansı artmış olsa da, etyopatogenezi aydınlatılamamıştır. Bu nedenle bu hasta grubunda kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olacak faktörlerin araştırılması hastaların günlük yaşam kalitesinin artırılması amacı ile önem arz etmektedir (8).

Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız da RA'lı hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu varlığı ve bunu etkileyebilecek faktörlerin araştırılmasıdır. Nitekim daha önce yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda kognitif fonksiyonların etkilendiği ve bunların çeşitli faktörlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (6) .

Biz bu çalışmada literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, genel popülasyonda kognisyonu etkileyebilecek diyabetes mellitus, hipotiroidi, alkol kullanımı, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalık öyküsü olan ve 60 yaş üzeri bireyleri çalışmaya dahil etmedik (7). Kognitif fonksiyonları değerlendirmek için

birçok farklı nöropsikiyatrik test kullanılabilse de, biz bu çalışmada genel kognitif parametreleri değerlendiren MMSE, MOCA, özellikle interferans etkisi ile dikkati değerlendiren STROOP testi, kısa süreli bellek ve dikkati değerlendiren Digit Span testlerini kullanarak hastaların kognitif fonksiyonlarını değerlendirdik. Tüm nöropsikiyatrik testlerle değerlendirmede kognitif parametrelerin RA grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu, hasta grubunda kognitif parametrelerin olumsuz etkilendiği görüldü. Çalışmamızda MMSE'e göre kognitif bozukluk prevalansı % 15,4 iken, MOCA üzerinde değerlendirilmede bu oran % 30,8 olarak saptandı.

Literatürü taradığımızda RA ile demans arasında anlamlı ilişki saptanmadığını bildiren çalışmalarla birlikte (181), Vitturi ve ark'nın yaptığı 210 RA hastası ve 70 sağlıklı kontrolün dahil edildiği vaka kontrol çalışmasında RA tanılı hastaların 2/3'de kognitif fonksiyonların etkilendiği bildirilmiştir (4). Bartoloni ve ark'nın yaptığı bir diğer çalışmada bu oran %38-71 (140), Appenzeller ve ark yaptığı çalışmada %30, Shin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %8-29 olarak bildirilmiştir (146).

Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda kullandığımız tüm kognitif bileşenlerin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkilendiğini saptadık (138, 182). Çalışmamızın sonuçları aynı zamanda literatürdeki görsel uzaysal, lisan, sözel akıcılık, kısa süreli hafıza gibi kognitif fonksiyonların etkili bulunduğu çalışmalarla da korele idi (4, 8, 146, 183).

RA'lı hastalarda kognitif fonksiyonu etkileyebilecek çeşitli faktörler bildirilmiş fakat patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır (7). Bu konuda en yaygın hipotezin RA ile ilişkili kronik inflamasyonun kan dolaşımını azalttığı, bunun sonucunda da beyin kan dolaşımını bozularak vasküler demans ilişkisi olabileceği hipotezidir. RA'lı hastalarda da demans patogenezinden AH'nın patogenezinde rol oynayan  $\beta$ -amiloid plakların, bu plakların birikimi sonucu IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokin düzeylerinin, serebral inflamasyon artışının sorumlu olabileceği bildirilmiştir (139). Yapılan bir çalışmada AH ve hayvan modellerinde artmış kemokin ve sitokin seviyesi ile birlikte mikrogliya aktivasyonunun da patogenezde söz konusu olabileceği vurgulanmıştır. Sitokinlerin mikrogliyal fonksiyona aracılık eden anahtar bileşenler olduğu bildirilen

bu çalışmada, özellikle TNF  $\alpha$ 'nın inflamatuvar kaskatta başlıca rol oynadığı ve A $\beta$  ve tau proteini birikimini arttırdığı bildirilmiştir.

Diğer taraftan yine TNF- $\alpha$  sinyalinin uzun süreli ve spesifik olmayan inhibisyonu, AH transgenik farelerinin beyinlerinde AH ile ilişkili patolojiyi kötüleştirdiği için, TNF  $\alpha$  'nın nöroprotektif rolü olabileceği de bildirilmiştir. Ayrıca, kısa süreli anti-TNF- $\alpha$  tedavisi, muhtemelen A $\beta$  patolojisini hafifleterek AD hastalarında bilişi iyileştirir (184).

Yapılan bir kohort çalışmada yine eklem ilişkili hastalıklarda, özellikle de RA popülasyonunda kognitif etkilenmenin daha fazla olduğu ortaya konmuş, olası etki mekanizması olarak, hem RA hem de demans patogenezinde rol oynayan kronik inflamasyon varlığı ve genetik faktörlerin suçlu olabileceği vurgulanmıştır (145).

RA'lı hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunun moleküler düzeyde patogenezi açıklanamasa da literatürde kognisyonu etkileyebilecek çeşitli faktörler suçlanmıştır. Bu faktörler arasında ileri yaş, KVH, depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik hastalıklar, yorgunluk, anksiyete, kronik ağrı, metabolik hastalıklar, ilaç yan etkileri, hormon düzeyi değişiklikleri, sigara, alkol kullanımı yer almaktadır (7) (139) . (7, 139). Biz de çalışmamızda kognisyonu etkileyebilecek demografik veriler, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, ağrı, kullandıkları ilaçlar gibi faktörlerin etkilerini araştırdık. Çalışmaya dahil ettiğimiz RA grubu ile kontrol grubu arasında demografik veriler açısından farklılık saptanmadı. Bununla birlikte depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku bozukluğu gibi klinik bulguların RA grubunda fazla olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ).

RA prevalansı tüm dünyada %0,5-1 olup, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (3). Bu sıklık 50 yaşa kadar kadınlarda 4, 5 kat daha fazla iken, 60 yaş sonrası bu oran yaklaşık 2/1 oranında değişmektedir (185). Bizim çalışmada da kadın/erkek oranı literatürle korele şekilde 3,5 / 1 oranında idi. Çeşitli psikolojik niteliklerdeki cinsiyet farklılıklarının araştırıldığı meta-analizlerde, erkeklerin ve kadınların psikolojik değişkenlerin tamamında olmasa da çoğunda oldukça benzer olduğu savunulmaktadır (186). Yapılan bir derlemede ise birçok beyin ve bilişsel özelliğin çevre, kültür ve adet döngüsü, genel hormon seviyesi ve mevcut cinsiyet

kalıp yargıları gibi faktörlerle ile henüz tam olarak anlaşılmamış bir şekilde etkilenebileceği vurgulanmıştır (187).

Biz çalışmamızda RA'lı erkeklerde kadınlara kıyasla dikkat, kısa süreli bellek gibi parametrelerin negatif etkilendiği saptandı. Hastalığın kadınlarda daha sık, daha agresif görülmesi ve uzun dönem daha kötü sonuçlar sergilemesine rağmen ekstraartiküler tutulum nedeni ile ölüm riskinin erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir (188, 189). Literatürdeki diğer çalışmalarda da yine erkeklerde RA'ya eşlik eden KOAH, İskemik kalp hastalığı ve diğer KVH, DM, İnterstisyel akciğer hastalığı gibi ek hastalıkların sıklığı daha fazla iken, depresyon ve osteoporozun ise kadınlarda daha fazla eşlik ettiğini bildirilmiştir (190, 191). Aurrecoecha. E ve ark'nın yaptığı çalışmada erkeklerde sigara içiminin daha fazla olduğu bunun da bilindiği üzere RA'nın kötü prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (191).

Bu bilgiler ışığında kognitif fonksiyonları etkileyen KVH, DM gibi metabolik hastalıkların, sigara içiminin erkeklerde daha fazla olduğunu göz önünde bulundurursak erkeklerde kognitif parametrelerin daha fazla etkilenmesi şaşırtıcı durum değildir. Fakat çalışmamızın amacı erkeklerde hangi mekanizmayla kognitif parametrelerin daha fazla etkilendiğinin saptanması olmadığından bu ilişki değerlendirilmemiştir. Erkeklerde kognitif parametrelerin neden daha fazla etkilendiğini, neden sonuç ilişkisini araştırmak açısından daha geniş popülasyonlu ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Genel popülasyona baktığımızda kognitif bozukluk ileri yaşla birlikte artmaktadır (192). Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda da kognitif fonksiyonlar genellikle yaş arttıkça bununla korele olarak etkilenmektedir (4, 145, 146). Bu da özellikle uzun süreli hastalığı olan, ateroskleroz riskinin fazla olduğu kaydedilen hastalarla ilişkilendirilmiştir (7). Bununla birlikte genç RA hastalarında, özellikle hastalığın erken evrelerinde kognitif bozukluk olduğu gözlemlenen çalışmalar da mevcuttur (193). Yapılan çalışmalarda ileri yaşın hastalıktan bağımsız olarak kognisyonu etkilediği bildirilmiştir (182, 194). Çalışmamızda bireylerin yaş aralığı 18-60 yaş aralığında olmakla birlikte bulgularımız literatürle uyumlu idi. Yaş arttıkça kognitif fonksiyonlar negatif yönde etkilenmekteydi.

RA'nın sosyoekonomik gelir düzeyi düşük olan bireylerde daha fazla geliştiği bilinmektedir (195). Aynı zamanda düşük sosyoekonomik durumun kronik hastalıktan bağımsız olarak bireylerin kognitif fonksiyonlarını etkilediği bildirilmiştir (146). Bizim çalışmada da hastaların %83,1'i düşük sosyoekonomik gelir düzeyine sahipti. Buna rağmen sosyoekonomik gelir düzeyi ile kognitif disfonksiyon arasında da anlamlı ilişki tespit etmedik.

Literatürdeki kognitif fonksiyonla ilgili çalışmalara baktığımızda RA hastalarında kognisyonu etkileyen bir diğer faktör olarak eğitim düzeyi dikkati çekmektedir. Eğitim düzeyinin RA riskini ve klinik seyrini önemli ölçüde etkileyebileceğini gösteren çalışmalarla birlikte (196), düşük eğitim düzeyinin kognitif fonksiyonlar üzerinde negatif etkili olduğu bildirilen çalışmalar da mevcuttur (197). Katchamart ve ark'nın yaptığı çalışmada multipl lojistik regresyon analizine göre RA'lı bireylerde eğitim düzeyinin kognitif etkilene için bağımsız prediktör faktör olduğu bildirilmiştir (182).

Bizim çalışmamıza en az 5 yıl eğitimi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol grubunun eğitim düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış olmasına rağmen, kognitif parametrelerin RA grubunda anlamlı düzeyde etkilendiği, literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde eğitim süresi kısaldıkça kognitif fonksiyonların daha fazla etkilendiği gözlemlendi (4, 182).

Sigara özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde RA gelişimi açısından en güçlü kanıt düzeyine sahip olan faktörlerden birisidir (27). Aynı zamanda sigaranın RA'lı bireylerde kötü prognostik sonuçla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (191). Sigaranın kognitif fonksiyonlar üzerine negatif etkili olduğu, bunun da RF üretimi, anti-CCP pozitifliği, sigara içicilerde TNF- $\alpha$  üretiminin artması gibi mekanizmalarla olabileceği düşünülse de etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (198-200).

Sigara kullanımı ile kognitif fonksiyonların ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda sigara kullananlarda kullanmayanlara kıyasla dikkat, oryantasyon, bilişsel dürtüsellik, plan yapmayan dürtüsellik, zeka, kısa süreli bellek, uzun süreli bellek

gibi kognitif parametrelerin etkilendiği vurgulanmıştır (201-203). Biz literatürde RA'lı bireylerde sigara kullanımı ve kognisyon ilişkisi üzerine çalışmaya rastlamamakla birlikte, çalışmamızda sigaranın kognisyonun özellikle dikkat komponenti üzerinde etkili olduğunu saptadık. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Sigaranın önlenabilir bir risk faktörü olduğunu göz önünde bulundurursak hem hastalık aktivitesi, hem mortalite, hem de kognitif fonksiyonlar üzerine negatif etkisini azaltmak adına RA'lı bireylerde hastaların bilgilendirilmesi, sigara bırakılmasının öneminin gözardı edilmemesi gereken önemli konu olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalık aktivitesinin kognitif parametreler üzerine etkisini değerlendirdiğimiz de, tek değerkenli analizde hastalık aktivite skoru ile Mini Mental test arasında anlamlı korelasyon saptansa da regresyon analizinde bu ilişki gösterilemedi. Shin ve ark, Appenzeller ve ark yaptıkları çalışmalarda da sonuçlar bizimle benzer şekilde olsa da DAS skoru ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki olduğuna dair bilgi Lee J.H ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (8, 146, 183). Katchamart W ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da yine RA hastalarındaki yüksek şiddetli hastalık aktivitesinin kognitif etkilenme ile ilişkili olduğu bildirilmiş, düşük hastalık aktivitesi veya remisyona yönelik tedavinin, RA hastalarında bilişsel gerilemeyi önlemek için faydalı olabileceği kanaatine varılmıştır (182) . Bizim alışmamızda bu ilişkinin gösterilememesi hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Hastalık süresinin kognitif parametrelerle ilişkisini değerlendirdiğimizde, çalışmamızda tek değerkenli analizde hastalık süresi ile stroop süre 1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülese de, regresyon analizinde hastalık süresi ile kognitif parametreler arasında ilişki gösterilemedi. Bu sonuç literatürdeki çalışmalarla uyumlu idi (8, 146). RA'lı hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu için en yaygın patogenezin kronik inflamasyon olduğu göz önünde bulundurursak bu sonucun olgu sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz.

RA genel olarak genç ve orta yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte son yıllarda özellikle 60 yaş üzerine tanı konulan hastalara geç başlangıçlı RA denmektedir. Yaş artışı ile birlikte kognitif parametrelerde olumsuz etkilenme olduğu bilinmekle birlikte, bizim çalışmamızda hastalık tanı yaşı ile kognitif parametreler arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu. Çalışmamızda hastalık tanı yaşı arttıkça kognitif parametrelerden özellikle lisan ve yönelimin olumsuz etkilendiği gösterildi. Geç başlangıçlı RA'nın erken başlangıçlı RA'ya göre daha akut başlangıçlı, daha fazla sistemik tutulum ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (204). Çalışmamızda hastalar 60 yaş altında olan bireylerden oluşsalar da, geç tanı yaşının kognitif parametreler üzerine olumsuz etkisi şaşırtıcı değildir. Fakat bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır

RF pozitifliği RA'lı hastalarda hastalığın kötü prognozu, ekstraartiküler tutulumu ile birliktelik göstermektedir. RA'lı hastalarda RF pozitifliğinin kognitif parametreler üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar kısıtlı sayıda olsa da Vitturi ve ark yaptıkları çalışmada RF pozitifliğinin kognitif parametreler üzerinde olumsuz etkili olduğu bildirilmiştir. Zhu ve ark yaptıkların inme sonrası RF pozitifliği olan hastalarda da İSVO 3 ay sonrasına kadar kognitif parametrelerin etkilendiği gösterilmiştir. Bu sonuçlarla birlikte bizim çalışmada hastaların %76,9'nun RF pozitif hastalar oluşturmasına rağmen, RF pozitifliğinin kognitif parametreler üzerine olumsuz etkisi saptanmamıştır.

KVH görülme riskinin RA'lı hastalarda normal popülasyona göre daha fazla olduğu bilinmektedir (61). Yine KVH ve vasküler risk faktörlerinin de kognitif etkilenme ve demans risk artışı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (205). Fakat RA'lı hastalar için literatürdeki bu konuda mevcut olan çalışma sonuçları çelişkilidir. Shin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, sigara kullanımı gibi KVH risk faktörleri daha fazla olan bireylerde kognitif bozulmanın daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda glukokortikoid kullanımı olanlarda da kognitif bozukluğun fazla olduğu ve GK kullanımının da KVH için risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (146).

Lee J.H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise RA hastalarında aterosklerotik plağın fazla olmasına rağmen, klinik veya subklinik karotis aterosklerotik

değişiklikleri ile kognitif fonksiyon arasında ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (183). Bizim çalışmada da KVH'nın kognitif fonksiyonla korelasyonu bulunamamıştır.

VKI'nin RA için risk faktörü olduğu, RA popülasyonunda sık görüldüğü ve aynı zamanda hastalık aktivitesine de negatif etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (206-208). Bununla birlikte orta yaş obezitesinin, daha sonraki yaşamda alzheimer hastalığı ve vasküler demans gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (209). Yapılan bir başka çalışmada yine yüksek yağlı diyetle maruz kalan genç yetişkin farelerin, orta yaşta bazı belirli bilişsel işlevlerde hafif bir bozulma geliştirmeye eğilimli olduğu gösterilmiştir (210). Obezitenin, kısa süreli bellek, gecikmeli hatırlama, sözel öğrenme gibi kognitif fonksiyonları etkilediği gösteren çalışmalarla birlikte, bazı araştırmalarda obeziteli bireylerle obez olmayanlar arasında hafıza açısından fark olmadığı saptanmıştır (209). VKİ artışının da bir komponenti olduğu metabolik sendromun tek başına veya yüksek inflamatuvar marker yüksekliği ile birlikteliğinin kognitif etkilenme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (211). Biz de çalışmamızda tek değişkenli analizde VKİ artışı ile dikkat komponentleri arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu saptansa da bu ilişki çoklu regresyon analizinde gösterilemedi. Bununla birlikte günümüzde mortalite ve morbiditeyle, kognitif parametre ve günlük yaşam aktivitelerinde olumsuz etki gösteren, önemli risk faktörü olan obezitenin RA'lı hastalarda ilişkisinin araştırılması önem arz etmektedir. Sigara gibi obezitenin de değiştirilebilir risk faktörü olduğunu göz önünde bulundurursak, yaşam şekli değişikliklerinin bu hastalarda önemli yere sahip olduğu görülmektedir.

RA tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. İlaçlar genellikle kombine kullanılmasına rağmen literatürde birkaç çalışmada ilaçlarla kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki olabileceği gösterilmiştir.

Bizim çalışmada NSAİİ ile kognitif parametreler arasında ilişki bulunamadı. Zaten NSAİİ ile kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran sistematik bir derlemede bu konu ile ilgili çelişkili verilerin bulunduğunu, bazı kaynaklar göre NSAİİ'nin demans riskini azalttığı gösterilse de, NSAİİ demans riskini azaltmadığını gösteren çalışmaların olduğunu belirtilmiştir (212).

RA'nın özellikle akut tedavisinde kullanılan bir diğerk ilaç GK'dir. Shin ve ark'nın yaptığı çalışmada GK'in RA hastalarında KVH riski ve kognitif bozukluk açısından önemli prediktif faktör olabileceği bildirilmiş, GK kullanan bireylerde kognitif bozukluğun 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların hastalık süreci, hastalık şiddeti, inflamasyon gibi semptomların direkt etkisi ile değil, komorbid KVH risk faktörlerinin, tek bir doz veya kısa süreli GK kullanımının bile kognitif fonksiyon bozukluğuna yola açabileceği vurgulanmıştır (146). Vitturi ve ark'nın yaptığı çalışmada da aynı şekilde GK kullanan bireylerde kognitif bozukluğunun 7 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (4). Bu çalışmada GK tedavisinin, hafıza üzerinde ani bir etki ve hipokampal fonksiyon üzerinde olası bir kümülatif etki ile kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği açıklanmıştır (4). Fakat yakın tarihli yapılan bir çalışmada RA'lı hastalarda kognitif etkilenme fazla olsa da bunun kümülatif GK dozu ile korelasyonu saptanmamıştır (213). Bizim çalışmada olduğu gibi Appenzeler S ve ark'nın yaptığı çalışmada da GK kullanımı ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında korelasyon bulunamamıştır (8).

Bizim çalışmada GK kullanım süresi sorgulanmasa da RA tedavisinde GK genelde akut ya da köprü tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Önceki çalışmalarda belirtildiği gibi düşük doz kortikoid kullanımının kognitif fonksiyonları etkiler hipotezi bizim çalışmayla uyumlu değildi. Aynı zamanda kontrol grubu ile eşit düzeyde KVH hastalık oranı görölmesi, KVH ile kognitif parametreler arasında yine korelasyon bulunmaması hastalarda kognitif bozukluğun bu faktörlerden bağımsız olabileceğini desteklemektedir. Fakat çalışmaya dahil edilen olgu sayısının azlığı nedeni ile bu konunun araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

RA tedavisinde başlıca yer alan DMARD'ların kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri ile ilişkili literatürde çelişkili çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir derlemede k-DMARD'ların demans riskinde artışa yol açtığını, biyolojik DMARD-ların ise tam tersi demans riskini azaltmada etkili olacağı gösterilse de DMARD'larla ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (139).

Geniş bir popölasyona dayalı Judge ve ark. tarafında yapılan retrospektif kohort bir çalışmada özellikle MTX kullanımı olan bireylerde olmak üzere cs-DMARD

kullananlarda demans riskinin düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmada MTX'ın kan beyin bariyeri penetrasyonun az olmasına rağmen bazı beyin tümörleri tedavisindeki başarısını göz önünde bulundurarak RA'da da kan beyin bariyerini geçerek ilacın etkili olabileceği fakat RA tedavisinde ilaç dozunun az olmasının da bu etki ile ilişkili daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (214).

Yine retrospektif yapılmış, 50 yaşın üzerindeki RA'lı bireylerde metotreksat kullanımının daha düşük demans riski ile ilişkili olduğu, metotreksat > 4 yıl kullanılması demans riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (215). Vitturi ve ark, Petersen ve ark yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmada olduğu gibi MTX'la kognitif fonksiyonlar arasında korelasyon saptanmazken (4, 138), Chou ve arkadaşları tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında cs- DMARD kullanan RA hastalarında demans riski, kullanmayan gruba göre 1.63 kat daha yüksek olduğu, demans riskinin kümülatif maruziyet gününden bağımsız olduğu gözlenmiştir. Yine birkaç küçük vaka serisinde de, metotreksat kullanan hastalarda kognitif bozukluk olduğu bildirmiştir (215).

Aynı zamanda kemoterapotik ajan olan MTX'ın kognisyon üzerine etkisini araştıran bir makalede MTX'ın oligodendrosit kompartmanı ve beyaz cevher üzerinde olumsuz etkisi ile kognitif fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir (216). Ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da yine MTX'ın hafıza ve yürütücü işlevler üzerine negatif etkili olduğu gösterilmiştir (217). Bu etkinin de nörojenezin baskılanması, nöroinflamasyon ve mikroglial aktivasyondaki değişiklikler ve korpus kallozumdaki yapısal değişiklikler ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (217).

Başka bir çalışmada ise MTX'ın demansı arttırma riskinin folik asiti azaltması sonucu hipokampal alanda beyin amin seviyesinde değişikliklere neden olarak olabileceği bildirilmiştir (218). Çalışmamızdaki tüm MTX kullanan bireylerde, ilacın folat metabolizması üzerindeki yan etkilerini azaltmak için ek olarak folat kullanımı mevcuttu. Bizim elde ettiğimiz MTX ve kognitif fonksiyonlar arasında korelasyon bulunmamasının olası bir nedeni bu mekanizma olabilir.

Yapılan bir derlemede anti-inflamatuar ve immunmodölatör HCQ'nin kognitif parametreler üzerine nötral etkili olabileceği sonucuna varılmış (215). Başka bir çalışmada ise kortikosteroid, indometazin, kolşisin, klorokin gibi immunsupresan ajanlar arasında sadece klorokinin mikroglia da A $\beta$  neden olduğu nörotoksisiteye karşı etkili olduğu gösterilmiştir (219). Hidroksiklorokinin sarkoidozun merkezi sinir sistemi belirtilerinin kontrolünde etkili olduğu da yine bir retrospektif çalışmada bildirilmiştir (220, 221). RA ve kognisyonun araştırıldığı bazı çalışmalarda DMARD'larla kognitif fonksiyonlar arasında ilişkili bulunmasa da (4, 138), bizim çalışmada HCQ kullanan hastalarda kısa süreli bellek ve dikkati değerlendiren digit span testi puanlarının etkilendiği gözlemlendi.

LEF'in kognitif fonksiyonlarla ilişkisi ile ilgili literatürde çalışmaya rastlamadık. Bununla birlikte, LEF kullanımı sonrası beyin absesi gelişen yaşlı hasta olguları bildirilse de, hastaların yaşı, ek hastalıklar, kullanılan diğer ilaçların varlığı nedeni ile her iki olguda da neden sonuç ilişkisine varılamamıştır (222, 223). Başka bir çalışmada ise LEF'in ototoksisiteye neden olabileceği, ototoksisitenin de kognitif parametreler üzerine olumsuz etkisi olabileceği gösterilmiştir (224).

Piridin sentez inhibitörü olan LEF'in aynı zamanda TNF-alfa düzeyini azalattığına dair çalışmalar mevcuttur (225). Bununla birlikte ilacın aktif metaboliti olan teriflunomidin patogenezinde TNF-alfanın rol oynadığı MS hastalarında da kullanımı da mevcuttur (226, 227).

Bu bilgilere dayanarak hem RA, hem kognitif fonksiyon patogenezinde negatif rol oynayan TNF alfanın artışının LEF tarafından baskılanması LEF'in kognitif parametreler üzerine olumlu etkisini bu olası mekanizmayla açıklayabilir fakat bu konuda literatürde hiç çalışmaması olmaması nedeni ile ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Bizim çalışmada tek değişkenli analizde LEF'in kognitif parametreler üzerine olumlu etkisi gösterilse de regresyon analizinde bu ilişki gösterilmemiştir. Bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Görüldüğü üzere cs-DMARDlar inflamasyonu baskılayarak etki etseler de ilaçların kognitif fonksiyonlar üzerinde etkileri ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Çalışmamız

kesitsel çalışma olması nedeni ile neden sonuç ilişkisine varılamamıştır. Bu ilişkilerin araştırılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza dahil edilen bireyler arasında her ne kadar TNF alfa blokörü kullanan hasta sayısı az olsa da bizim çalışmada da Vitturi ve ark'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olarak TNF alfa blokörleri kullanılan hastalarda kullanmayanlara oranla kognitif fonksiyonların daha az etkilendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada TNF-alfa inhibitörü kullananlarda kognitif fonksiyonunun olumlu yönde etkilenmesinin mekanizması tam olarak gösterilmemiş olsa da hem demans hem de RA patofizyolojisinde TNF alfanın rol oynaması sebebi ile olabileceği düşünülmüştür (4). Sood ve arkadaşlarının, romatizmal hastalığı olan yaşlı hastalarda bilişsel bozukluk ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların etkisi üzerine hazırladıkları derlemede yine TNF-alfa inhibitörü kullanımının demans riskini azalttığı vurgulanmıştır (215).

Yapılan başka bir çalışmada Alzheimer hastaları ve hayvan modellerinde artmış kemokin ve sitokin seviyesi ile birlikte mikroglia aktivasyonunun da patogeneze söz konusu olabileceği vurgulanmıştır. Sitokinlerin mikroglial fonksiyona aracılık eden anahtar bileşenler olduğu bildirilen bu çalışmada, özellikle TNF alfanın inflamatuvar kaskada başlıca rol oynadığı ve A $\beta$  ve tau proteini birikimini arttırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte kısa süreli anti-TNF- $\alpha$  tedavisinin, muhtemelen A $\beta$  birikimini hafifleterek AH hastalarında kognitif fonksiyonları iyileştirdiği de belirtilmiştir. Diğer taraftan yine TNF-a sinyalinin uzun süreli ve spesifik olmayan inhibisyonu, AH transgenik farelerinin beyinlerinde AH ile ilişkili patolojiyi kötüleştirdiği için, TNF a'nın nöroprotektif rolü olabileceği de vurgulanmıştır (184).

Diğer taraftan TNF alfa inhibitörü kullanımı sonucu demiyelinizan plakların oluşumu da bilinmektedir. TNF- $\alpha$  blokerlerinin bu etkisinin nasıl olduğu hala tartışmalıdır (228). Yapılan bir çalışmada MS'de TNF sinyalizasyonu ve hedeflemesinin basit olmasına rağmen iki yönlü etkisi olabileceği, TNFR1'in inflamatuvar ve proapoptotik fonksiyonlara ve TNFR2'nin nöroprotektif bir fonksiyona sahip olabileceği vurgulanmıştır (227).

Bu bilgiler ışığında, tedavide TNF alfa blokörü kullanımının, RA'lı hastalarda kognitif fonksiyonlardaki bozulmaya karşı koruyucu etkileri olup olmadığına dair ilişkinin saptanabilmesi için daha geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

RA seyrinde sık eşlik eden ve kognitif fonksiyonu etkileyebilecek en önemli faktörler arasında depresyon ve anksiyete de yer almaktadır (229, 230). Depresyon genel popülasyonda da sık görülmekle birlikte RA'da bu sıklık normal popülasyona göre 2 kat daha fazla (231-233). Anksiyete de aynı şekilde RA hastalarında normal popülasyona göre sık görülmektedir (6, 230, 234). Bizim çalışmamızda da her ne kadar psikiyatrik tanısı olan ve antidepresan kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmese de sonuçlar önceki çalışmalarla uyumlu idi. Hastalıkla birlikte anksiyete ve depresyon varlığı, intihar düşüncesi oranı, genel ağrı düzeyini artırıp, tedaviyi reddetme ve hastalık prognozunu kötüleştirerek hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (230, 235). Yapılan çalışmalarda aynı zamanda anksiyete, depresyon varlığının kognitif parametreler üzerine negatif etkili olduğu vurgulanmış, fakat neden sonuç ilişkisi aydınlatılmamıştır (236).

Bir derlemede osteoartritle RA ağrı, fonksiyon kaybı açısından benzer olmalarına rağmen RA hastalarında depresyon sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiş, bunun da olası sebebinin RA ve depresyonun her ikisinin de patofizyolojisinde sitokinlerle ilişkili nöroimmunobiyojik mekanizmaların yer alması olabileceği düşünülmüştür (237). Yapılan çalışmaların birinde IL-17 düzeyinin anksiyete olan RA grubunda daha fazla iken, diğer çalışmada ise yüksek IL-6, IL-17 düzeylerinin yüksek depresyon seviyesi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (238, 239).

Bununla birlikte RA'lı hastalarda proinflatuar sitokin düzeyleri, özellikle de TNF-alfa düzeyi ile depresyonda arasında korelasyon bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (240, 241). Bu çalışmalardan birinde depresyonun yorgunluk, düşük BDNF düzeyi, yüksek hastalık aktivitesi ilişkili olduğu bildirilmiştir (240).

Bilişsel işlev bozukluğu, duygudurum bozukluklarının bilinen bir özelliği olup, tekrarlayan depresif epizodlarda bilişsel işlev bozukluğu sıklığının arttığı

bildirilmiştir (4, 236). Depresyonun dikkat ve hafıza üzerine etkili olduğu bildirilmekle birlikte, Brown ve ark yaptığı çalışmada depresyonun özellikle kısa ve uzun süreli bellek, bilgi işleme hızı, akıl yürütme yeteneği gibi kognitif fonksiyonları kötü etkilediği gösterilmiştir (194, 236).

Yapılan bir derlemede depresyonun konsantrasyon ve yürütme işlevi ile ilgili sorunlara yol açabileceği ve RA'daki kognitif bozukluğun, hastalığın seyrinde gözlemlenen yüksek düzeydeki depresyonun bir özelliği olabileceği vurgulanmıştır (6). Akdoğan ve ark, Shin ve ark yaptıkları çalışmalarda ise bu sonuçlardan farklı olarak depresyon ve anksiyetenin kognitif fonksiyonlar üzerine negatif etkisi gösterilememiştir (146, 165). Bizim çalışmada RA hastalarında depresyonun kognisyonun lisan parametresi, anksiyetenin ise kısa bellek ve dikkat parametreleri üzerine negatif etkisi saptanmıştır.

RA'lı hastalarda normal popülasyona göre uyku kalitesinin kötü etkilendiği ve bu oranın %45-70 arasında değiştiği bildirilmektedir (208, 242, 243). Romatoid artrite bağlı uyku bozukluğunun etyopatogenezi bilinmemekte, uyku bozukluğu sadece inflamatuvar nedenler sonucu değil, aynı zamanda hastalıkla ilişkili olabilecek hastalık seyrinde görülebilecek faktörlerle de (ağrı, sabah tutukluluğu, yorgunluk, kullanılan ilaçlar, duygudurum bozuklukları ve s) ilişkili olabileceği bildirilmiştir (244, 245). Uyku bozukluğu için depresyon ve uyku apnesinin bağımsız risk faktörleri olduğu vurgulanan çalışmalar da mevcuttur (243). Ayrıca bir çalışmada RA hastalarındaki uyku sorunlarının ağrı eşiğini azaltarak uyku sorununu ağırlaştırabileceği ve birlikte bir kısır döngüye neden olabilecekleri de bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda RA hastalarında uyku probleminin en önemli nedeninin aktif inflamatuvar sürecin olduğu vurgulanmıştır (242). Diğer bir çalışmada da yine uyku kalitesinin bozukluğundan hastalık aktivitesi ve ilişkili inflamasyonun da sorumlu olabileceği vurgulanmıştır. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin, inflamasyonla ilişkili uyku bozukluğunda ana rolü oynadıkları da bu çalışmada belirtilmiştir (244).

Uyku bozukluğu hastaların günlük yaşam aktivitelerini negatif yönde etkilemekle birlikte kognitif fonksiyon üzerine de olumsuz etki göstermektedir (245, 246).

Hipokampüsün kognitif fonksiyonlar açısından önemli bir beyin bölgesi olduğu, burada bulunan glial hücrelerin sitokin salınımında kritik rol oynadıkları bilinmektedir. Aynı zamanda glial hücreler uyku düzenlenmesinde de rol oynamaktadırlar. Bununla birlikte serebral iskemi, beyin hasarı, nörodejeneratif hastalıklar gibi durumlarda glial hücreler proinflamatuvar sitokin seviyelerini yükselterek beyinde nöroinflamatuvar yanıtı indükler, kognitif fonksiyon bozukluğu ve uyku düzensizliğine neden olurlar (246). Bozulmuş uyku da nörodejeneratif bozukluğun ilerlemesine, kognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olabilmektedir (247). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada uyku yoksunluğunun glial hücre aktivasyonu, hipokampüsün yanı sıra plazmadaki inflamatuvar sitokinlerin artmasına, hafıza bozukluğuna yol açtığı saptanmıştır (246). Kim ve ark yaptıkları çalışmada kötü uyku kalitesinin hastaların yaşam kalitesi ve kognitif fonksiyon bozukluğu üzerine bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (248). Sedat ve ark yaptıkları bir başka çalışmada ise uyku bozukluğunun kognitif fonksiyonun dikkat komponenti üzerine olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir (165).

Uyku düzeyi kognitif fonksiyonları etkileyen bir diğer etken olmasına rağmen RA hastalarında uyku ve kognitif fonksiyonlarla ilişkisi ile ilgili yeterli veri yoktur. Bizim çalışmada literatürle uyumlu olarak RA hastalarında uyku belirgin düzeyde etkilenmiş olsa da, kognitif fonksiyon bozukluğunu etkilemediği gözlemlenmiştir.

Ağrı ve yorgunluk iyi kontrol altında olan RA'lı hastaların bile devamlı hissettiği semptomlardandır. RA popülasyonundaki ağrının mekanizması genel olarak eklem hasarına bağlı direk nosiseptörlerin etkilenmesi sonucu periferik sensitizasyon kaynaklı düşünölmekle birlikte, santral sensitizasyonla ilişkili olabileceği ile de güçlü kanıtlar mevcuttur (249, 250). RA'lı hastalarda ağrıyı tetikleyebilecek birden fazla faktör mevcuttur. Bunlardan artrit ilişkili stresin, kronik ağrıya ve duygusal sıkıntının kötüleşmesine yol açabilen santral sensitizasyona neden olabileceği bildirilmiştir. Aynı zamanda RA seyrinde sık görölen uyku bozukluğu da ağrıyı arttıran diğer faktörlere dendir. Sitokin ve kemokinlerin SSS'de ağrı, depresyon ve bunların etkileşimine katkıda bulunduğu bildirilse de (251), RA hastalarında tanımlanan nöropatik ağrının inflamatuvar belirteçlerden bağımsız olduğu vurgulanan çalışma da mevcuttur (252) .

Ağrı varlığının hafıza, dikkat gibi kognitif fonksiyonları etkileyebildiği ve fiziksel fonksiyonları kötü etkileyerek hastaların günlük yaşamlarını da olumsuz yönde etkilediği yapılan önceki çalışmalarda bildirilmiştir (7, 253). Ağrının kognitif fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkisinin mekanizması tam aydınlatılamamakla birlikte, prefrontal korteks ve anterior singulat korteks gibi kognisyon ve ağrı modülasyonunda yer alan beyin bölgeleri arasındaki bazı örtüşmelerden kaynaklanıyor olabileceği olası mekanizmalar arasında yer almaktadır (7). RA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada ağrı ve depresyonun bilgi işleme hızı, akıl yürütme yeteneği, işleyen bellek ve uzun süreli bellek üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Fakat çalışmada aynı zamanda depresyonun ağrı kognisyon üzerine etkili olduğu, depresif semptomlar geriledikten sonra ağrının kognitif parametreler üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (194). Bununla birlikte yapılan başka bir çalışmada kronik ağrı ile kognitif parametreler arasında ilişki bulunamamıştır (146). Bizim çalışmada önceki çalışmalarla uyumlu olarak ağrının özellikle soyut düşünme parametreleri üzerine etkili olduğu saptandı.

Yorgunluk da RA popülasyonunda sık görülen ve ağrı ile güçlü ilişkisi olduğu bildirilen, kognitif fonksiyonları olumsuz etkileyen faktörlerden bir diğeridir. RA'lı hastalarda yorgunluğun proinflamatuvar sitokinlere bağlı ortaya çıktığı düşünülse de, hastalıktan bağımsız faktörlerle (uyku bozukluğu, obezite, fiziksel aktivite azlığı ve s) ilişkili karmaşık bir fenomen olduğu bildirilmiştir (208). Yorgunluğun bir çeşidi olan kognitif yorgunluk, dikkat azalması, konsantrasyon bozukluğu, düşünme sorunları gibi sorunlarla prezente olurken, fiziksel ve duygusal yorgunluk ta uykusuzluk, istek azlığı, azalmış aktivite gibi dolaylı etkilerle kognitif fonksiyonları etkileyebilir (165). Çalışmamızda yorgunluğun sağlıklı kontrol grubuna oranla RA hastalarında daha fazla görülmesine rağmen kognitif parametreler üzerine olumsuz etkisi gösterilemedi.

Genel yaşlı popülasyona yönelik yapılan çalışmalarda fonksiyonel kısıtlılıklarla kognitif parametreler arasında önemli ilişki gösterilmiştir (254, 255). Kognitif fonksiyon bozukluğu olan kişilerin günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenmekle birlikte (6), RA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek HAQ skorunun nörolojik defisit için önemli bir prediktif faktör olduğu bildirilmiştir (4).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz HAQ skoru ile MOCA adlandırma parametresi arasında tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptansa da, regresyon analizinde bu ilişki gösterilemedi. RAQOL ile değerlendirmemizde yine aynı şekilde kognitif parametrelerle anlamlı ilişki gösterilemedi. Bu sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uyumlu değildir. Çalışmamızda bu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmaması hastaların daha genç yaşta olması ve buna bağlı ciddi fonksiyonel kısıtlılığın, ciddi sekellerin az olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının daha az olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan ilki çalışmanın kesitsel bir çalışma olması nedeni ile bakılan değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgular tespit edilmesine rağmen, kognitif bozulmaya neden olan kesin etmenin tespit edilememesidir. Diğer kısıtlama ise hasta sayımızın az olmasıdır. Çalışmamıza her ne kadar hipotiroidi, diyabet, nörodejeneratif hastalık varlığı, alkol kullanımı, depresyon ve psikiyatrik tanı varlığı gibi parametreleri dahil etmesek de, subklinik diyabet, ateroskleroz, hipotiroidiyi dışlayamadık. Bununla birlikte, meslek, dislipidemi varlığı, anemi, B12 eksikliği gibi kognisyonu etkileyebilecek diğer faktörlerin etkisini değerlendiremememiz de diğer kısıtlılıktır. Hastaların kullandıkları ilaçların kognitif parametreler üzerine etkisini araştırmakla birlikte ilaç kullanım dozu, süresi vb ek parametrelerin gruplandırılmamış olması da çalışmanın kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır. Covid pandemisi nedeni ile TNF alfa inhibitörü kullanımının azlığı da kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

Çalışmanın kısıtlamaları olsa da çalışmanın güçlü yanları da mevcuttur. Çalışma literatürdeki RA ile kognitif fonksiyonların araştırıldığı birkaç çalışmadan biridir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı az olmasına rağmen hastalarda DM, hipotiroidi, eşlik eden nörodejeneratif veya psikiyatrik hastalık tanısının ekartasyonu daha dar alanda kognitif fonksiyonları etkileyebilecek faktörlerin araştırılmasına olanak tanıdı. Ayrıca çalışmamızda kognitif parametrelerin değerlendirilmesi için birden fazla nöropsikiyatrik testin kullanılması da tek teste bağımlı olmama açısından değerlidir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda kognitif fonksiyonların RA popülasyonunda olumsuz etkilendiği ve bu etkilenmenin sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde fazla olduğu saptandı. Aynı zamanda, anksiyete ve depresyonun varlığı, yorgunluk ve kötü uyku kalitesi gibi semptomların da RA grubunda anlamlı düzeyde fazla olduğu görüldü. Depresyon ve anksiyete düzeyi tüm kognitif parametrelerle değerlendirildiğinde depresyonun moca lisan puanı, anksiyete düzeyinin ise digit span ileri puan ile ilişkili olduğu bulundu. Depresyon ve anksiyete varlığının bu kognitif parametreler üzerine olumsuz etkili olduğu gösterildi.

Bu faktörlerle birlikte, yaş, cinsiyet, ağrı düzeyi, sigara kullanımı, eğitim süresi, hastalık yaşı, TNF-  $\alpha$  inhibitörü, PLQ gibi ilaçların kullanımı gibi faktörlerin de kognitif parametrelerle ilişkisi gösterildi.

İleri yaş, erkek cinsiyet, hastalık yaşı, ağrı varlığı, sigara kullanımı gibi faktörlerin kognitif parametreler üzerinde olumsuz etkisi saptanırken, TNF-  $\alpha$  inhibitörü, PLQ kullanımı, eğitim süresinin uzun olması gibi faktörlerin ise bilişsel işlev üzerine olumlu etkileri olduğu görüldü.

TNF-  $\alpha$  inhibitörü kullanan hastalarda kognitif fonksiyonların korunduğu gösterilmesi, biyolojik tedavilerin bilişsel işlev üzerindeki olumlu etkisi olabileceğini vaatmektedir. TNF-  $\alpha$  inhibitörü kullanımı ile kognitif parametreler üzerinde oluşan pozitif etkinin hangi mekanizma ile oluştuğunun belirlenmesi tedavi seçeneklerinin düzenlenmesi açısından önemli olup, bu konu ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Sigara kullanımının özellikle dikkat komponenti üzerindeki olumsuz etkisi gösterildi. Bu da değiştirilebilir risk faktörü olan sigara kullanımının bırakılmasının RA tanılı hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir. Fakat bu ilişkinin de gösterilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genel olarak kognitif parametrelerle ilişkili faktörleri değerlendirdiğimizde, RA grubundaki kognitif fonksiyon bozukluğunun hastalık aktivitesi, genel sağlık anketi, yaşam kalitesi, RF varlığı gibi hastalık ilişkili faktörlerden bağımsız olarak etkilendiği gözlemlendi.

Kognitif disfonksiyon, RA'lı bireylerin kişisel, mesleki ve sosyal faaliyetlerini etkileyebilen önemli bir risk faktörüdür. Standardize bir nöropsikiyatrik test olmamasına rağmen poliklinik başvurusunda hastaların kognitif fonksiyon açısından değerlendirilmesi, değiştirilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bunun için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özetle, RA ve kognitif bozukluk ilişkisi ve etyopatogenezine yönelik ileri çalışmaların yapılması tedavi seçeneklerinin düzenlenmesi, hastaların günlük yaşam ve iş hayatı kalitelerinin, ekonomi ve dizabilitenin iyileştirilmesi açısından değerli olacağı kanaatindeyiz.

## **7. KAYNAKLAR**

- 1. Venables, P., & Maini, R. N. (2016). Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Obtenido el*, 26.**
- 2. 1990, Spector TD. Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* ve 16:513.**
- 3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010 ve 62:1576.**
- 4. Vitturi, B. K., Nascimento, B., Alves, B. R., de Campos, F., & Torigoe, D. Y. (2019). Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 69, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.027>.**
- 5. Fifield J, Tennen H, Reisine S, McQuillan J. Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ve 41:1851.**
- 6. Meade, T., Manolios, N., Cumming, S. R., Conaghan, P. G., & Katz, P. (2018). Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis care & research*, 70(1), 39-52.**
- 7. Basile, M. S., Ciurleo, R., Bramanti, A., Petralia, M. C., Fagone, P., Nicoletti, F., & Cavalli, E. (2021). Cognitive Decline in Rheumatoid Arthritis: Insight into the Molecular Pathogenetic Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1185.**
- 8. Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LTL. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004 ve 26(5):339–43.**

9. Semble E. L. (1995). Rheumatoid arthritis: new approaches for its evaluation and management. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 76(2), 190–201. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)80029-8](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)80029-8).
10. Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2010 ve 152(7):456-166.
11. MCINNES, Iain B. ve SCHETT, Georg. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365.23: 2205-2219.
12. Silman, A. J., & Pearson, J. E. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 4(3), 1-8.
13. Scott, D. L., & Wolfe, F. (2010). Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 376, 1094-108.
14. Sullivan, P. W., Ghushchyan, V., Huang, X. Y., & Globe, D. R. (2010). Influence of rheumatoid arthritis on employment, function, and productivity in a nationally representative sample in the United States. *The Journal of rheumatology*, 37(3), 544-549.
15. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int* 2017 ve 37:1551.
16. Akar, S., Birlik, M., Gurler, O., Sari, I., Onen, F., Manisali, M., ... & Akkoc, N. (2004). The prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Izmir-Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*, 22, 416-420.
17. KACAR, C., et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clinical rheumatology*, 2005, 24.3: 212-214.
18. Fresko, İ. Romatoid Artrit Etiyoloji ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri*, 2006 ve 7-11.
19. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthrit. Rheum* 2006 Jan; 54(1):38–46.
20. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000 Jan ve 43(1):30–7.
21. Frisell, T., Holmqvist, M., Källberg, H., Klareskog, L., Alfredsson, L., & Askling, J. (2013). Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid

factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected. *relatives, sex, and age. Arthritis & Rheumatism, 65(11), 2773-2782.*

22. 2003, Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature ve 423:356-61.*

23. Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., ... & Plenge, R. M. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature, 506(7488), 376-381.*

24. Gregersen, P. K., Silver, J., & Winchester, R. J. (1987). The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College. of Rheumatology, 30(11), 1205-1213.*

25. Beyazova, M., & Kutsal, Y. G. (Eds.). (2016). Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Güneş Tıp Kitabevleri.

26. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev 2005 ve 130-136., 4:.*

27. Deane, K. D., Demoruelle, M. K., Kelmenson, L. B., Kuhn, K. A., Norris, J. M., & Holers, V. M. (2017). Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology, 31(1), 3-18.*

28. van der Woude, D., & van der Helm-van, A. H. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology, 32(2), 174-187.*

29. England, B. R. M., & Mikuls, T. R. (2020). Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis.

30. Ansar Ahmed S, Dauphinee MJ, Talal N. Effects of short-term administration of sex hormones on normal and autoimmune mice. *J Immunol 1985 ve 134:204.*

31. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, Grodstein F. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum 2004 ve 50:3458.*

32. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JA, et al. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2009 ve 68:526.*

33. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JÅ, et al. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 2012 ve 71:378.*

34. Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, et al. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017 ve 69:1676.
35. Pikwer M, Giwercman A, Bergström U, et al. Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2014 ve 73:573.
36. Okada, Y., et al., Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*, 2014. 506(7488): p. 376-81.
37. Firestein, G. S. (2018). Pathogenesis of rheumatoid arthritis: the intersection of genetics and epigenetics. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 129, 171.
38. Brennan, F.M. ve McInnes, I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Investig.* 2008, 118, 3537–3545.
39. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, et al. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992 ve 51:1029.
40. Şenel K. B.T. Romatoid Artritin Klinik Özellikleri, in *Romatoloji*. 2012: p 469-481.
41. Edworthy, S. M. (1999). Morning stiffness: sharpening an old saw?.
42. Fleming A, Crown JM, Corbett M. Erken romatoid hastalık. I. Başlangıç. *Ann Rheum Dis* 1976 ve 357., 35:.
43. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Romatoid artritin başlangıcı, erken evreleri ve prognozu: 11 yıllık takiple 100 hastanın katıldığı bir klinik çalışma. *Br Med J* 1973 ve 2:96.
44. Lehtinen, J. T., Kaarela, K., Belt, E. A., Kautiainen, H. J., Kauppi, M. J., & Lehto, M. U. (1999). Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study. *The Journal of rheumatology*, 26(6), 1239-1241.
45. Currier, B., & Coblyn, J. (2018). Cervical subluxation in rheumatoid arthritis.
46. Matteson, E., & Davis, J. (2012). Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. In *Mayo Clinic Proceedings (Vol. 87, No. 7, pp. 659-673)*.
47. Lwin, M. N., Serhal, L., Holroyd, C., & Edwards, C. J. (2020). Rheumatoid arthritis: the impact of mental health on disease: a narrative review. *Rheumatology and Therapy*, 7(3), 457-471.

48. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005 ve 32:1013.
49. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 ve 65:1128.
50. 2017, Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* ve 29:269.
51. Goldenberg, D. L. (2019). Overview of chronic widespread (centralized) pain in the rheumatic diseases.
52. Baker JF, Cannon GW, Ibrahim S, et al. Predictors of longterm changes in body mass index in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015 ve 42:920.
53. Davis, J. M. Rheumatoid nodules.
54. Oien RF, Håkansson A, Hansen BU. Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis--a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. *Rheumatology (Oxford)* 2001 ve 40:816.
55. Sanguenza OP, Caudell MD, Mengesha YM, et al. Palisaded neutrophilic granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2002 ve 47:251.
56. Pope JE, Al-Bishri J, Al-Azem H, Ouimet JM. The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008 ve 35:2329.
57. Dana, R., & Trobe, J. (2019). Ocular manifestations of rheumatoid arthritis.
58. Lake, F., & Matteson, E. L. (2006). Overview of lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Up To Date*. 2011 ve version, 19.
59. King TE Jr, Kim EJ, Kinder BW. Connective tissue diseases. In: *Interstitial Lung Disease*, 5th ed, Schwarz MI, King TE Jr (Eds), People's Medical Publishing House-USA, Shelton, CT 2011. p.689.
60. Massey H, Darby M, Edey A. Thoracic complications of rheumatoid disease. *Clin Radiol* 2013 ve 68:293.
61. Crowson, C. S., Liao, K. P., Davis III, J. M., Solomon, D. H., Matteson, E. L., Knutson, K. L., ... & Gabriel, S. E. (2013). Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *American heart journal*, 166(4), 622-628.
62. Ahern M, Lever JV, Cosh J. Complete heart block in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1983 ve 42:389.

63. Crowson, C. S., Liao, K. P., Davis III, J. M., Solomon, D. H., Matteson, E. L., Knutson, K. L., ... & Gabriel, S. E. (2013). Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *American heart journal*, 166(4), 622-628.
64. Islam, M. R., Islam, M. S., & Sultana, M. M. (2020). Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis and its relationship with disease activities. *TAJ: Journal of Teachers Association*, 33(2), 85-93.
65. Kay, J. (2017). Drug therapy in Felty's syndrome. uptodate.
66. Panush RS, Franco AE, Schur PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Ann Intern Med* 1971 ve 75:199.
67. Bernatsky S, Clarke AE, Suissa S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2008 ve 168:378.
68. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ve 54:692.
69. Venables, P., & Maini, R. (2012). Disease outcome and functional capacity in rheumatoid arthritis. *UpToDate*. Oct.
70. Piecyk, M. L., Schur, P. H., & Aminoff, M. J. Neurologic manifestations of rheumatoid arthritis.
71. Agarwal V, Singh R, Wiclaf, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008 ve 27:841.
72. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 ve 62:2569.
73. T.R.Harrison, Harrison's principles of Internal Medicine. 2013.
74. F. PJW Venables, MA, MB BChir, MD, "Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis," uptodate, vol. 1, no. 1, pp. 2–6, 2019.
75. Egeland T, Munthe E. The role of the laboratory in rheumatology. Rheumatoid factors. *Clin Rheum Dis* 1983 ve 9:135.
76. de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategie. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1293.
77. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, et al. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without

**rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with. *and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. Semin Arthritis Rheum 1976; 4:299.***

**78. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998 ve 101:273.**

**79. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. Clin Rev Allergy Immunol 2008 ve 34:40.**

**80. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anticyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2006 ve 65:845.**

**81. KÜLTÜR, T. Romatoid Faktör ve Anti Siklik Sitrülin Peptid Antikor Testlerinin Romatoid Artrit Tanı ve Takibindeki Önemi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 17(3), 29-33.**

**82. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, et al. Comparison and evaluation of a disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1990 ve 29:111.**

**83. Anderson, R. Rheumatoid Arthritis, Clinical Features and Laboratory, in Primer on the Rheumatic Diseases. Arthritis Foundation. R. Schumacher, Editor. 1993: Atlanta. P. 90-95.**

**84. Drosos, A. A., Pelechas, E., & Voulgari, P. V. (2019). Conventional radiography of the hands and wrists in rheumatoid arthritis. What a rheumatologist should know and how to interpret the radiological findings. Rheumatology international, 39(8), 1331-1341.**

**85. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010 ve 62:2569.**

**86. Fransen, J., & Van Riel, P. L. C. M. (2005). The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Clinical and experimental rheumatology, 23(5), S93.**

**87. de Man YA, Hazes JM, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJ. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007 Jun 15 ve 57(5):716-22.**

**88. Smolen, J., & Aletaha, D. (2012). Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice.**

89. Cohen, S., & Cannella, A. (2019). Treatment of rheumatoid arthritis in adults resistant to initial conventional nonbiologic DMARD therapy. In UpToDate. Walters Kluwer, Waltham (MA).
90. Anderson, J. J., Wells, G., Verhoeven, A. C., & Felson, D. T. (2000). Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 43(1), 22-29.
91. Med2004, O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J ve* 2591-2602., 350:.
92. ATAMAN, Ş., Borman, P., Evcik, D., AYDOĞ, E., AYHAN, F. F., Yildizlar, D., ... & Özgöçmen, S. (2011). Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism. *Turkish Journal of Rheumatology (.) Archives of. Rheumatology*, 26(4), 273-294.
93. Saag, K. G., Teng, G. G., Patkar, N. M., Anuntiyo, J., Finney, C., Curtis, J. R., ... & Furst, D. E. (2008). Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis.
94. Moreland, L. W., & Cannella, A. (2020). General principles and overview of management of rheumatoid arthritis in adults. Romain, PL, Ed.
95. Wallace, D. J. (2014). Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease. UpToDate. UpToDate, Waltham.
96. Sokka, T., Kautiainen, H., Häkkinen, A., & Hannonen, P. (2004). Radiographic progression is getting milder in patients with early rheumatoid arthritis. Results of 3 cohorts over 5 years. *The Journal of Rheumatology*, 31(6), 1073-1082.
97. Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., ... & Van Der Heijde, D. (2017). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic. *drugs: 2016 update. Annals of the rheumatic diseases*, 76(6), 960-977.
98. Braun, J., Baraliakos, X., & Westhoff, T. (2020, April). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk—a matter of indication. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 50, No. 2, pp. 285-288). WB Saunders.
99. Direskeneli H, Yavuz KŞ, Fresko İ, et al. Romatoid artrit etyopatogenezi, eklem bulguları, laboratuvar bulguları, ayırıcı tanı ve tedavi ilkeleri. Hamuryudan V (ed). Romatoid artrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2002 ve 8-55.
100. M. Stanley Cohen, MDTed R Mikuls, MD, "Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults," uptodate, pp. 1–8, 2019.

101. Cecilia P, Chung S, Anthony S. Corticosteroids Updated 2003. *Specialist in care & Research* 2003 ve 115-123.
102. O'Dell, J. R., & Matteson, E. L. (2019). Use of glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis. In *UpToDate*. Walters Kluwer, Waltham (MA).
103. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006 ve 55:864.
104. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001 ve 111:446.
105. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 ve 43:906.
106. M. Joel M Kremer, "Use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis," *Uptodate*, pp. 2–8, 2019.
107. Hannoodee, M., & Mittal, M. (2020). Methotrexate. *StatPearls [Internet]*.
108. Rodenburg RJ, Ganga A, van Lent PL, et al. The antiinflammatory drug sulfasalazine inhibits tumor necrosis factor alpha expression in macrophages by inducing apoptosis. *Arthritis Rheum* 2000 ve 43:1941.
109. Volin MV, Campbell PL, Connors MA, et al. The effect of sulfasalazine on rheumatoid arthritic synovial tissue chemokine production. *Exp Mol Pathol* 2002 ve 73:84.
110. Lee CK, Lee EY, Chung SM, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3831.
111. 2004, Cronstein BN. Therapeutic cocktails for rheumatoid arthritis: the mixmaster's guide. *Arthritis Rheum* ve 50:2041.
112. Morabito L, Montesinos MC, Schreiber DM, et al. Methotrexate and sulfasalazine promote adenosine release by a mechanism that requires ecto-5'-nucleotidase-mediated conversion of adenine nucleotides. *J Clin Invest* 1998 ve 101:295.
113. Rinaldi, R. Z. Sulfasalazine: Pharmacology, administration, and adverse effects in the treatment of rheumatoid arthritis.

114. Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000 ve 59:841.
115. Fox, R., & Helfgott, S. M. (2018). Pharmacology, dosing, and adverse effects of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. UpToDate. Accessed July, 16.
116. Bermas, B. L. (2019). Safety of rheumatic disease medication use during pregnancy and lactation. UpToDate. <http://www.uptodate.com/Updaterat>, 05-20.
117. AKINCI, A. Ç., & ÇETİN, F. C. (2017). Gebelikte Romatoid Artrit ve Yönetimi. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 4(3), 244-251.
118. M. Daniel J Wallace, "Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease," uptodate, pp. 2–6, 2020.
119. Top C, Terekci H. Romatoid artrit tedavisinde hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2008 ve 387-398, 28:.
120. Simem, S. A. Ğ., & Kemal, N. A. S. (2017). Romatolojide Biyolojik Ajanların Kullanımı. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 34-45.
121. Fleischmann R, Yocum D. Does safety make a difference in selecting the right tnf antagonist? *Arthritis Res Ther* 2004 ve 12-18., 2:.
122. 2006, Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* ve 602-610., 2:.
123. F. Bruce Kirkham, BA, MD, FRCP, "Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects," uptodate, pp. 1–5, 2019.
124. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early,. *aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum* 2006; 54:26.
125. Cohen, S., & Mikuls, T. R. . *Alternatives to methotrexate for the initial treatment of rheumatoid arthritis in adults. In UpToDate. s.l. : Walters Kluwer, Waltham (MA), (2019). .*
126. Cush JJ, Kavanaugh A. Tnf- $\alpha$  blocking therapies. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). *Rheumatology. Fourth Edition, Spain: Mosby-Elsevier, 2008 ve 501-517.*
127. J. Detert and P. Klaus, "Biologic monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis," *Biol. Targets Ther.*, 2015, doi: 10.2147/BTT.S53361.

128. Grøn, K. L., Glintborg, B., Nørgaard, M., Mehnert, F., Østergaard, M., Dreyer, L., ... & Hetland, M. L. (2019). Comparative effectiveness of Certolizumab pegol, abatacept, and Biosimilar infliximab in patients with rheumatoid arthritis treated in routine. *care: observational data from the Danish DANBIO registry emulating a randomized trial. Arthritis & Rheumatology, 71(12), 1997-2004.*

129. M. Gerd R Burmester, "Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases," uptodate, pp. 2–5, 2019.

130. Pelechas, E., Voulgari, P. V., & Drosos, A. A. (2019). Golimumab for rheumatoid arthritis. *Journal of clinical medicine, 8(3), 387.*

131. Leandro, M. J. Rituximab: Principles of use and adverse effects in rheumatoid arthritis.

132. Köhler, B. M., Günther, J., Kaudewitz, D., & Lorenz, H. M. (2019). Current therapeutic options in the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of clinical medicine, 8(7), 938.*

133. Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, et al. A randomised, doubleblind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). Ann Rheum Dis 2014; 73:69.*

134. Schur, P. H. Nonpharmacologic therapies for patients with rheumatoid arthritis.

135. Costello, R., Winthrop, K. L., Pye, S. R., Brown, B., & Dixon, W. G. (2016). Influenza and pneumococcal vaccination uptake in patients with rheumatoid arthritis treated with immunosuppressive therapy in the UK: a retrospective cohort study using data from. *the clinical practice research datalink. PLoS One, 11(4), e0153848.*

136. Köknel Ç, Özüğurlu K, Bahadır GA. Davranış Bilimleri (Ruh Bilim). İstanbul:Bayrak Matbaacılık 1989:60-63.

137. Louge PE, Schmitt FA. Psychological Assessment Of Intelligence And Personality. *Neurosurgery İkinci Baskı. Wilkins R, Rengachory S, (Eds). Churchill Livinstone New York:1996:59-66.*

138. Petersen, L.E., Baptista, T.S.A., Molina, J.K. et al. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: role of lymphocyte subsets, cytokines and neurotrophic factors. *Clin Rheumatol 37, 1171–1181 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10067-018-3990-9>.*

139. Sangha, P. S., Thakur, M., Akhtar, Z., Ramani, S., & Gyamfi, R. S. (2020). The Link Between Rheumatoid Arthritis and Dementia: A Review. *Cureus, 12(4), e7855. <https://doi.org/10.7759/cureus.7855>.*

140. Bartolini, M., Candela, M., Brugni, M., Catena, L., Mari, F., Pomponio, G., ... & Danieli, G. (2002). Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clinical and experimental rheumatology*, 20(4), 491-498.

141. Isik, A., Koca, S. S., Ozturk, A., & Mermi, O. (2007). Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 26(6), 872–878. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0407-y>.

142. Lok, E. Y., Mok, C. C., Cheng, C. W., & Cheung, E. F. (2010). Prevalence and determinants of psychiatric disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychosomatics*, 51(4), 338–338.e8. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.51.4.338>.

143. VanDyke, M. M., Parker, J. C., Smarr, K. L., Hewett, J. E., Johnson, G. E., Slaughter, J. R., & Walker, S. E. (2004). Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 51(3), 408–412. <https://doi.org/10.1002/art.20474>.

144. Matcham, F., Rayner, L., Steer, S., & Hotopf, M. (2013). The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 52(12), 2136–2148. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169>.

145. Wallin, K., Solomon, A., Kåreholt, I., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2012). Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 31(3), 669-67.

146. Shin, S. Y., Katz, P., Wallhagen, M., & Julian, L. (2012). Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 64(8), 1144-1150.

147. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, Sawyer J. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999 ve 10.1212/WNL.53.5.988., 53 (5):988 doi:.

148. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22 ve 388(10055):2023-2038.

149. Bruce, B. and J.F. Fries, The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*, 2005. 23(5 Suppl 39): p. S14-8.

150. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in crosscultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15. 51(1):14-9.

151. Wolfe F, Donna J, Hawley DL. The assesment of Functional Impairment in Fibromyalgia (FM): Rasch analyses of 5 functional scales and the development of the FM Health Assessment Questionnaire. *Journal of Rheumatology* 2000 ve 8):1989-1999, 27(Suppl.

152. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)'nin Hafif Bilişsel Bozukluk ve Alzheimer Hastalarını Ayırt Edebilme Gücünün İncelenmesi. *Türk Geriatri Dergisi*, 2010 ve 13(3):166-171.
153. Ozdilek, B. Kenangil, G. Validation of the Turkish version of the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA-TR) in patients with parkinson's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, 2014, 28(2), 333-343, doi: 10.1080/13854046.2014.881554.
154. Kaya Y, Aki OE, Can UA, Derle E, Kibaroglu S, Barak A. Validation of Montreal Cognitive Assessment and Discriminant Power of Montreal Cognitive Assessment Subtests in Patients With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Dementia in Turkish Population. *J ve Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014;27(2):103-9.
155. Folstein MF, Folstein JE, McHugh PR. "Mini Mental State" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 ve 12(3):189-98.
156. Güngen C, Ertan T, Eker E ve ark. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Gecerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002 ve 13(84):273-281.
157. Bour, A., Rasquin, S., Boreas, A., Limburg, M., & Verhey, F. (2010). How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke?. *Journal of neurology*, 257(4), 630-637.
158. Küçükdeveci, A. A., Kutlay, S., Elhan, A. H., & Tennant, A. (2005). Preliminary study to evaluate the validity of the mini-mental state examination in a normal population in Turkey. *International Journal of Rehabilitation Research*, 28(1), 77-79.
159. Mardaer SR. Psychiatric rating scales. In: Kaplan H, Saddock B (Eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sixth edition. Baltimore: WilliamsWilkins ve 1995.p.630-1.
160. Karakaş, S. (2002). Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. *Türk Nöroloji Dergisi*, 8(3), 61-69.
161. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L ve ark. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenilirlik ve geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999a ve 88., 2:75-88.
162. Karakaş S, Irak M, Kurt M, ve ark. Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Stroop Testi TBAG Formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi* 1999b ve 7(3):179-192.
163. Bondi MW, Serody AB, Chan AS, Ebersson-Shumate SC, Delis DC, Hansen LA, et al. Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2002 ve 16(3):335.

164. 1992, MacLeod CM. The Stroop task: The " gold standard" of attentional measures. *Journal of Experimental Psychology: General.* ve 121(1):12.
165. Sedat Akdoğan, Fikriye Figen Ayhan, Şehnaz Yıldırım & Pınar Borman (2013) **Impact of Fatigue on Cognitive Functioning among Premenopausal Women with Fibromyalgia Syndrome and Rheumatoid Arthritis: The Controlled Study, *Journal of Musculoskeletal Pain,* 21:2, 135-146, DOI: 10.3109/10582452.2013.806977.**
166. Woods DL1, Kishiyama MM, Yund EW, Herron TJ, Edwards B, Poliva O, Hink RF, Reed B. Improving digit span assessment of short-term verbal memory *J Clin Exp Neuropsychol.* 2010 Aug 4:1-11.
167. Sezgin N, Baştuğ G, Karaağaç SY, Yılmaz B. Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği gözden geçirilmiş formu (WAIS-R) Türkiye standardizasyonu: Ön çalışma. *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Derg.* 2017 ve 54(1).
168. Webber TA, Soble JR. Utility of various WAIS-IV Digit Span indices for identifying noncredible performance validity among cognitively impaired and unimpaired examinees. *Clin Neuropsychol.* 2018 ve 32(4):657–70.
169. Wechsler D. Wechsler memory scale (WMS-III). 3rd ed. Vol. 14. Psychological corporation San Antonio, TX ve 1997.
170. Wechsler D. Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 1987.
171. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun ve 67(6):361-70.
172. Dirik G, Sertel P, Kartal M. Fibromyalji Sendromlu Hastaların Yaşadıkları Psikolojik Sıkıntılar ile Sosyal Destek, Öz Yeterlik ve Yeti Yitimi İlişkisi. *Düzce Tıp Dergisi.* 2010 Dec ve 13(1):45-52.
173. 1997, Aydemir O. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Turk Psikiyatri Derg.* ve 8:280-7.
174. Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A.D. (1989).The Fatigue Severity Scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol,* 46, 1121–1123.
175. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sümbüloğlu V, Akbıyık DI, Güney Z, ve ark. (2007). The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International Journal of Rehabilitation Research,* 30 (1), 81-85.
176. Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research,* 28(2), 193-213.

177. Agargun, M. Y. (1996). Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 7, 107-115.
178. Wells GA, Li T, Kirwan J, Peterson J, Boers M, Bresnihan B, Maxime D, Leanne J, Nicklin J, Suarez-Almazor M, Tugwell PS. Assessing Quality of Sleep in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2009, 36:9 ve 2077-2086.
179. De Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol* 1997 ve 878–883., 36:.
180. Kutlay S, Küçükdeveci AA, Gönül D, Tennant A. Adaptation and validation of the Turkish version of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life Scale. *Rheumatol Int.* 2003 Jan ve 23(1):21-6.
181. Min, C., Bang, W.J., Kim, M. et al. Rheumatoid arthritis and neurodegenerative dementia: a nested case-control study and a follow-up study using a national sample cohort. *Clin Rheumatol* 39, 159–166 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04769-x>.
182. Katchamart, W., Narongroeknawin, P., Phutthinart, N., Srinonprasert, V., Muangpaisan, W., & Chaiamnauy, S. (2019). Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*, 38(7), 1851–1856. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04488-3>.
183. Lee, J. H., Kim, G. T., Kim, Y. K., & Lee, S. G. (2018). Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes. *Clinical and experimental rheumatology*, 36(5), 856–861.
184. Su, F., Bai, F. & Zhang, Z. Inflammatory Cytokines and Alzheimer’s Disease: A Review from the Perspective of Genetic Polymorphisms. *Neurosci. Bull.* 32, 469–480 (2016). <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0055-4>.
185. T. K. Kvien, T. Uhlig, S. Odegard, and M. S. Heiberg, “Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1069, no. 1, pp. 212–222, 2006.
186. Hyde J. S. (2016). Sex and cognition: gender and cognitive functions. *Current opinion in neurobiology*, 38, 53–56. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2016.02.007>.
187. Jäncke, L. (2018). Sex/Gender Differences in Cognition. *Neurophysiology, and Neuroanatomy. F1000Research*, 7(805), 1-10. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13917.1>.
188. Da Silva, J. A. P., & Hall, G. M. (1992). The effects of gender and sex hormones on outcome in rheumatoid arthritis. *Baillière's clinical rheumatology*, 6(1), 193-219.

189. Barragán-Martínez, C., Amaya-Amaya, J., Pineda-Tamayo, R., Mantilla, R. D., Castellanos-De La Hoz, J., Bernal-Macías, S., ... & Anaya, J. M. (2012). Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis. *Gender medicine*, 9(6), 490-510.
190. Yuhei Ito, Machiko Arita, Shogo Kumagai, Reoto Takei, Maki Noyama, Fumiaki Tokioka, Keisuke Nishimura, Takashi Koyama, Hiromasa Tachibana & Tadashi Ishida (2019) Radiological fibrosis score is strongly associated with worse survival in rheumatoid. *arthritis-related interstitial lung disease, Modern Rheumatology*, 29:1, 98-104, DOI: 10.1080/14397595.2018.1442170.
191. Aurrecoechea, E., Díaz, J. L., Lizuain, M. D., McGwin, G., & Calvo-Alen, J. (2017). Gender-associated comorbidities in rheumatoid arthritis and their impact on outcome: data from GENIRA. *Rheumatology international*, 37(4), 479-485. DOI 10.1007/s00296-016-3628-7.
192. Cornelis, M. C., Wang, Y., Holland, T., Agarwal, P., Weintraub, S., & Morris, M. C. (2019). Age and cognitive decline in the UK Biobank. *PloS one*, 14(3), e0213948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213948>.
193. Simos, P., Ktistaki, G., Dimitraki, G., Papastefanakis, E., Kougkas, N., Fanouriakis, A., Gergianaki, I., Bertsias, G., Sidiropoulos, P., & Karademas, E. C. (2016). Cognitive deficits early in the course of rheumatoid arthritis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 38(7), 820–829. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1167173>.
194. Brown, S. C., Glass, J. M., & Park, D. C. (2002). The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain*, 96(3), 279–284. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00457-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00457-2).
195. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22, 22, 388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3. Erratum in: *Lancet*. 2016 Oct ve 27156434, 388(10055):1984. PMID:.
196. López-Castillo, C. A., Calderón-Rojas, R., Amaya-Amaya, J., DeSanVicente-Célis, Z., Mantilla, R. D., & Rojas-Villarraga, A. (2014). Impact of educational level on rheumatoid arthritis: a systematic review. *Revista Colombiana de Reumatología*, 21(4), 201-21.
197. Clouston, S., Smith, D. M., Mukherjee, S., Zhang, Y., Hou, W., Link, B. G., & Richards, M. (2020). Education and Cognitive Decline: An Integrative Analysis of Global Longitudinal Studies of Cognitive Aging. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 75(7), e151–e160. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz053>.
198. Chamberlain, S. R., Odlaug, B. L., Schreiber, L. R., & Grant, J. E. (2012). Association between tobacco smoking and cognitive functioning in young adults. *The American journal on addictions*, 21, S14-S19.

199. Nooyens, A. C., van Gelder, B. M., & Verschuren, W. M. (2008). Smoking and cognitive decline among middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *American journal of public health*, 98(12), 2244-2250.
200. Mirza, R. R. (2014). The Effect of Cigarette Smoking on Rheumatoid Arthritis. *Cukurova Medical Journal*, 39(4), 736-742.
201. Conti, A. A., McLean, L., Tolomeo, S., Steele, J. D., & Baldacchino, A. (2019). Chronic tobacco smoking and neuropsychological impairments: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 96, 143-154.
202. Bashir, S., Alghamdi, F., Alhussien, A., Alohal, M., Alatawi, A., Almusned, T., & Habib, S. S. (2017). Effect of smoking on cognitive functioning in young Saudi adults. *Medical science monitor basic research*, 23, 31.
203. Ge, S, Tang, X, Wei, Z, Dune, L, Liu, T, Li, J., & Li, C. (2020). Smoking and Cognitive Function Among Middle-Aged Adults in China: Findings From the China Health and Retirement Longitudinal Study Baseline Survey. *Journal of Addictions Nursing*, 31(3), E5-E12.
204. Serhal, L., Lwin, M. N., Holroyd, C., & Edwards, C. J. (2020). Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102528. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102528>.
205. Stephan, B. C., Harrison, S. L., Keage, H. A., Babateen, A., Robinson, L., & Siervo, M. (2017). Cardiovascular disease, the nitric oxide pathway and risk of cognitive impairment and dementia. *Current cardiology reports*, 19(9), 1-8.
206. Xia Feng, Xizhu Xu, Yanjun Shi, Xuezhen Liu, Huamin Liu, Haifeng Hou, Long Ji, Yuejin Li, Wei Wang, Youxin Wang, Dong Li, "Body Mass Index and the Risk of Rheumatoid Arthritis: An Updated Dose-Response Meta-Analysis", *BioMed Research International*, vol. 2.
207. Liu, Y., Hazlewood, G. S., Kaplan, G. G., Eksteen, B., & Barnabe, C. (2017). Impact of obesity on remission and disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*, 69(2), 157-165.
208. Katz P. (2017). Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, 29(3), 269–276. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000376>.
209. Dye, L., Boyle, N., Champ, C., & Lawton, C. (2017). The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(4), 443-454. doi:10.1017/S0029665117002014.

210. Pétrault, O., Pétrault, M., Ouk, T., Bordet, R., Bérézowski, V., & Bastide, M. (2019). Visceral adiposity links cerebrovascular dysfunction to cognitive impairment in middle-aged mice. *Neurobiology of disease*, 130, 104536.
211. Gorelick P. B. (2010). Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1207, 155–162. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05726.x>.
212. Fink, H. A., Jutkowitz, E., McCarten, J. R., Hemmy, L. S., Butler, M., Davila, H., ... & Kane, R. L. (2018). Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 168(1), 39-51.
213. Said, F. A., Betoni, T. B., Magalhaes, V., Nisihara, R., & Skare, T. L. (2019). Rheumatoid arthritis and cognition dysfunction: lack of association with cumulative glucocorticoid use. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 41(6), 565–567. <https://doi.org/10.1080/08923973.2019.1679170>.
214. Judge, A., Garriga, C., Arden, N. K., Lovestone, S., Prieto-Alhambra, D., Cooper, C., & Edwards, C. J. (2017). Protective effect of antirheumatic drugs on dementia in rheumatoid arthritis patients. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 3(4), 612–621. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.10.002>.
215. Sood, A., Raji, M.A. Cognitive impairment in elderly patients with rheumatic disease and the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 40, 1221–1231 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05372-1>.
216. Connor Berlin, Katharine Lange, H Carl Lekaye, Kelsey Hopland, Samantha Phillips, Jinghua Piao, Viviane Tabar, Long-term clinically relevant rodent model of methotrexate-induced cognitive impairment, *Neuro-Oncology*, Volume 22, Issue 8, August 2020, Pages. 1126–1137, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa086>.
217. Wen, J., Maxwell, R. R., Wolf, A. J., Spira, M., Gulinello, M. E., & Cole, P. D. (2018). Methotrexate causes persistent deficits in memory and executive function in a juvenile animal model. *Neuropharmacology*, 139, 76-84.
218. Min, C., Bang, W.J., Kim, M. et al. Rheumatoid arthritis and neurodegenerative dementia: a nested case-control study and a follow-up study using a national sample cohort. *Clin Rheumatol* 39, 159–166 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04769-x>.
219. Giulian D. (1999). Microglia and the immune pathology of Alzheimer disease. *American journal of human genetics*, 65(1), 13–18. <https://doi.org/10.1086/302477>.

220. Sharma O. P. (1998). Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Archives of neurology*, 55(9), 1248–1254. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.9.1248>.

221. Van Gool, W. A., Weinstein, H. C., Scheltens, P. K., & Walstra, G. J. (2001). Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, 358(9280), 455–460.

222. Samara, E., Siasios, I., Katsiardanis, K., Liaptsi, E., Tsoleka, K., & Deretzi, G. (2021). Brain abscess in a rheumatoid arthritis patient treated with leflunomide - A case presentation and review. *Surgical neurology international*, 12, 97. [https://doi.org/10.25259/SNI\\_886\\_2020](https://doi.org/10.25259/SNI_886_2020).

223. Alexander, S. K., Di Cicco, M., Pohl, U., & Cifelli, A. (2018). Rheumatoid disease: an unusual cause of relapsing meningoencephalitis. *BMJ case reports*, 2018, bcr2017222587. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-222587>.

224. Favrelière, S., Delaunay, P., Lebreton, J. P., Rouby, F., Atzenhoffer, M., Lafay-Chebassier, C., & Pérault-Pochat, M. C. (2020). Drug-induced hearing loss: a case/non-case study in the French pharmacovigilance database. *Fundamental & clinical pharmacology*, 34(3), 397-407. <http://doi.org/10.1111/fcp.12533>.

225. Brito, A., Godin, A. M., Augusto, P., Menezes, R. R., Melo, I., Dutra, M., Costa, S., Goulart, F. A., Rodrigues, F. F., Ísis Morais, M., Machado, R. R., & Coelho, M. M. (2018). Antiallodynic activity of leflunomide is partially inhibited by naltrexone and.

226. Aly, L, Hemmer, B, & Korn, T (2017). From Leflunomide to Teriflunomide: Drug Development and Immunosuppressive Oral Drugs in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Current neuropharmacology*, 15(6), 874–891. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161208151525>.

227. Fresegna, D., Bullitta, S., Musella, A., Rizzo, F. R., De Vito, F., Guadalupi, L., Caioli, S., Balletta, S., Sanna, K., Dolcetti, E., Vanni, V., Bruno, A., Buttari, F., Stampanoni Bassi, M., Mandolesi, G., Centonze, D., & Gentile, A. (2020). Re-Examining. *the Role of TNF in MS Pathogenesis and Therapy*. *Cells*, 9(10), 2290. <https://doi.org/10.3390/cells9102290>.

228. Kemanetzoglou, E., & Andreadou, E. (2017). CNS demyelination with TNF- $\alpha$  blockers. *Current neurology and neuroscience reports*, 17(4), 36.

229. Nerurkar, L., Siebert, S., McInnes, I. B., & Cavanagh, J. (2019). Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *The lancet. Psychiatry*, 6(2), 164–173. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30255-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30255-4).

230. de Oliveira Ribeiro, N. P., de Mello Schier, A. R., Ornelas, A. C., de Oliveira, C. M. P., Nardi, A. E., & Silva, A. C. (2013). Anxiety, depression and suicidal ideation in

patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide and biological drugs. *Comprehensive psychiatry*, 54(8), 1185-1189. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.05.010>.

231. Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet* (London, England), 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).

232. Matcham, F., Rayner, L., Steer, S., & Hotopf, M. (2013). The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* (Oxford, England), 52(12), 2136–2148. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket169>.

233. Jamshidi, T., Ghanei Gheshlagh, R., Ebtekar, F., Dalvand, S., Vahedian Azimi, A., & Kurdi, A. (2019). Prevalence of depression among Iranian patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Open access rheumatology : research and reviews*, 11, 53–59. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S191459>.

234. Sturgeon, J. A., Finan, P. H., & Zautra, A. J. (2016). Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nature reviews. Rheumatology*, 12(9), 532–542. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.112>.

235. Fiest, K. M., Hitchon, C. A., Bernstein, C. N., Peschken, C. A., Walker, J. R., Graff, L. A., Zarychanski, R., Abou-Setta, A., Patten, S. B., Sareen, J., Bolton, J., Marrie, R. A., & CIHR Team “Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease” (2017). *Systematic Review and Meta-analysis of Interventions for Depression and Anxiety in Persons With Rheumatoid Arthritis. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 23(8), 425–434. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000489>.

236. Levin, O. S., & Vasenina, E. E. (2019). Depressiia i kognitivnoe snizhenie u pozhilykh: prichiny i sledstviia [Depression and cognitive decline in elderly: causes and consequences]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, 119(7), 87–94. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907187>.

237. Şengül, C. B., & Akkaya, N. (2013). Romatolojik hastalıklar ve depresyon. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 6(4), 363-374.

238. Liu, Y., Ho, R. C., & Mak, A. (2012). The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 15(2), 183–187. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2011.01673.x>.

239. Li, Y. C., Chou, Y. C., Chen, H. C., Lu, C. C., & Chang, D. M. (2019). Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 22(6), 980–985. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13529>.

240. Cheon, Y. H., Lee, S. G., Kim, M., Kim, H. O., Sun Suh, Y., Park, K. S., Kim, R. B., Yang, H. S., Kim, J. M., Son, C. N., Kyoung Park, E., Kim, S. H., & Lee, S. I. (2018). The association of disease activity, pro-inflammatory cytokines, and neurotrophic factors with depression in patients with rheumatoid arthritis. *Brain, behavior, and immunity*, 73, 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.05.012>.
241. Uguz, F., Kucuk, A., Aydogan, S., Arslan, S., Kurt, H. G., Toker, A., & Sahin, M. (2015). Is major depression associated with serum levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis?. *Journal of psychosomatic research*, 79(6)–532. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.09.011>.
242. Ranjbaran, Z., Keefer, L., Stepanski, E., Farhadi, A., & Keshavarzian, A. (2007). The relevance of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 56(2), 51–57. <https://doi.org/10.1007/s00011-006-6067-1>.
243. Goes, A., Reis, L., Silva, M., Kahlow, B. S., & Skare, T. L. (2017). Rheumatoid arthritis and sleep quality. *Revista brasileira de reumatologia*, 57(4), 294–298. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.07.011>.
244. Coskun Benlidayi I. (2018). Sleep impairment: an obstacle to achieve optimal quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 38(12), 2183–2192. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4155-5>.
245. Sariyildiz, M. A., Batmaz, I., Bozkurt, M., Bez, Y., Cetincakmak, M. G., Yazmalar, L., Ucar, D., & Celepkolu, T. (2014). Sleep quality in rheumatoid arthritis: relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life. *Journal of clinical medicine research*, 6(1), 44–52. <https://doi.org/10.4021/jocmr1648w>.
246. Wadhwa, M., Kumari, P., Chauhan, G., Roy, K., Alam, S., Kishore, K., Ray, K., & Panjwani, U. (2017). Sleep deprivation induces spatial memory impairment by altered hippocampus neuroinflammatory responses and glial cells activation in rats. *Journal of neuroimmunology*, 312, 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.09.003>.
247. Malhotra R. K. (2018). Neurodegenerative Disorders and Sleep. *Sleep medicine clinics*, 13(1), 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.006>.
248. Kim, S. H., Kim, H., Kim, S., Paek, S., Koh, J. H., Lee, J., Cho, Y. W., & Park, S. H. (2018). Sleep Quality Independently Affects Health-related Quality of Life and Cognitive Function in Korean Female Patients with Rheumatoid Arthritis: a Case-control Study. *Journal of Korean medical science*, 33(35), e216. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e216>.

249. Zhang, A., Lee, Y.C. Mechanisms for Joint Pain in Rheumatoid Arthritis (RA): from Cytokines to Central Sensitization. *Curr Osteoporos Rep* 16, 603–610 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0473-5>.
250. Ifesemen, O.S., McWilliams, D.F., Ferguson, E. et al. Central Aspects of Pain in Rheumatoid Arthritis (CAP-RA): protocol for a prospective observational study. *BMC Rheumatol* 5, 23 (2021). <https://doi.org/10.1186/s41927-021-00187-2>.
251. Harth, M., & Nielson, W. R. (2019). Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert review of clinical immunology*, 15(5), 541–552. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1573675>.
252. Martins Rocha, T., Pimenta, S., Bernardo, A., Bernardes, M., Barbosa, M., Lucas, R., Vollert, J., Costa, L., & Maier, C. (2018). Determinants of non-nociceptive pain in Rheumatoid Arthritis. *Determinants of non-nociceptive pain in Rheumatoid Arthritis*.
253. Bowen, Mary Elizabeth, Ji, Xiaopeng ve Griffioen, Mari A. Poor Sleep Predicts Increased Pain Perception Among Adults With Mild Cognitive Impairment, *Nursing Research: 7/8 2021 - Volume 70 - Issue 4 - p 310-316* doi: 10.1097/NNR.0000000000000506.
254. Lee, Y., Kim, J.H., Jong Lee, K. et al. Association of cognitive status with functional limitation and disability in older adults. *Aging Clin Exp Res* 17, 20–28 (2005). <https://doi.org/10.1007/BF03337716>.
255. Wang, L., Van Belle, G., Kukull, W. B., & Larson, E. B. (2002). Predictors of functional change: a longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(9), 1525–1534. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50408.x>.

## 8. EKLER

### EK-1: Sosyodemografik veri formu

“ROMATOİD ARTRİT TANILI HASTALARDA KOGNİTİF BOZUKLUK, DEPRESYON, YORGUNLUK VE UYKU VE YAŞAM KALİTESİNİN KORELASYONU” HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

Ad Soyadı:

Teşhis zamanı:

Cinsiyet:

Hastalık süresi:

Yaş:

Etkilenen eklemler:

Eğitim düzeyi:

Romatoid nodül:

Gelir düzeyi:

RF:

Medeni durum:

DAS:

Boy/kilo:

Eşlik eden hastalık:

Vücut kitle indeksi:

Dominant el:

Sigara:

İletişim no:

Kullandığı ilaç:

DMARD : Metotreksat

Plaquanil

Salazopyrin

Kortikosteroid

Biyolojik ajan:

İmmüsupresan:

### EK 2-Vizuel Analog Skala (VAS):

Ağrı VAS: 0...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../.....10

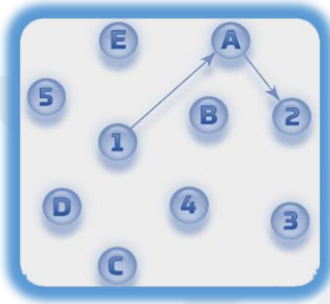
Son 1 haftadaki ağrınızın şiddetini 0: hiç yok, 10:çok şiddetli olacak şekilde işaretleyiniz

### EK 3-Montreal Bilişsel Değerlendirme

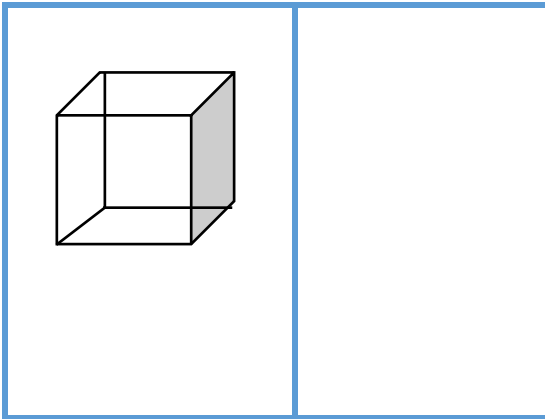
Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:...../...../.....

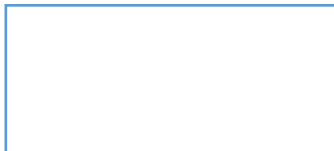
1.Lütfen 1'den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin



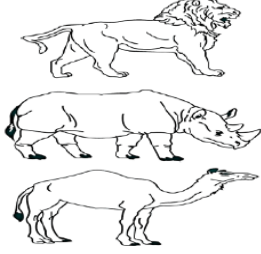
2.Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çizin (Çizim üç boyutlu olmalı, tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizgilere görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir)



3. Bir saat çizin. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11'i 10 geçeyi göstereyin. (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan 1 puan)



4.Soldan başlayarak bu hayvanların isimlerini söyleyin (doğru bilinen her hayvan için ismi için 1 puan)



5. Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir. (Katılımcının söylediği herbir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin(Katılımcının söylediği herbir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun)

Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim

Burun	Kadife	Cami	Papatya	Mor
-------	--------	------	---------	-----

6. Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin.

2 1 8 5 4

Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin

7 4 2

Size bir dizi harf okuyacağım.A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmayın. (1 hata yapılabilir)

**FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB**

Şimdi sizden durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum. (2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan; yanlış saydıktan sonra doğru devam etmişse de doğrular toplanır)

7. Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın. Şimdi söyleyin” Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur”(Yanıtın ardından); Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın.

“Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı”.

Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerde kaynaklanan hatalara dikkat edin. (Örn; ihmal edilebilecek kelimeler: ‘tek’, ‘hep’ , yerine geçebilecek kelimeler: ‘gizlenirdi’, ‘gizlenmek’ ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına ‘korkuyla’ saklanırdı.

8. Sizden bir dakika içinde biraz sonra vereceğim harfle başlayan, olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin. (60 saniye süre tutulur) . Durun

60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin.

9. Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa ek süre vererek, ”Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin” denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, “Evet bunların ikisi de meyve ” deyin. Daha fazla açıklama yapmayın. Her madde çiftine verilen doğru yanıt: 1 puan

<b>TREN</b>	<b>BİSİKLET</b>	<b>Ulaşım aracı, seyahat edilir, ikisine de binilip gezilir benzeri (tekerlekleri var yanlıştır)</b>
<b>SAAT</b>	<b>CETVEL</b>	<b>Ölçü araçları, ölçmek için benzeri (sayılar var yanlıştır)</b>

10. Gecikmeli hatırlama; Size daha önce bazı kelimelere okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur)

Burun	Kadife	Cami	Papatya	Mor
-------	--------	------	---------	-----

Seçmeli; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru

BURUN İpucu: vücut bölümü	KADİFE İpucu: kumaş türü
CAMİ ipucu: bina türü	PAPATYA İpucu: çiçek türü
MOR İpucu: bir renk	

hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur)

İpuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. ‘‘Biraz sonra sayacağım kelimelerden

Burun-yüz-el	İpek-pamuklu-kadife	Cami-okul-hastane
Gül-papatya-lale	Mor-mavi-yeşil	

hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz?

İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan verilmez. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve klinisyene bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı, ipucuna rağmen hatırlamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

11.Bana bugünün tarihini söyleyin. ‘‘Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak ‘‘Bana(gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin’ denir. Ardından ‘‘Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin’’. (Doğru herbir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan vermeyin)

<b>Gün (1)</b>	<b>Ay (1)</b>	<b>Yıl (1)</b>
<b>Günlerden ne (1)</b>	Buranın adı (1)	Şehrin adı (1)

Toplam puan:

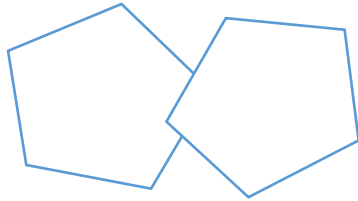
#### EK 4- STANDARDİZE MİNİ MENTAL DURUM TESTİ:

HASTANIN ADI-SOYADI:

TARİH:...../...../.....

ORYANTASYON (HER SORU 1 PUAN)	
Hangi yıl içindeyiz?	

Hangi mevsimdeyiz?	
Bugün ayın kaç?	
Hangi gündeyiz?	
Hangi ülkede yaşıyoruz?	
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	
Şu an bu binada kaçınca kattasınız?	
Size birazdan söyleyeceğim 3 ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın. (Masa, Bayrak, Elbise) (20sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan.	
100den geriye doğru 7 çıkararak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan: 100, 93,86,79,72,65)	
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan)	
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? (saat, kalem) 1'er puan, toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. 'Eğer ve fakat istemiyorum) (10 saniye süre ver ) 1 puan	
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. 'Masada duran kağıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen' Toplam puan 3 . süre 30 san. Her bir doğru işlem: 1 puan	
d)Şimdi size bir cümle vereceğim . Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) -Bir kağıda 'GÖZLERİNİZİ KAPATIN' yazıp hastaya gösterin (1 puan)	
e)Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1puan)	
f)Size göstereceğim şeklin aynısını çizin ; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	



TOPLAM

### EK 5-STROOP (Stroop Testi T Bag Kayıt Formu)

AD-SOYADI:

TARİH:

	TOPLAM SÜRE	HATA SAYISI	DÜZELTME SAYISI
<b>BÖLÜM 1 (Kart</b>			
1)			
<b>BÖLÜM 2 (Kart</b>			
2)			
<b>BÖLÜM 3 (Kart</b>			
3)			
<b>BÖLÜM 4 (Kart</b>			
4)			
<b>BÖLÜM 5 (Kart</b>			
2)			

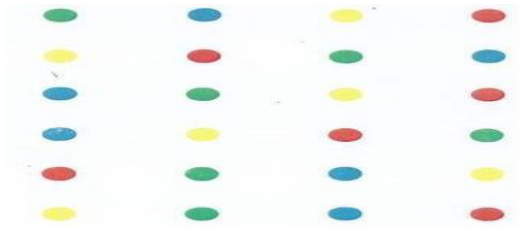
1.Kart

mavi	sarı	kırmızı	yeşil
yeşil	mavi	sarı	kırmızı
yeşil	kırmızı	mavi	sarı
kırmızı	yeşil	sarı	mavi
sarı	kırmızı	yeşil	mavi
kırmızı	mavi	sarı	yeşil

2.Kart

mavi	sarı	kırmızı	yeşil
yeşil	mavi	sarı	kırmızı
yeşil	kırmızı	mavi	sarı
kırmızı	yeşil	sarı	mavi
sarı	kırmızı	yeşil	mavi
kırmızı	mavi	sarı	yeşil

3.Kart



4.Kart

kadar	zayıf	ise	orta
orta	kadar	zayıf	ise
orta	ise	kadar	zayıf
ise	orta	zayıf	kadar
zayıf	ise	orta	kadar
ise	kadar	zayıf	orta

## EK 6- SAYI MENZİL TESTİ

-Herhangi bir maddede 2 denemede de 0 puan alındığında

devam etmeyin

-Tüm sözlü cevapları kaydedin

-Her bir deneme için 0-1 puan

-Her bir maddedeki 2 denemeyi de uygula

İleri

Madde/Deneme	Cevaplar	Puan 0/1
1. Deneme 1	6-7	
Deneme 2	6-3	
2. Deneme 1	5-8-2	
Deneme 2	6-9-4	
3. Deneme 1	6-4-3-9	
Deneme 2	7-2-8-6	
4. Deneme 1	4-2-7-3-1	
Deneme 2	7-5-8-3-6	
5. Deneme 1	6-1-9-4-7-3	
Deneme 2	3-9-2-4-8-7	
6. Deneme 1	5-9-1-7-4-2-8	
Deneme 2	4-1-7-9-3-8-6	
7. Deneme 1	5-8-1-9-2-6-4-7	
Deneme 2	3-8-2-9-5-1-7-4	
8. Deneme 1	2-7-5-8-6-2-5-8-4	
Deneme 2	7-1-3-9-4-2-5-6-8	

İleri toplam puan:

Geri

Madde/Deneme	Cevaplar	Puan 0/1
1. Deneme 1	2-4 (4-2)	
Deneme 2	5-7 (7-5)	
2. Deneme 1	6-2-9 (9-2-6)	
Deneme 2	4-1-5 (5-1-4)	
3. Deneme 1	3-2-7-9 (9-7-2-3)	
Deneme 2	4-9-6-8 (8-6-9-4)	
4. Deneme 1	1-5-2-8-6 (6-8-2-5-1)	
Deneme 2	6-1-8-4-3 (3-4-8-1-6)	
5. Deneme 1	5-3-9-4-1-8 (8-1-4-9-3-5)	
Deneme 2	7-2-4-8-5-6(6-5-8-4-2-7)	
6. Deneme 1	8-1-2-9-3-6-5 (5-6-3-9-3-1-8)	
Deneme 2	4-7-3-9-1-2-8 (8-2-1-9-3-7-4)	
7. Deneme 1	9-4-3-7-6-2-5-8 (8-5-2-6-7-3-4-9)	
Deneme 2	7-2-8-1-9-6-5-3 (3-5-6-9-1-8-2-7)	

Geri Toplam Puanı:

Toplam puan:

## EK 7-HADS(HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ)

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih: ..../..../....

Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır

1) Kendimi gergin ‘patlayacak gibi’ hissediyorum

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, bazen
- Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Hiçbir zaman

3) Sanki kötü birşey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni pek endişelendirmiyor
- Hayır, hiç de öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman, zaman sık değil
- Yalnızca bazen

6) Kendimi neşeli hissediyorum

- Hiçbir zaman
- Sık değil
- Bazen
- Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi rahat hissediyorum

- Kesinlikle
- Genellikle
- Sık değil
- Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum

- Hemen hemen her zaman
- Çok sık
- Bazen
- Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum

- Hiçbir zaman
- Bazen
- Oldukça sık
- Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- Kesinlikle
- Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum

- Gerçekten de çok fazla
- Oldukça fazla
- Çok fazla değil
- Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum

- Her zaman olduğu kadar
- Her zamankinden biraz daha az
- Her zamankinden kesinlikle daha az
- Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- Gerçekten de çok sık
- Oldukça sık
- Çok sık değil
- Hiçbir zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- Sıklıkla
- Bazen
- Pek sık değil
- Çok seyrek

Depresyon.....

Anksiyete:...

## EK 8-YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

1. Kesinlikle katılmıyorum 3. Katılmama eğilimindeyim 5. Katılma eğilimindeyim  
2. Katılmıyorum 4. Kararsızım 6. Katılıyorum 7. Kesinlikle katılıyorum

1. Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.   
Hiç katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Kesinlikle katılıyorum
2. Egzersiz yapmak beni yoruyor.   
Hiç katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Kesinlikle katılıyorum
3. Kolay yoruluyorum.   
Hiç katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Kesinlikle katılıyorum
4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.   
Hiç katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Kesinlikle katılıyorum
5. Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.   
Hiç katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Kesinlikle katılıyorum
6. Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.   
Hiç katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Kesinlikle katılıyorum
7. Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.   
Hiç katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Kesinlikle katılıyorum
8. Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.   
Hiç katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Kesinlikle katılıyorum
9. Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantımı etkiler.   
Hiç katılmıyorum 1 2 3 4 5 6 7 Kesinlikle katılıyorum

TOPLAM PUAN /9 :

## EK 9- Sağlık değerlendirme anketi

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih: ...../...../.....

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabı işaretleyiniz.

<b>Rahatça yapıyorum (0)</b>	<b>Biraz zorlanarak yapıyorum (1)</b>	<b>Çok zor yapıyorum (2)</b>	<b>Hiç yapamıyorum (3)</b>
--------------------------------------	---	--------------------------------------	------------------------------------

### Giyinip kuşanma

Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil, kendi kendinize giyinebiliyor musunuz?

Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?

### Doğrulma

Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?

Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?

### Yemek yeme

Etinizi kesebiliyor musunuz?

Dolu bir fincanı veya bardağı ağzınıza götürebiliyor musunuz?

Yeni bir karton süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?

### Yürüme

Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?

Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?

### Hiyjen

Kendi kendinize yıkanıp,  
kurulanabiliyor musunuz?

Küvette banyo yapabiliyor  
musunuz?

Tuvalete oturup kalkabiliyor  
musunuz?

## UZANMA

Başınızın biraz üzerinde duran  
2,5 kilo ağırlığındaki bir  
nesneye (örneğin şeker torbası  
gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya  
indirebiliyor musunuz?

Eğilip yerden bir giysiyi  
alabiliyor musunuz?

## Kavrama

Araba kapılarını açabiliyor  
musunuz?

Daha önceden açılmış olan  
kavanoz

kapaklarını açabiliyor musunuz?

Muslukları açıp kapatabiliyor  
musunuz?

## Günlük işler

Günlük işlere koşuşturup,  
alışveriş yapabiliyor  
musunuz?

Arabaya binip inebiliyor  
musunuz?

Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?

Toplam puan:

### EK 10-PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ (PUKİ)

Hastanın

Adı

Soyadı:

Tarih:...../...../.....

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

	Haftada	Hiç (0)	1den az (1)	1-2 kez (2)	3'ten çok (3)
	30 dakika içinde uykuya dalamadınız				
	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız				
	Tuvalete gittiniz				
	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz				
	Aşırı derecede üşüdünüz				
	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz				
	Kötü rüyalar gördünüz				
	Ağrı duyduunuz				
	Diğer nedenler				

	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız				
--	--	--	--	--	--

6. Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz

Çok iyi  Oldukça iyi  Oldukça kötü  Çok kötü

7. Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkla (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?

Hiç  Haftada 1 den  Haftada 1  kez  Haftada 3  kez  çok

8. Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

Hiç  Haftada 1 den  Haftada 1  kez  Haftada 1  kez  çok

9. Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

Hiç problem oluşturmadı  Bir dereceye kadar problem oluşturdu  
 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu  Çok büyük problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok  Partneri  odada fakat aynı yatakta değil  
 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var  Partner aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkla yaşadığınızı sorun.

	Hiç(0)	1'den az(1)	1-2 kez	3'ten çok
Haftada				
Gürültülü horlama				
Uykuda nefes alıp verme arası aralıklar				

Uyurken bacaklarda seğirme ve sıçrama				
Uyku esnasında uyumsuzluk ve şaşkınlık				
Diğer huzursuzluklarınız				

**EK-11.RAQOL (Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği )**

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:

RA olanların yaşamında günlük çektikleri durumlar bulunmaktadır. Sizler de bu güçlükleri yaşıyor olabilirsiniz. Aşağıda belirtilen durumları kendi durumunuza uyacak şekilde "Evet" veya "Hayır" şeklinde yanıtlayarak işaretleyiniz.

	EVET (1)	HAYIR (0)
<b>Yatmak istediğim vakitten daha erken yatmak zorunda kalıyorum.</b>		
<b>İnsanların bana dokunmasından (değmesinden) korkuyorum.</b>		
<b>Hoşuma giden rahat ayakkabıları bulmakta zorlanıyorum.</b>		
<b>Durumumdan dolayı kalabalık içine girmekten kaçınıyorum.</b>		
<b>Giyinmekte güçlük çekiyorum.</b>		
<b>Alışveriş için dükkânlara yürümek bana zor geliyor.</b>		
<b>Evle ilgili işler çok zamanımı alıyor.</b>		
<b>Zaman zaman tuvaleti kullanırken sıkıntı çekiyorum.</b>		
<b>Kendini sık sık hüsrana uğramış hissediyorum.</b>		
<b>Dinlenmek için yaptığım işi bırakmak zorunda kalıyorum.</b>		
<b>Bıçak ve çatal kullanmakta zorluk çekiyorum</b>		
<b>Bir şeye dikkatimi toplamakta zorlanıyorum.</b>		
<b>Bazen tek başıma kalmak istiyorum.</b>		
<b>Uzun mesafe yürümek bana zor geliyor.</b>		
<b>İnsanlarla tokalaşmaktan kaçınmaya çalışıyorum.</b>		
<b>Kendimi sık sık keyifsiz ve morali bozuk hissediyorum.</b>		
<b>Ailem ve arkadaşarımla birlikte yapacağım faaliyetlere katılamıyorum.</b>		
<b>Banyo yaparken sorunlarım oluyor.</b>		
<b>Durumumdan dolayı zaman zaman ağlıyorum.</b>		
<b>Durumum nedeniyle gidebileceğim yerlere gitmekte kısıtlanıyorum.</b>		
<b>Ne yaparsam yapayım kendimi yorgun hissediyorum.</b>		
<b>Kendimi diğer insanlara bağımlı hissediyorum.</b>		
<b>Hastalığım hep aklımda.</b>		
<b>Sık sık kendime kızıyorum.</b>		
<b>Dışarı çıkıp insanlarla görüşmek için çaba harcamam gerekiyor.</b>		

---

**Gece uykularım kötü.**

**Yakınımdaki insanların bakımını üstlenmek bana zor geliyor.**

**Durumumu kontrol edemediğimi hissediyorum.**

**Fiziksel temaslardan kaçınıyorum.**

**Giyebileceğim giysiler konusunda kısıtlılık çekiyorum.**

---

## **EK-12.Bilgilendirme formu**

### **BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA (KATILIMCI) ONAM FORMU**

Sizi Dr.Esra Dilek KESKİN tarafından yürütülen “ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KOGNİTİF BOZUKLUK, DEPRESYON, YORGUNLUK VE UYKU VE YAŞAM KALİTESİNİN KORELASYONU” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmanın amacı daha önce Romatoid artrit tanısı alan hastalarda kognitif bozukluk ve buna neden olan öncü sebeplerin araştırılmasıdır. Çalışmada herhangi tedavi uygulanmayacaktır.

Araştırmaya davet edilme nedeniniz 18-60 yaş aralığında olmanız ve daha önceden Romatoid artrit tanısı almış olmanızdır. Araştırmaya sizin dışınızda yaklaşık 64 kişi katılacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda aşağıda tanımlanan işlem(ler) uygulanacaktır. Yaklaşık 45 dakika süre içerisinde size fonksiyonel durumunu değerlendirmek için Health Assessment Questionnaire (HAQ), kognitif bozukluk değerlendirmek için Mini-Mental State Examination (MMSE) , Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ve Colorless Word Reading (STROOP), Digit Span test, yorgunluk şiddeti değerlendirmek için The Fatigue Severity Scale (FSS) , uyku kalitesi değerlendirilmesi için Pittsburgh Uyku kalite İndeksi (PUKİ) , depresyon değerlendirilmesi için Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği (HADS), yaşam kalitesi değerlendirilmesi için Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği ( QOL-RA), Hastalık aktivitesi değerlendirilmesi için Disease Activity Score (DAS28), ağrı şiddeti değerlendirilmesi için Visuel Analog score (VAS) testleri değerlendirilecektir.

Tüm yapılacak bu test ve sonuçların tamamlanması için, hastanede uzun bir zaman harcamanız gerekmeyecektir. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, bütün soruları eksiksiz, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan, size en uygun gelen cevapları içtenlikle verecek şekilde cevaplamanızdır. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır; ancak verileriniz yayın amacı ile kullanılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız KÜTF Fiziksel tıp ve rehabilitasyon AD'da görevli olan araştırma görevlisi ██████████ ██████████ şimdi sorabilir veya

██████████ e-posta adresinden ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

**Araştırmacının adı-soyadı** **İmza**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışma ile ilgili bilgiler sözlü olarak da anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum

**Katılımcının adı- Tarih İmza Varsa veli, vasi İmza**  
**soyadı veya şahidin adı**  
**ve soyadı**

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın katılımcı, sizi Dr.Esra Dilek KESKİN tarafından yürütülen “ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA KOGNİTİF BOZUKLUK, DEPRESYON, YORGUNLUK VE UYKU VE YAŞAM KALİTESİNİN KORELASYONU” isimli araştırmamız konusunda bilgilendirmek istiyoruz. Siz bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbetsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu bilimsel bir çalışmadır. Çalışmanın amacı daha önce Romatoid artrit tanısı alan hastalarda kognitif bozukluk ve buna neden olan öncü sebeplerin araştırılmasıdır. Çalışmada herhangi tedavi uygulanmayacaktır.

Araştırmaya davet edilme nedeniniz 25-60 yaş aralığında sağlıklı , daha önceden endokrin, romatolojik, nörodejeneratif hastalık, son 1 yılda psikiyatrik tanınınız ve alkol kullanmıyor olmanızdır. Araştırmaya sizin dışınızda yaklaşık 59 gönüllü katılacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda aşağıda tanımlanan işlem(ler) uygulanacaktır:

Yaklaşık 45 dakika süre içerisinde size fonksiyonel durumunu değerlendirmek için Health Assessment Questionnaire (HAQ), kognitif bozukluk değerlendirmek için Mini-Mental State Examination (MMSE) , Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ve Colorless Word Reading (STROOP), Digit

Span test, yorgunluk şiddeti değerlendirmek için The Fatigue Severity Scale (FSS) , uyku kalitesi değerlendirilmesi için Pittsburgh Uyku kalite İndeksi (PUKİ) , depresyon değerlendirilmesi için Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği (HADS), yaşam kalitesi değerlendirilmesi için Romatoid Artrit Yaşam Kalitesi Ölçeği ( QOL-RA), Hastalık aktivitesi değerlendirilmesi için Disease Activity Score (DAS28), ağrı şiddeti değerlendirilmesi için Visuel Analog score (VAS) testleri değerlendirilecektir.

Tüm yapılacak bu test ve sonuçların tamamlanması için, hastanede uzun bir zaman harcamanız gerekmeyecektir. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, bütün soruları eksiksiz, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan, size en uygun gelen cevapları içtenlikle verecek şekilde cevaplamanızdır. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır; ancak verileriniz yayın amacı ile kullanılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız KÜTF Fiziksel tıp ve rehabilitasyon AD'da görevli olan araştırma görevlisi [REDACTED] [REDACTED] şimdi sorabilir veya [REDACTED] e-posta adresinden ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

Araştırmacının adı-soyadı	İmza
---------------------------	------

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışman ile ilgili bilgiler sözlü olarak da anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum

Katılımcının adı- <u>Tarih</u> soyadı	<u>İmza</u>	Varsa veli, vasi <u>İmza</u> veya şahidin adı ve soyadı
--	-------------	---

