



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ 350 VAKANIN KLİNİK, LABORATUVAR VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Yusuf KARABULUT

BURSA- 2012



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ 350 VAKANIN KLİNİK, LABORATUVAR VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Yusuf KARABULUT

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN

BURSA– 2012

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
GİRİŞ	1
Genel Bilgiler	3
ACR / EULAR 2010 Kriterleri: (RA tanısı için 6/10 puan)	6
Klinik Bulgular	7
Laboratuvar	11
Tanıda Radyografik Bulgular	13
Tedavi	13
BULGULAR	26
TARTIŞMA	37
EKLER	49
KISALTMALAR	51
KAYNAKLAR	53
TEŞEKKÜR	59
ÖZGEÇMİŞ	60

ÖZET

Romatoid Artrit (RA) etyolojisi belli olmayan, kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. RA'da temel olarak kalıcı eklem inflamasyonu, ilerleyici eklem hasarı ve fonksiyonel bozulma söz konusudur. Sinovyal eklemlerde ortaya çıkan ve ilerleyen inflamasyon, uzun dönemde sinovya da pannus formasyonu oluşturarak kıkırdak, kemik doku ve komşu diğer dokularda yıkıma ve sonuçta da eklem deformasyonlarına yol açar. Çalışmamızın amacı Güney Marmara bölgesinde yaşayanlarda ortaya çıkan RA'nın klinik, laboratuvar ve demografik karakterini tanımlamaya çalışmak ve bunun diğer bölgelerle olan varsa klinik farklılıklarını ortaya koymaktır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde 2000-2012 tarihleri arasında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 1987 ve 2012 yılında yenilediği RA tanı kriterlerine göre tanı almış 350 RA'lı olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların dosyalarına hastanemizde kullanılan elektronik arşivleme sistemi olan Avicenna işletim sisteminden geriye dönük olarak ulaşıldı. Kayıtlı hasta dosyasında eksiklik tespit edildiği durumda ise hastaların poliklinik kontrolleri sırasında yüz yüze görüşme yapılarak eksik olan anamnestik bilgiler elde edildi. Dosyada yer alan alışkanlıklar, eşlik eden hastalıklar, hastalık başlangıç şekli, eklem tutulumu, kullanılan ilaçlar, kullanım süreleri gibi hastalığa özgü bilgiler ve hastaların demografik özellikleri kayıt altına alındı.

Verinin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p=0.05$ olarak belirlendi.

Bizim izlediğimiz popülasyonda hastalarımızın genel yaş ortalaması 51,7 olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından bakıldığında kadın dominansı hafifçe fazla bulunmuştur. Hastalık başlangıcı %70 olguda kronik, %30 olguda akut form olarak bulunmuştur

Çalışmamızda deformite geliştiren ve hastalığı modifiye eden ilaçlar (DMARD) yetersiz cevabı nedeniyle biyolojik tedaviye ihtiyaç duyan hasta grubunda RF titresi, bu özellikleri taşımayan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur.

Sigara anti CCP ilişkisi literatürde sıklıkla vurgulanan bir durum olmasına rağmen bizim hasta grubumuzda sigara kullanan ve kullanmayan hastalarımız arasında anti CCP ve RF pozitiflik ve titre açısından fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda da hastalık süresi 10 yıldan daha uzun hastalarda deformite sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Deformiteli olgularımız ile deformitesiz olgularımızın biyolojik ajan kullanım ihtiyacı karşılaştırıldığında deformite gelişen grubun biyolojik ajan ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Olgularımızın %57 si DMARD kullanırken %42,3 ü biyolojik ajan kullanıyordu. DMARD ilaç dağılımına bakıldığında %29,4 olgumuz monoterapi alırken %70,6 olgumuz kombi nasyon tedavisi almaktaydı. DMARD kullanan olguların%24,9'u intolerans veya yan etki nedeniyle Metotreksat (MTX) dışı ilaç kullanıyordu.

Eşlik eden hastalıklar açısından bakıldığında hasta grubumuzda hipertansiyon en sık görülen hastalık olarak dikkati çekiyordu.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory, systemic disease of unknown etiology, Mainly, there is a persistent joint inflammation, progressive joint damage and functional deterioration of the joints in RA. Progressive inflammation of the synovial joints leads to synovial pannus formation in the long term, and this process causes the destruction of the cartilages, bones and other adjacent tissues and joint distortions as a result. The aim of this study is to define the clinical characters of the rheumatoid arthritis patients who live in the South Marmara region and to determine the clinical differences between the RA patient who live in other regions.

The 350 patients who applied to Rheumatology department of Uludag University Medical Faculty between the years of 2000-2012 and diagnosed as a RA according to 1987 and updated 2010 criteria of American College of Rheumatology (ACR) were included in this study. The files of the patients reviewed by the electronic archiving system used in our hospital, which is called Avicenna operating system, retrospectively If there was a lack of data in the patients' files, the missing information was obtained by face to face interviews.

The habits of the patients, comorbid diseases, disease-specific information such as, type of disease onset, joint involvements, drug usages and the duration of them, and demographic characteristics of the patients were recorded. Statistical analysis of the data was performed by using SPSS 20.0 statistical package program. Shapiro-Wilk test was used to examine normal distribution of the data. Mann-Whitney U test was used for comparison of anormal distrubition of the data between two groups,. Pearson's chi-square test was used for analysis of categorical data. $p = 0.05$ was determined as a level of significance.

The mean age of patients in our population was 51.7 and found to be consistent with the literature. There was a slight female dominancy in terms of gender distribution. The onset of illness were chronic in the 70% of the patients and acute in the 30 %. Patients who have deformities and who need

to use biological treatments due to an inadequate response to DMARDs, have higher RF titers compared to others. Although the relationship between smoking and anti-ccp is often highlighted in the literature, we did not observe any difference between ccp and RF positivity and titers of them in smokers and non-smokers.

In our study, the incidence of deformity was greater in patients with disease duration of more than 10 years. The necessity of biological agents usage was significantly higher in the group of patients who have deformities compared to the non deformity group. 57% of our patients were using DMARDs and 42,3% were using biological agents. From the perspective of disease modifying slow action anti rheumatismal drugs (DMARD) distribution, 29,4 % of the patients were treating with monotherapy and 70,6 % were treating with combination therapy. 24,9% of the patients were using DMARDs other than methotrexate because of its side effects or intolerance. From the perspective of comorbidities, hypertension was the most common comorbid disease.

GİRİŞ

Romatoid Artrit (RA) etyolojisi belli olmayan, kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. RA'da temel olarak kalıcı eklem inflamasyonu, ilerleyici eklem hasarı ve fonksiyonel bozulma söz konusudur. Sinovyal eklemlerde ortaya çıkan ve ilerleyen inflamasyon uzun dönemde sinovya da pannus formasyonu oluşturarak kıkırdak, kemik doku ve komşu diğer dokularda yıkıma ve sonuçta da eklem deformasyonlarına yol açar. Hastalığın seyrinde görülen inflamasyonun eklem harabiyetine ve ekstraartiküler eklem tutulumuna yol açarak ciddi mortalite ve morbiditeye neden olduğu bilinmektedir (1, 2).

Kronik RA'da tedavi hastadan hastaya farklılık gösterir (3). Hastalığın değişken seyretmesi, prognozunun farklı olması, tedavinin bireyselleştirilmesini zorunlu kılar. RA'da temel tedavi hedefi aktif eklem inflamasyonunun, erozyon ve fonksiyonel kötüleşmenin olmadığı remisyondur (4). Bu amaçla inflamasyonun mümkün olduğu kadar erken ve etkili şekilde baskılanması ve fonksiyon kaybının minimuma indirilmesi tedavinin esasını oluşturur (4, 5).

Günümüzde TNF inhibitörleri ve diğer biyolojik ajanları da içeren RA tedavi stratejilerindeki değişiklikler sonucunda RA'nın seyrinde bir iyileşmeden söz edilebilir. Erken ve etkin tedavi stratejileri ile inflamasyon belirteçlerinde, ekstraartiküler tutulumda ve eklem replasman oranlarında azalma izlenmektedir (6, 7). Biyolojik ajanların kullanıma girmesinden önce de gözlemlenen hastalık sonuçlarındaki iyileşme; konvansiyonel tedavilerin erken kullanımı, iddialı tedavi hedefleri ve komorbiditelerin daha iyi kontrolünden kaynaklanmaktadır (1, 2).

Romatolojik hastalıkların bir çoğunda izlenen coğrafik ve genetik özelliklere göre prezentasyonun, klinik seyrin ve tedaviye yanıtın değişken olması hastalıkların lokal özelliklerinin tanımlanmasına ilginin artmasına neden olmuştur(8). Örneğin RA bazı bölgelerde destrüktif seyretme eğiliminde olduğu, Behçet hastalığı ve Ailevi Akdeniz Ateşi nin belirli ülke ve ırklarda daha sık olduğu, ülkemizde ise bazı bölgelerde yoğunlaşma

gösterdiği bilinmektedir. Bu durum genetik geçişle ve çevresel faktörler ile ilişkilendirilebilir (9). Bu açıdan bakıldığında her ülkenin, her bölgenin kendi popülasyonunda ortaya çıkan hastalıkların klinik prezantasyon, seyir, ilaçlara yanıt gibi parametrelerinde ortaya çıkabilecek farklılıkları değerlendirmesi faydalı olacaktır.

Üniversitemiz Romatoloji bilim dalı referans bir merkez olarak Güney Marmara Bölgesinde romatolojik hastalığı olan kişilere hizmet vermektedir. Bu çalışmada 2000-2012 yılları arasında RA tanısı almış 350 hastanın dosyalarını geriye dönük incelenmiştir. Bu bölgede yaşayanlarda ortaya çıkan RA'nın klinik karakterini tanımlamak ve bunun diğer bölgelerle olan varsa klinik farklılıklarını ortaya koymak amaçlanmıştır. Ayrıca RA tanısı ile kliniği mizde izlenen hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinden yola çıkılarak elde edilen verilerin hastalık progresyonunu tahmin etmedeki başarısının retrospektif olarak değerlendirilmeside amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler

Temel olarak kalıcı eklem inflamasyonu, ilerleyici eklem hasarı ve eklem fonksiyon kaybı ile karakterize olan RA gelişmiş ülkelerdeki erişkinlerin %0,5-1'ini etkilemektedir (3). Hastalığın insidans ve prevalansı coğrafik farklılık göstermektedir (3, 8). Genel olarak RA kadınlarda erkeklere göre 3 kat fazla görülür, hastalık yaşla beraber artış göstererek 65 yaş üstü kadınlarda pik yapar (8, 10). Hastalığın seyrinde görülen bu heterojenitenin farklı genetik özelliklerin, çevresel ve hormonal faktörlerin patogeneizde oynadığı rol ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (9, 11).

Hastalığın gelişiminde çevresel risk faktörleri etkisi olduğu genel kabul görmeye beraber bu faktörler için elde edilen kanıtlar zayıftır. Sigara, alkol ve kahve kullanımı, vitamin D düzeyi, oral kontraseptif kullanımı ve düşük sosyoekonomik durum ve çevresel faktörler konusunda oldukça dikkat çeken ve üzerinde çalışılan konulardır (9, 11). Sigara içimi baskın çevresel bir risk faktörü olup gerek RA oluşumuyla gerekse hastalık şiddeti ile ilişkili görülmektedir (12, 13). Sigara içiminin ayrıca Romatoid faktör (RF) gelişimi ile ilişkili olduğu, ayrıca romatoid nodül ve radyolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği yönünde verilerde mevcuttur (14).

Farklı etnik gruplarda ve coğrafi bölgelerde hastalık sıklığının farklı bulunması hastalıkla ilgili genetik faktörlere dikkat çekmiştir(15). RA'lı hastaların birinci derece yakınlarında hastalık sıklığının azda olsa artmış olması genetik faktörlerin rolünü destekler niteliktedir. Klasik olarak genetik risk taşıyan kişilerde bilinmeyen bir antijen veya patojen sonucu tetiklenen ve sonuçta oluşan kalıcı immun yanıt hipotezi günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır. HLA genleri ile RA ilişkisi de uzun süredir bilinmektedir. HLA DR 4 ile ilişkisi tanımlandıktan sonra aslında bu ilişkinin HLA DR4 ile değil, bu molekül üzerindeki bir amino asit sekansı ortak epitop ve bu sekansı kodlayan allellerle olduğu ileri sürülmüştür. Genetik yatkınlığın açıklanmasında tek başına HLA yeterli değildir. Başka genetik risk faktörleri de tanımlanmıştır. Yine de yapılan çalışmalarda en azından hastaların %50 sinde genetik dışı faktörlerin de etkili olabileceği düşüncesi neden ile çevresel

faktörlerin hastalık ile ilişkili olarak araştırılmıştır. Yapısal varyasyon gösteren genetik bölgelerin tanımlanmasında (tek nükleotid polimorfizimleri) ilerleme sağlanmıştır. 30'dan fazla genetik bölge RA ile ilişkilidir (1, 2, 8, 15).

RA gelişimi sırasında antijenlerin sitrülasyonu adı verilen bir süreçle değişime uğradığına inanılır. Bu basamakta arjinin aminoasidinin sitrülüne post-translasyonel modifikasyonu gerçekleşir. RA ile ilişkili genetik risk faktörlerinin özellikle anti CCP pozitif ve anti CCP negatif hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Üzerinde en çok çalışılan çevresel risk faktörü ise özellikle anti CCP pozitif hastalıkta ve HLA-DRB1 allellere sahip olanlarda sigara içiciliğidir (1, 2, 11, 16).

RA, birçok hastalık alt grubunu kapsayan bir klinik sendrom olarak kabul edilmektedir. Bu farklı alt gruplar birçok inflamasyon basamağını başlatır ve bu basamakların son ortak yolu sonucu olarak kalıcı sinovyal inflamasyon ve inflamasyonla ilişkili olarak eklem kıkırdağının ve altındaki kemiğin hasarı gelişir. Patogeneizde Tümör nekroz faktörün (TNF) T ve B lenfositler arasındaki etkileşimlerin sonucunda sinovyal aşırı üretimi önemli bir basamaktır. TNF'nin aşırı üretim ve ekspresyonunu sinovyal inflamasyon ve eklem hasarı ile sonuçlanır. T ve B lenfositler arasındaki etkileşimler, sinovya benzeri fibroblastlar ve makrofajlar gibi birçok nedenlere bağlı olarak ortamda fazla bulunan TNF, IL-6, IL 1 gibi birçok sitokinin aşırı üretimine yol açar (1, 2, 17, 18).

Romatoid artritlen etkilenen bir eklemden baskın hücre popülasyonu sinovyal ve kıkırdak hücreleridir. Sinovyal hücreler fibroblast benzeri ve makrofaj benzeri sinoviositler olarak ayrılabilir. Proinflamatuvar hücrelerin aşırı üretimine esas olarak makrofaj benzeri sinoviositlerin neden olduğu düşünülmektedir. Fibroblast benzeri sinoviositler RA'da anormal davranış gösterirler. Deneysel modellerde fibroblast benzeri sinoviositlerin kıkırdakla beraber yerleştirilmesi kıkırdağın invazyonuna yol açar ve bu durum eklem hasarı ile sonuçlanır (2, 17, 18).

RA'da kesin tanı konulmasını tek başına sağlayacak klinik, radyolojik ya da serolojik bir test yoktur. Hastalığı düşündüren klinik bulgularla birlikte radyolojik ve laboratuvar verilerinin olması tanı konulmasını sağlayabilir.

Ancak hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak güç olabilir ve hastalıkla ilişkili yakınmaların başlaması ile kesin tanının konulması arasında geçen süre 1 ay ile 10 yıl arasında değişebilir. Bu hastalığın erken döneminde, eklem tutulumunun asimetrik özellikler göstermesi, aralıklı bir eklem tutulum biçiminin olması ve RF negatif olması ile ilişkili olabilir (19-21).

ACR tarafından 1987 yılında yeniden gözden geçirilmiş olan tanı kriterleri bilimsel çalışmalar için kullanılmak amacıyla ortaya konulmuştur. ACR 1987 kriterlerinden (Tablo 1) ilk dört ölçütün en az 6 hafta devam etmesi gerekmektedir (2, 22). Bu kriterler özellikle klinik çalışmalarda araştırmacılara homojen hasta grupları ile çalışma imkanı sağlar. ACR 1987 kriterleri erken inflamatuvar artritli hastalarda sınıflama için düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle kısıtlılık gösterir. Daha sonra RA gelişen erken inflamatuvar artritli hastaları saptamada başarısızdır. Erken artritli hastaların 1987 sınıflama kriterlerini doldurmasını önleyebilir veya erteleyebilir (22). Modern tedavi ile eroziv eklem hasarı ve eklem dışı hastalık gibi geç değişiklikler önlenemez.

Halen 1987 kriterlerini karşılamayan erken artritli hastalar için sonuçların tahmini için bazı prospektif gözlemsel çalışmalardan tahmin modelleri geliştirilmiştir. Birçok faktör hasta'da RA gelişip gelişmeyeceğini ortaya koyabilir. İnflamatuvar artrit varlığında, yüksek akut faz reaktanları, uzamış sabah tutukluğu, özellikle RF ve anti CCP gibi serumda bulunan otoantikorlar gibi sistemik inflamasyon kanıtları hastaların RA geliştirme olasılığını artırır. Sorunların ve yeni gelişmelerin sonucu olarak ACR ve EULAR erken artrit için eklem tutulumu, otoantikor varlığı, akut faz cevabı ve semptom süresini değerlendirmeye alan yeni sınıflama kriterleri geliştirmiştir (22).

Tablo 1: ACR 1987 tanı kriterleri

Kriterler	Açıklama
1-Sabah sertliği	Eklem çevresinde 1 saatten fazla
2-En az 3 eklemdede artrit	En az 3 eklem bölgesinde hekim tarafından gözlenen artrit
3- El eklemlerinde artrit	En az bir eklem bölgesinde artrit
4- Simetrik artrit	Aynı eklem bölgesinde bilateral artrit
5- Romatoid Nodüller	Kemik çıkıntılar eklem ekstansör yüzde
6- RF pozitifliği	Herhangi bir yöntemle RF pozitifliğinin gösterilmesi
7- Radyolojik Bulgular	Ön arka el grafisinde tipik erozyonların görülmesi

En az 4 bulgu olmalı ve ilk 4 bulgu 6 haftadan uzun sürmeli. **RF**: romatoid faktör.

ACR / EULAR 2010 Kriterleri: (RA tanısı için 6/10 puan)

1) Eklem tutulumu (0-5)

- Bir orta-büyük eklem (0)
- 2-10 orta-büyük eklem (1)
- 1-3 küçük eklem (büyük eklem sayılmaz) (2)
- 4-10 küçük eklem (büyük eklem sayılmaz) (3)
- 10'dan fazla eklem (en az biri küçük eklem) (5)

2) Seroloji (0-3)

- Negatif RF ve negatif anti CCP (0)
- Düşük pozitif RF veya düşük pozitif anti CCP(2)
- Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif anti CCP (3)

3) Akut faz reaktanları (0-1)

- Normal CRP ve normal ESH (0)
- Anormal CRP veya anormal ESH (1)

4) Semptom süresi (0-1)

- 6 haftadan az (0)
- 6 haftadan fazla (1)

Klinik Bulgular

RA'nın klinik olarak birbirinden farklı başlangıç özellikleri gösterdiği bilinmektedir (23, 24). Hastaların yaklaşık %70'inde bir kaç hafta ile ay arasında değişen sinsi bir başlangıç söz konusudur. Hastaların önemli bir kısmında ateş halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar eklem bulgularına eşlik edebilir (25-27). RA için tipik olan el ve ayak eklemlerinin akut veya subakut artrit bulguları ile başvuran hasta sayısı azdır (2, 28, 29). Bu hastalarda klinik bulgular tanı için yeterli olurken, kronik seyir gösteren hastalarda tanı gecikmekte, hatta farklı tanıları konulabilmektedir. Sabahları eklemde oluşan ödem ve inflamasyona bağlı gelişen ve bir saatten uzun süren sabah tutukluğu RA için önemli bir bulgudur. Sabah tutukluğu diğer inflamatuvar artropatiler ve myopatilerin seyrinde de görülebilir de RA'nın inflamatuvar olmayan eklem hastalıklarından ayırt edilmesinde yardımcı bir faktördür (24, 26, 27).

Eklem Tutulumu

RA'lı olgularda hastalığın seyrinde tüm sinovyal eklemler tutulabilir. Özellikle el ve el bilekleri eklemleri ve özellikle proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerde görülen fuziform şişlik hemen hemen bütün vakalarda görülür. Artrit dışında erken dönemde, tenosinovit, karpal tünel sendromu gibi eklem dışı bulgularda izlenebilir. RA çoğunlukla proksimal interfalangeal(PIF) ve metakarpofalangeal (MKF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar ve ardından el bilekleri dizler dirsekler ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Diz, omuz, gibi eklemler RA'de daha az sıklıkla tutulurken, temporomandibuler, sternoklavikuler, krikoaritenoid eklem tutulumu oldukça nadirdir (24).

RA'lı hastaların yaklaşık %15'inde ilk tutulan eklem dizlerdir. RA'lı olgularda diz tutulduğunda her iki kompartmanda etkilenirken osteoartrozda diz tutulumunda sadece medial bölümün tutulması dikkat çekici ve ayırt edici bir özelliktir. Diz tutulumu bulunan olgularda, sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru uzanımı sonucu oluşan Baker kisti RA'lı olgularda tromboflebit ve derin ven trombozu ile karışabilir ve ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (24, 29, 30).

Ayak ve ayak bilek eklemleri, RA'lı hastaların %20'sinde ilk tutulan eklemlerdir. Ayak ve ayak bileğinin etkilendiği RA'lı hastalarda bu eklemlerin yük taşımaları nedeni ile ağrı ve hareket kısıtlılığı klinik olarak ön plana geçer. Metatarsal eklemlerin tutulması sonucu ayak ön kısmında genişleme, halluks valgus ve çekiç parmak şeklinde deformiteler gelişebilir ve bu bulgular RA'lı hastalarda geç dönem bulgularıdır (24, 27, 30).

RA'lı hastaların üçte birinde görülen servikal vertebra tutulumu nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. En sık atlantoaksiyel (C1-C2) eklem tutulumu görülür. Servikal tutulum sonucu gelişen servikal kordun baskı altında kalması sonucu oksipital bölgeye yayılan ağrı, üst ekstremitelerde parestezi, pozisyon hissinin kaybı, reflekslerde artış sfinkter kusurları gibi çeşitli nörolojik semptomlar oluşabilir (24, 30).

Eklem Dışı Belirtiler

RA'lı olgularda temelde etkilenen bölgenin sinovyum olmasına karşın hastaların bir kısmında sistemik semptomlar ve ekstraartiküler bulgular hem tanı anında hem de hastalık sırasında görülebilir. RA'lı genç erkek hastalarda, RF ve HLA-DR4 pozitif bulunan olgularda şiddetli ve eroziv nitelikte hastalık seyri daha sık görülmektedir. Halsizlik, hafif ateş, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar zaman zaman klinik tabloya hakim olarak artiküler bulguların önüne geçebilir. Ekstra artiküler tutulum RA'lı hastaların yaklaşık %40 oranında görülür. Bir grup olguda eklem dışı tutulum hastalığın başlangıç bulgusu olabilir. Eklem dışı belirtiler, seropozitif olan hastalarda daha sıklıkla görülür (1, 2, 16).

RA seyrinde görülen romatoid nodüller seropozitif, destrüktif seyirli hastalarda hastalığın ileri dönemlerinde görülürler. Romatoid nodül sıklığı seropozitif hastalarda yaklaşık %20 iken, seronegatif hastalarda oldukça seyrek olarak görülürler. Romatoid nodüller basınca maruz kalan bölgelerde, sıklıkla ekstensör yüzeylerde, ağrısız, sert, birkaç mm ile birkaç cm arasında değişen boyutlarda izlenirler. DMARD ile tedavi sırasında hastalık aktivite sinde gerilemeye paralel olarak küçülür ve hatta kaybolabilirler. Mtx ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinden bağımsız olarak nodüllerde büyüme ve sayıca artış saptanabilir (31). Periferik nodül oluşumu dışında RA seyri

sırasında başta akciğer, skleralar, larenks ve kalp olmak üzere bir çok visseral organda nodül olabilmektedir. Visseral nodül oluşumu literatürde %30-50 gibi oranlarda bildirilse de ülkemizde % 10 civarında görülmektedir (24, 31).Visseral nodüller genellikle asemptomatik olmakla beraber akciğerde izlenen periferik yerleşimli nodüllerin nadiren kaviteleşerek plörezi veya bronkoplevral fistüllere neden olabildikleri ve tümör veya tüberküloz gibi hastalıklar ile ayırıcı tanı karışıklıklarına yol açabildikleri bilinmektedir.

Kalp ve Akciğer Tutulumu

RA'da seropozitif, romatoid nodüllü olan hastalarda kalp tutulumu daha fazladır. Kapak tutulumu, ekokardiografik inceleme ile hastaların %30 kadarında bildirilmiş ise de bu, genellikle hemodinamik bir bozukluğa yol açmaz. Koroner arterler ise romatoid vaskülitte bağlı olarak tutulabilirler. Kalp tutulumunun en sık görülen şekli olan perikardit, genellikle asemptomatik seyreder ve hastalık süresi ile bir ilişkisi yoktur. Myokard tutulumu daha seyrek ve olguların çoğunda asemptomatiktir ve ön planda diyastolik fonksiyonu daha fazla bozan bir myokardit şeklindedir. Hastalığın seyri sırasında ileti sistemini etkileyen myokardial fibrozis ve myokardiyal nodül gelişimi de görülebilir (1, 2, 24).

RA süresi ve şiddetinden bağımsız olarak sık görülen akciğer tutulumu şekli plözidir ve genellikle asemptomatiktir. Hastalığın seyri sırasında tedavi ile veya spontan olarak gerileyebilir. Plözinin aksine diffüz interstisyel fibrozis genellikle geç bir bulgu olup seropozitif erkek hastalarda daha sık görülür. Kliniği idiyopatik akciğer fibrozu ile aynı özellikleri taşır ve kullanılan görüntüleme yöntemine bağlı olarak hastaların %20'sinde tespit edilebilir(1, 2, 16, 26, 27).

Göz, Nörolojik, Renal Tutulum

Kuru göz şeklinde kendini belli eden keratokonjonktivitis sicca, en sık görülen göz bulgusudur (%10-35). Hastalık şiddetinden bağımsız olarak hastalığın geç dönemlerinde görülür. Nodüler veya diffüz episklerit, gözde ani kızarma ve ağrı semptomlarıyla kendini gösterir, görme yeteneğini nadiren etkiler. Daha seyrek görülmesine karşın sklerit prognostik olarak önem taşır.

Nodüler, diffüz ve nekrotizan olabileceği gibi görme kaybına da neden olabilir (2, 24, 27, 30).

RA'da görülen nörolojik belirtiler servikal vertebra tutulumu, tuzak nöropati, periferik nöropati ve vaskülitte bağlı gelişen mononöritis multipleks olarak özetlenebilir (2, 26, 32).

Romatoid vaskülit seropozitif, nodüllü ve eklem harabiyeti olan hastalarda geç dönemde ortaya çıkan bir komplikasyon olmasına karşın eklem bulgularının aktif olmadığı dönemlerde de görülebilir. Klasik olarak bir küçük damar vaskülitidir ve en sık olarak tırnak dibi kapilerinde tromboz, parmak uçlarında infarktlar ve bacak ülserleri şeklinde görülebilir (1, 2, 26, 27).

RA'da renal tutulum nadirdir. RA'lı bazı hastalarda hafif seyirli bir membranöz glomerülonefrit görülebilirse de, asıl böbrek bozuklukları sistemik amiloidoz ve ilaç ilişkili nefrotoksisitedir. Amiloidoz RA'da hastalığın geç dönemlerinde proteinüri ile kendisini belli eden AA amiloidoz şeklindedir. Primer amiloidoz daha nadirdir (1, 2, 24, 26, 27).

Romatoid Artrit Değerlendirmesi

RA'da değerlendirme esas olarak eklem inflamasyonuna dayanır. Doktor bazlı değerlendirmeler şiş ve hassas eklem sayısı ile beraber global değerlendirmeleri (sağlık durumu ve hastalık aktivitesi gibi) ele alır. Standart eklem değerlendirmesi el, üst ekstremitte ve dizleri içine alan 28 eklem odaklanmıştır. Laboratuvar ölçümleri ise ESH, CRP veya her ikisini birden içermektedir. Hasta bazlı ölçümler ise ağrı, global değerlendirme ve özürüllüğü değerlendirir (33).

Bireysel değerlendirmelerin birleştirildiği bu değerlendirme ölçekleri klinik, deney ve gözlemsel çalışmalarda sıklıkla kullanılır. Hastalık aktivite skoru 28 (DAS28), 28 şiş ve hassas eklem (el, üst ekstremitte ve dizler), hastanın global değerlendirmesi ve ESH ölçümlerinin birleştirir. Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksinde, 28 şiş ve hassas eklemle beraber, doktorun ve hastanın global değerlendirmesini ve CRP kullanılır. Klinik hastalık aktivite indeksi benzer olmakla beraber CRP bu değerlendirmenin dışında bırakılmıştır(33).

ACR iyileşme kriterleri; eklem sayısı ve diğer bir çok ölçümü (hasta ve doktorun global değerlendirmesini, ERH, ağrı ve HAQ) içerir. Yedi ölçümden 5'inde %20 (ACR20), %50 (ACR50) ve %70 (ACR70) iyileşmeyi değerlendirir. Bu değerlendirme ölçeklerindeki yüksek değerler aktif artriti ve yüksek ağrı derecesini gösterebileceğinden dikkatle yorumlanmalıdır. Klinik ve görüntüleme değerlendirmelerinin yapılması için en uygun sıklık bilinmemektedir. Erken RA'da klinik değerlendirmelerin birkaç ayda bir, yerleşik stabil RA'da ise yıllık yapılması önerilmektedir (33-39).

Laboratuvar

RA tanısında ideal bir laboratuvar testi yoktur. Laboratuvar bulguları RA'ya özgü değildir ve esas olarak klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılırlar (37).

RA seyirinde kronik hastalık anemisi, lökositoz, trombositoz gibi nonspesifik laboratuvar anormallikleri izlenilebilir. Hastalık aktivitesi veya steroid kullanımına bağlı lökositoz, altın kullanımı veya akciğer tutulumuna eşlik eden eozinofili hastalık seyri sırasında görülebilir. RA'lı olgularda hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak demir kullanımı bozulmasına, steroid olmayan antiinflamatuvar (NSAİİ) veya immünoşüpressif ilaçlar kullanımına bağlı olarak gelişen anemi görülebilir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkili olarak nedeni tam bilinmeyen trombositoz, RA'da sık görülür. Trombositopeni ise Felty sendromu ve immünoşüpressif ilaç kullanımı dışında nadirdir (1, 2).

ESH, CRP ve diğer akut faz belirteçleri, RA'nın aktif dönemlerinde yükselirler. CRP ve ESH yüksekliğinin, eklem hasarı ve radyolojik kötüleşme ile pozitif bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Hastaların %5'inde RA aktif olmasına rağmen ESH normal olabilir (19, 20, 40-43).

RF, RA'nın klasik antikorudur. Sağlıklı bireylerde %2-4 oranında görülürken, yaşla birlikte görülme sıklığı artarak 60 yaş üstünde bu oran %10-20 lere kadar çıkabilir. RF testi klinik olarak RA'lı olgular dışında klinik özellikleri RA ile karışabilen Sjögren, SLE gibi romatolojik hastalıklarda pozitif olabileceği gibi, HBV, HCV, bakteriyel endokardit gibi bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda da pozitif olabilir. RF, RA'lı olguların %70-80'inde pozitif

bulunmasına karşın tek başına RA tanısı için özgül değildir. RF, IgG'nin Fc parçasına karşı sinovyal plazma hücrelerince sentezlenen IgM tipi oto antikorlardır. RA'lı hastaların serumunda IgG, A, E tipi antikorlar da saptanmasına karşın klinik pratikte en sık IgM tipi kullanılmaktadır. Günümüzde RF sıklıkla nefelometrik yöntem veya ELISA yöntemi ile ölçülmektedir. Her iki yöntem içinde 20 IU/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edilir. RF'nin titresi ile hastalık aktivitesi, eklem erozyonu ve eklem dışı tutulum arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Seropozitif RA'de romatoid nodül ve vaskülit daha sık görülürken mortalitede daha yüksek bulunmuştur (6, 19, 20, 39, 43, 44).

RA tanısında kullanılan diğer önemli bir otoantikor ise anti CCP dir. Bu antikorların hedefi olan antijenik yapı arginin aminoasidinin deaminasyonu ile oluşan sitrullin aminoasididir. Anti CCP pozitif hastaların çoğu aynı zamanda RF pozitif olmasına rağmen, anti CCP tanısız açıdan daha duyarlı ve özgül olup progresif eklem hasarı gibi kötü prognostik özellikler için daha iyi bir belirteçtir. Klinik çalışma sonuçları RF ve anti CCP pozitif hastaların, otoantikorları negatif olanlardan farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (19, 20, 43). Örneğin histolojik olarak anti CCP pozitif hastalığı olanlar sinovyal dokuda daha fazla lenfositte sahipken, anti CCP negatif RA'lı hastalarda daha fazla fibrosis ve sinoviyal tabakanın kalınlığında artış mevcuttur. Anti CCP pozitifliği artmış eklem hasarı ve düşük remisyon oranları ile ilişkilidir (40, 41, 45). RA hastalarının %50-80'inde RF, anti CCP veya her ikisi birden bulunur. Anti-CCP antikorlarının klinik açıdan RA açısından risk altında olan ancak tipik klinik bulguları taşımayan kişilerde, RA'nın ortaya çıkabileceği konusunda güçlü bir tahmin değerine sahiptir. Ayrıca anti CCP RA ile ayırıcı tanıya giren SLE, Psöriyatik artrit ve Sjögren sendromu gibi hastalıkların ayırımında da yardımcıdır. Anti CCP varlığında erozyon gelişimi daha fazladır. Bu nedenle, anti-CCP antikorlarına sahip hastalara uzun etkili ilaçların erken dönemde başlanması konusunda yol gösterici role sahip olabilirler. IgM-RF ve anti CCP antikorlarının beraber değerlendirilmesi RA tanısını doğrulama da daha yararlı olduğu söylenebilir. Çünkü RF negatif RA'lı olguların yaklaşık %40'ında anti CCP antikor pozitifliği saptanmıştır (16, 19, 20, 28, 39, 43, 46).

Tanıda Radyografik Bulgular

Juksta-artiküler erozyonlar yerleşmiş RA'nın bulgusu olup genellikle geri dönüşümsüzdür. El ve ayak röntgenlerinde yaygın hasarlar RA'nın yeterince kontrol edilemediğini gösterir. RA'da radyolojik bulguları erken ve geç dönem bulguları olarak incelemek uygundur. Özellikle erken evre bulguları klinik özellikler belirginleşmeden önce ortaya çıktığı için tanımak önem taşır. Eklemlere yerleşmiş erozyonların varlığı hastalık süresi ile sıkı beraberlik gösterir. Ancak, uzun süreli klinik bulguları olan bazı olgularda, hiçbir radyolojik bulgu olmayabilir. US ve MR gibi yeni görüntüleme yöntemleri ile birlikte geri dönüşümlü ve dönüşümsüz yapısal değişiklikler değerlendirilebilmektedir.

Erken dönemde RA'lı olgularda yumuşak doku şişliği, periartiküler osteopeni, eklem aralığında daralma ve erozyonlar şeklinde özetlenebilir. Hastalığın ilk yılında, hastaların %15-30'da direkt filmde saptanabilen erozyonlar en sık MKF eklemleri, PİF eklemleri ve karpal kemikler seviyesindedir. Hastalık süresi iki yılı geçen olgularda erozyonların görülme sıklığı artarak %90'lara ulaşır. Subluksasyon ve luksasyonlar gibi radyolojik bulgular sıklıkla hastalık tanısından yıllar sonra ortaya çıkar. MKF eklemlerdeki subluksasyon unlar deviasyona yol açar. PİF'de fleksiyon, DİF de ekstansiyonun oluşturduğu düğme iliği ve PİF'de ekstansiyon, DİF'de fleksiyonun oluşturduğu kuğu boynu deformiteleri geç dönem bulguları olarak bir çok hastada görülebilir (20, 32, 47-49).

Tedavi

RA tedavisinde son yıllarda ortaya konulan agresif ve erken tedavi yaklaşımları ve yeni tedavi seçenekleri ile prognoz ve hastalık seyrinde belirgin düzelme olmasına rağmen halen istenilen noktada olunmadığı genel kabul görmektedir. RA'nın tedavisi için ACR, EULAR dışında çok sayıda ulusal ve yerel klavuzlar mevcuttur Temel tedavi hedefi remisyon sağlamak veya düşük hastalık aktivitesini sürdürmektir. Bu hedef DMARD monoterapisi ile DMARD kombinasyonları ve DMARD-biyolojik ajanların kombinasyonları ile elde edilebilir. Sıkı kontrol, remisyon veya düşük hastalık aktivitesi sağlanıncaya kadar tedavinin artırılmasını içerir (50, 51).

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

NSAİİ'lerin kullanımı, en sık tercih edilen ve hem analjezik hem de antiinflamatuvar etkisinden dolayı belki de RA'da en etkili olan yardımcı tedavi şeklidir. NSAİİ'ler ağrıda ve sabah tutukluğunda azalmaya neden olduğu için RA'nın semptomlarının kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır. Siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerini inhibe ederek prostoglandin oluşumunu bloke eder ve böylece terapötik etkilerini oluşturur. NSAİİ ilaçların RA tedavisinde kullanımı sınırlı etkileri, uzun dönemde hastalık kontrolünü sağlayamaması, gastrointestinal (Gİ) ve kardiyak toksik etkileri nedeniyle kısıtlanmaktadır. NSAİİ kullanımında özellikle 4 haftadan daha uzun süreli kullanımda %25-35 yan etki görülmektedir. NSAİİ ilaç kullanan hastalar Gİ toksisite için risk altındadırlar. Bu ajanlar günümüzde proton pompa inhibitörleri ile birlikte kullanılmakta ve riskleri en aza indirmek için kısa etkili olanlar tercih edilmektedir (52).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin RA'nın tedavisine uzun yıllardır başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Semptomatik rahatlamanın yanı sıra ciddi ve geniş yan etki profili nedeniyle ilacın tedavideki yeri konusunda endişeler ve belirsizlik oluşmuştur. Ancak son dönemde düşük doz glukokortikoid kullanımının RA'nın radyolojik progresyonunu geciktirdiği gösterilmiştir.

RA'ya bağlı semptom ve bulguların baskılanmasında şimdiye kadar bulunmuş en etkin ilaç halen kortikosteroidlerdir. Günümüzde kortikosteroidler inflamasyon semptomlarını güvenilir ve hızlı bir şekilde azaltabildikleri için RA tedavisinde oral, intravenöz ve intraartiküler enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadırlar. Eklem yakınmaları NSAİİ'lerle kontrol edilemeyen hastalarda, yavaş etkili ilaçların etkisi başlayıncaya kadar steroidler bir köprü tedavisi olarak kullanılır. Vaskülit, akciğer tutulumu veya sklerit gibi ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda aktif RA'lı hastalarda steroid tedavisi kaçınılmazdır. Yakın zamanda elde edilen kanıtlar düşük doz steroidlerin eklem hasarını yavaşlattığını ve bu nedenle hastalığı modifiye edici potansiyelleri olduğunu da ortaya koymuştur. Ancak steroidlerin kısa ve uzun dönemdeki çok çeşitli yan etkileri göz önüne alınarak dikkatlice ve seçici

olarak kullanılmaları gerekir. Osteoporoz gelişimi, hipertansiyon, kilo alımı, sıvı retansiyonu, hiperglisemi, katarakt gelişimi, deri fragilitesinde artma ve prematüre ateroskleroz başlıca yan etkilerdir. Üç-altı aydan uzun süre steroid tedavisi alması planlanan bütün hastalara diyetle veya suplemler olarak 1500 mg/gün elemental Ca ve 400-800 IU/gün vitamin D verilmelidir (50, 53, 54).

Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar

DMARD'lar RA tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Hastalığı modifiye edici ilaçlar, eklem hasarını önleyebilme ve azaltabilme, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonunu koruyabilme özelliğine sahiptirler. Bu ajanların etki mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılammıştır. İlaçların etkisi birkaç ay içinde başladığı için yavaş etkili ilaçlar olarak da bilinirler. RA'da erozyonlar ve kalıcı eklem hasarı özellikle hastalığın erken döneminde gerçekleştiği için, yeni tanı alan RA hastalarının tümüne kontra endikasyon olmadıkça tanı konduktan sonra en kısa sürede DMARD başlanmalıdır (50, 53, 55, 56).

En sık kullanılan DMARD'lar arasında hidrosiklorokin (HCQ), klorokin (CQ), sülfasalazin(SSZ), metotreksat ve leflunomid(LEF) sayılabilir. Azatioprin (AZA), altın tuzları, minosiklin ve siklosporin daha az kullanılan DMARD'lardır. DMARD'ların kullanımı sırasında alınacak ilk ve en önemli karar hastaları hastalık şiddetine göre ayırmaktır. Hafif şiddetli hastalığı olanlar için ilk tedavi NSAİİ, oral düşük doz steroidler, intraartiküler steroidler ve/veya HCQ oluşabilir. Daha agresif hastalığı olanlar için daha hızlı bir şekilde genellikle MTX olmak üzere DMARD'lara başlamak ve eğer cevap alınamazsa bir diğerine geçmek gerekli olabilir. Ancak DMARD'ların analjezik etkileri yoktur. Klinik fayda sağlamadan önce haftalar aylar geçebilir. DMARD'ların olumsuz etkileri hafiften ciddiye kadar değişiklik göstermektedir. DMARD kullanan hastalar tedaviye yanıt ve toksik yan etkiler yönünden belirli aralıklarla izlenmelidir (50, 53, 55, 56).

Hidroksiklorokin

HCQ düşük toksisite profili, kolay uygulanması, düşük maliyeti ve hamilelikte görünür güvenilirliği RA'da kullanımını çekici kılar. İlacın immunsupresif etkisi olmadığı için hastalarda enfeksiyon riski artmaz. İlacın klinik cevabını görmek için 6 ay beklemek gerekir. HCQ eklem ağrısını, şişliğini ve fiziksel fonksiyonu iyileştirir ve radyografik progresyonu azaltır fakat monoterapi olarak HCQ hafif hastalığı olanlarla sınırlanmalıdır. Daha sıklıkla yardımcı tedavi olarak kullanılır. Alışılmış oral günlük dozu 200-400 mg'dir (55-57).

Sülfasalazin

SSZ, salisilat ve sülfapiridin molekülünün kombinasyonudur. Salisilat içeriğine bağlı antiinflamatuvar etkinliğine ek olarak, MTX'a benzer immüno modülatör etkinliğe sahip görünmektedir. SSZ sıklıkla diğer DMARD'larla kombine olarak kullanılmaktadır. Diğer antiromatizmal ilaçlarla etkileşimi nadirdir. İlaça başlama dozu genellikle günde iki doz oral 500 mg şeklindedir, birer hafta ara ile 500 mg'lık artışla tedrici olarak günde 2-3 gr doza erişilir. Bu şekilde ilacın yarattığı GI intolerans daha azdır. Sülfalalerjisi olanlarda ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olanlarda SSZ kontrendikedir. SSZ, MTX üzerine potansiyel avantajları, düşük maliyet, hamilelik süresince rölatif güvenilirlik ve düşük hepatotoksisite ve daha düşük kemik iliği toksisitesi insidansını kapsar. SSZ, kronik hepatit C enfeksiyonu veya diğer karaciğer bozuklukları olan hastalarda önemli bir seçenektir. SSZ'nin etkinliği MTX ve LEF etkinliğine eşdeğerdir. Etkisi genelde bir iki ay içinde görülmeye başlar. Hafif şiddette hastalığı olan ve eklem radyografilerinde az oranda erozyonu olan hastalarda SSZ monoterapi için özellikle tercih edilebilir. RA'da gerek klinik gerek laboratuvar iyileşme yanında radyolojik olarak erozyon oluşumunu da yavaşlattığı saptanmıştır (58-60).

Metotreksat

MTX, hem tek başına hem de diğer başka uzun etkili ilaçlarla birlikte RA tedavisinde en sık kullanılan ve genellikle de ilk seçilen ilaçtır. MTX bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, hücre proliferasyonunda önemli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır. Etkisi

erken dönemde (ilk aylarda) başlar ve ilaca devam oldukça iyidir. Hastalarda beş sene sonra MTX'a devam oranı %50 iken, bu oran diğer DMARD'larda %20 civarındadır. Metotreksat RA'da radyolojik erozyonların ilerlemesini yavaşlatmaktadır. 4-8 hafta içinde pozitif yanıt alınmaz ise ve toksisite yoksa, doz arttırılır (2.5-5 mg/hafta, her ay). Tedaviye yanıtın yetersiz olduğuna karar verilmesi için dozun 20-25 mg/haftaya çıkarılması veya oral tedavide olan ve yanıt alınamayan hastalarda subkutan veya intramuskuler enjeksiyona geçilmesi önerilmektedir (56, 61, 62).

Leflunomid

Primidin sentez inhibitörüdür. Etkisini birinci ayda göstermeye başlar. Yükleme dozu verilmeyen hastalarda kararlı plazma düzeyine ulaşmak için 2 ay beklemek gerekir. Leflunomid kullanımı ile diyare, dispepsi, bulantı, kusma gibi GI yakınmalar olabilir. Döküntü, kaşıntı, alopesi gibi dermatolojik reaksiyonlar %10 civarındadır. En önemli yan etkisi karaciğer üzerinedir. Hastaların %5-10'unda görülen Karaciğer enzimlerinde yükselme genellikle doz azaltılınca veya ilaç kesilince normale döner. MTX ve LEF birlikte kullanıldığında hepatotoksisite riskinin arttığına dair kanıt yoktur ve aktif RA tedavisinde kombinasyon başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Pansitopeni, periferik nöropati, interstisyel pnömoni, baş ağrısı, parestezi diğer yan etkileridir. Kontrendikasyonları alkolizm, hamilelik, aktif karaciğer hastalığı ve renal yetersizliktir (63, 64).

Altın

Altın bileşenleri RA tedavisinde kullanılan en eski sentetik DMARD grubudur. Etki mekanizması henüz çok az anlaşılabilmiştir. Altın makrofaj ve B hücre fonksiyonlarını etkiler ve matriks metalloproteinazlarının ve antikorların üretimini modifiye edebilir. Bazı altın preparatları sadece intramusküler yoldan (altın sodyum tiyomalat ve altın sodyum tiyoglukoz) uygulanabilir. 10 mg/hafta ile başlanır ve haftalık doz artışları ile 50 mg/hafta dozuna kadar çıkılabilir. En uzun etki başlama süresine sahip DMARD olan altının klinik etkileri genellikle tedavinin 4-6. aylarına kadar ortaya çıkmamaktadır. Oral formu olan auronofin genellikle 6 mg/gün olarak iki bölünmüş dozda başlanır ve üç ay sonra 9 mg/gün dozuna çıkarılır. Enjektabl

altın özellikle eklem progresyonu üzerinde oral formundan daha etkilidir. Genellikle iyi tolere edilir ancak ciddi alerjik reaksiyonlara (raş), stomatite, proteinüriye ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ve hızlı ilaç kesilmesini gerektiren aplazilere neden olabilir. Yan etkilerin sıklığına bağlı olarak nadiren kullanılmasına rağmen altın monoterapi olarak veya prednizon veya MTX'la kombine şekilde refrakter hastalarda alternatif olarak kullanılabilir (65).

Diğer DMARD'LAR

AZA, siklofosfamid, siklosporin, D-penisilamin, takrolimus ve tetrasiklin deriveleri (minosiklin, doksisisiklin) RA tedavisinde bazen kullanılmaktadır. AZA ve siklofosfamid kullanımı, yan etkileri (myelosupresyon, enfeksiyon ve uzun dönem kullanımda malignite riskinde artış ve hepatotoksisite) nedeniyle azalmaktadır. Siklosporin özellikle MTX ile kombinasyonda etkin bir DMARD olmasına rağmen çoğu vakada geri dönüşümlü olabilen toksisiteleri (hipertrikoz, tremor, diş eti hiperplazisi, hipertansiyon ve doz ilişkili renal fonksiyon kaybı) nedeniyle yaygın kullanımını önlemektedir. Tetrasiklin deriveleri metalloproteinaz aktivitesini inhibe eder ve hastalığın erken dönemlerinde bazen birleşik tedavide kullanılır. Daha güvenli ve etkili DMARD'ların varlığı nedeniyle ve etkin biyolojik ajanların kullanıma girmesi ile birlikte bu DMARD'lar daha çok refrakter hastalarda ve diğer tedavilere toleranssızlığı olanlarda kullanılmaktadır (1, 2, 27, 65).

TNF İnhibitörleri

RA'te inflamatuvar cevabın oluşmasında ve bunun artarak devam etmesinde TNF- α merkezi rol oynar. RA'lı hastaların sinovyumlarında TNF- α ve TNF- α reseptörlerinin aşırı miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. TNF inhibitörleri ilk lisans alan biyolojik ajanlardır, bunları abatacept, rituximab ve tocilizumab takip etmiştir. Biyolojik ajanların etkinliği özellikle yeterli tedavi edilmemiş veya tedaviye yanıtız olan hastalarda çarpıcıdır (51, 65-67).

Biyolojik ajanlar geleneksel olarak metotreksatla kombine edilirler. Başlangıçta bu kombinasyon antikör oluşumunu azaltmak amaçlı iken, potansiyel olarak etkinliği de artırır. LEF kombinasyonlarda MTX'ın yerini alabilir. TNF inhibitörleri ile artmış tüberküloz riski önemlidir ve bölgesel

klavuzları takip ederek uygun taramalar yapılmalıdır (akciğer filmi, PPD testi, Myobacterium tuberculosis için seroloji). Tarama Hepatit B ve C enfeksiyonları için de gereklidir. Biyolojik ajanların uzun dönem riskleri çalışmaların meta-analizleri ve rutin pratikte elde edilen kayıtlar ile değerlendirilmiştir (51, 65, 68, 69). Enfeksiyonlar TNF tedavisi sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir problemdir. Bakteriyel enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonları tedavi sırasında karşılaşılabilen sorunlardır (68, 69). TNF ilaçları ile kanser ilişkisi endişe kaynağı olmasına karşın son dönemde elde edilen veriler bu endişelerin azalmasına neden olmuştur. Özellikle lenfoma riski detaylı şekilde incelemiştir. Ağır RA'da hastalıkla ilişkili olarak lenfoma riski artmıştır ve bu hastalar daha sıklıkla biyolojik ajan kullanmaktadır. Biyolojik ajanların lenfoma riskini RA'dan daha fazla arttırdığı yönünde ikna edici bir kanıt bulunmamaktadır (70-74).

BİYOLOJİK AJANLAR:

Anti-TNF Ajanlar:

İnfliksımab: Kimerik bir anti TNF alfa antikorudur. Bu antikor sirkulasyondaki çözüner ve membrana bağlı TNF alfaya bağlanarak TNF alfa reseptörlerinin aktivasyonunu önlemektedir. Hücre yüzeylerindeki TNF alfalara da bağlanarak antikor ve kompleman bağımlı hücre ölümünü başlatabilmektedir. Yarılanma ömrü 8-10 gün olup ciddi RA'yı baskılamak için MTX ile kombine tedavide 3-10 mg/kg dozunda her 4-8 haftada bir 2 saat süren intravenoz infüzyon şeklinde kullanılır. Yapılan çalışmalarda infliksımabın erken hastalıkta kullanımı ile daha iyi yanıtlar elde edilebileceği gözlenmiştir. İnfliksımabın plazma konsantrasyonlarının ve insan antikimerik antikor (HACA) oluşumunun bireysel düzeyde infliksımaba yanıtın iyi bir belirteci olduğu bilinmektedir. İnfliksımab monoterapi olarak kullanıldığında HACA sentezini artmaktadır, bu nedenle infliksımab immünojenitesini azaltmak için MTX gibi diğer DMARD'larla beraber kullanılması endikedir (51, 65).

Adalimumab: TNF'ye karşı ilk tam insan monoklonal antikorudur. Adalimumab rekombinant insan IgG1'i olup, insan TNF Alfası için spesifik monoklonal antikordur. Adalimumab TNF alfanın her iki yüzeyel hücre

reseptörlerini tip-I (p55) reseptör ve tip-II (p75) reseptörleri inhibe eder ve yarılanma ömrü 10-20 gün arasındadır (1,2). Adalimumab tek başına veya MTX veya DMARD birlikte subkutan ve İki haftada bir subkutan 40 mg dozda kullanılır. Etkinliği arttırmak ve immünojenisiteyi azaltmak için MTX ile kombine edilerek kullanılmalıdır, ancak MTX'a toleranssızlık durumunda monoterapi olarak kullanılabilir (51, 65).

Certolizumab: Polietilen glikol zinciri ile konjuge, TNF'yi tanıyan rekombinan Fab fragmanı içeren humanize antikordur. Fab fragmanlarının peglitasyonu yarı ömrü artırır ve antikorun afinite ve spesifitesini etkilemeden immünojenisiteyi azaltabilir. Certolizumabın güvenlik profili diğer Anti-TNF'lere benzerdir (65).

Golimumab: Hem dolaşan hem membrana bağlı TNF'e spesifik tam insan IgG1 monoklonal antikorudur. Güvenlik profili diğer anti-TNF'lere benzerdir (51, 65).

Etanercept insan TNF alfa reseptörlerinin, insan IgG1' in Fc kısmına bağlanmasıyla meydana gelen füzyon proteindir. Etanercept TNF alfa ve TNF alfa ya bağlanarak, TNF ile etkileşmelerini önler. Etanercept'in yarılanma ömrü 3-5.5 gün arasında olmakla birlikte haftada tek doz 50 mg veya haftada iki defa 25 mg subkutan enjeksiyon MTX ile kombine kullanılır (5, 51, 65).

IL-6 Blokajı:

Tocilizumab: Hem membran bağımlı (mIL-6R) hem çözünebilir (sIL-6R) formlar aracılığı ile IL-6 reseptör sinyalizasyonunu inhibe eden ilk insan monoklonal antikorudur. Güvenlikle ilgili sorunlar birçok yönden diğer biyolojik ajanlarla benzerdir. Nötrofillerde ve platelet sayısında azalma ve karaciğer enzimlerinde artış gibi diğer rapor edilen yan etkiler tocilizumab etki mekanizmasına daha spesifik olabilir. LDL ve HDL düzeylerinde artışlar gözlenmiş olmasına rağmen RA populasyonundaki kardiyovasküler risklerde artış bildirilmemiştir. Gastrointestinal perforasyon oranının 8 mg/kg dozlarda plasebo alan gruptan fazla olduğu ancak kayıt veritabanlarında bakıldığında RA'lı hastalardakine benzer olduğu gözlenmiştir. Özellikle enfeksiyöz

komplasyonların geliştiği önceki divertiküloz varlığında dikkatle kullanılmalıdır (65).

Anakinra: Anakinra, rekombinan IL-1 antagonistidir. IL-1' in proinflamatuvar etkileri doğal olarak gelişen IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1RA) ile önlenir. Bu ajanlar IL-1 ile tip I IL-1 reseptörleri için yarışır. Anakinra'nın IL-1 reseptörleri için yarışarak IL-1'in eklem inflamasyonundaki etkilerini azaltacağı beklenir. Anakinra'nın nispeten 4-6 saat süren kısa yarılanma ömrü vardır. Anakinra, yalnız veya DMARD kombinasyonu ile birlikte (TNF alfa inhibitörleri hariç) günlük 100 mg subkutan enjeksiyonu şeklinde kullanılır (46, 51, 65).

Hücre hedefli Ajanlar:

Ritüksimab: RA'nın otoimmün doğası, progresyonla olan ilişkisi ve otoantikor üretimi sebebiyle B hücrelerinin inhibe edilmesinin RA'nın progresyonunu önler. Ritüksimab CD20 + B hücre alt popülasyonuna selektif ve geçici inhibisyon yapan, kimyasal anti CD 20 monoklonal antikorudur. CD20 yüzeyel antijen olup, plazma veya kök hücre' lerinde olmayıp yalnızca pre B ve matür B hücrelerince üretilir. Ritüksimab, CD 20 ekprese eden hücrelere bağlanarak kompleman aracılı lizis, antikor bağımlı hücre ölümü ve apoptozis indüksiyonu gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hücre ölümünü indükler. Ritüksimabın RA tedavisinde rasyonel kullanımı, RF ve anti CCP gibi otoreaktif antikor sentezinin azaltma potansiyeline ve sitokin üretiminin yanı sıra T hücrelere antijen sunumunun zayıflamasına dayanmaktadır (46, 51, 65).

Kostimulasyon Blokajı:

Abatacept: solubl, füzyon proteini olup insan CTLA4' un eksternal zincir bölümü ile insan IgG1'in ağır zincirinin sabit bölümünden meydana gelir. Abatacept CTLA4 gibi antijen-sunan hücrenin (APC) üzerinde yer alan CD80 ve CD86 moleküllerine bağlanır. Böylece T hücreleri üzerinde yer alan CD28'in kostimulasyonu önlenmiş olur. Abatacept böylelikle CD80/CD86-CD28 kostimulasyon yolağıyla aktive edilen T hücrelerinin aktivasyonunu engellemiş olur. Abatacept selektif olarak CD80/CD86-CD28 kostimulasyon

yolağını modüle ederken T hücrelerinin diğer kostimulasyon yolaklarına etki etmez (2, 46, 51, 65).

Etkinlik Maliyet :

RA tedavisinin etkin ve ekonomik olması önemlidir. Hastalar açısından tedavinin etkinliği önemliyken toplumsal açıdan ise tedavinin ekonomik yönü ön plana geçmektedir. Biyolojik ajanlar özellikle eklem hasarının çok az olduğu erken hastalıkta kullanıldığında, uzun dönem medikal ve sosyal giderleri azaltmada en fazla potansiyele sahiptir.

RA'daki ciddi özürülük yüksek sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Bazı ekonomik değerlendirmelerde TNF inhibitörlerinin genel olarak maliyet-etkin olduğunu desteklerken bazılarında ise aksi sonuçlar gözlenmiştir. Biyolojik ajanların, DMARD'larla karşılatırıldığında özürülüğün ilerlemesini azaltmadaki etkisi bu ajanların yüksek maliyetlerini haklı göstermektedir ve uzun dönemde sağlık giderlerini azaltabileceğini düşündürmektedir. Genelde erken ve agresif tedavinin özelde ise biyolojik tedavilerin sonucu olarak RA'lı bireylerde işgücünde ve üretkenlikte artış olmaktadır. Günümüzde hiçbir hastaya biyolojik ajanın verilememesi desteklenemeyeceği gibi, henüz tüm hastaların da bu ajanlarla tedavisi ekonomik yönden karşılanamaz düzeydedir (1, 2, 26, 50, 71).

Komorbidite-mortalite

RA'nın klinik seyri konusundaki bilgilerimiz hastalığın kronikliği, gösterdiği değişken seyir ve hafif şekillerinin tanısındaki zorluklar nedeni ile kısıtlıdır. Eklem tutulumu, ilk yılda %90 oranında tamamlanmaktadır. RA tanısı olan bir hastada ilk yıllardan sonra tutulmamış eklemlerin daha sonra hastalanmayacağı kabul edilebilir. Geleneksel kılavuzlar komorbiditelerin saptanması ve tedavi edilebilmesi için yıllık değerlendirmeleri önerir. RA seyrinde spontan remisyon en fazla %25 oranında görülebilirken; Tam remisyon ancak kısa süreli olmakta ve 10 yıl içinde hastaların %50'si çalışamaz duruma gelmektedirler (1, 2, 26, 27). Progressif RA'lı hastaların yaşam sürelerinin beklenilene göre 10-15 yıl daha kısa olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (6, 36, 44, 75). RA'lı hastalarda özellikle inflamasyon ilişkili damar hasarına bağlı olarak myokard infarktüsü, inme, kardiyovasküler

olayların arttığı bilinmektedir. Kardiyovasküler ve enfeksiyon nedenli ölüm riski artmıştır. RA'lı hastaların kardiyovasküler risk faktörleri tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir. Bazı kanıtlar metotreksatın RA'lı hastalarda kardiyovasküler riskleri azalttığını göstermektedir (30, 76-78). Lenfoma ve lenfoproliferatif hastalık riskindeki hafif artış RA aktivitesi ile ilişkilidir. RA'lı hastalarda melanom, melanom dışı deri kanseri, akciğer kanseri riskinde artış bildirilmiştir (70-74)

GEREÇ ve YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde 2000-2012 tarihleri arasında ACR) 1987 ve 2010 yılında yenilediği RA tanı kriterlerine göre tanı almış 350 RA'lı olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen olguların dosyalarına hastanemizde kullanılan elektronik arşivleme sistemi olan Avicenna işletim sisteminden geriye dönük olarak ulaşıldı. Kayıtlı hasta dosyasında eksiklik tespit edildiği durumda ise hastaların poliklinik kontrolleri sırasında yüz yüze görüşme yapılarak eksik olan anamnestik bilgiler elde edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- ACR tanı kriterlerine göre (1987-2012) RA tanısı almış olmak.
- 2- 18 yaşından büyük olmak.
- 3- Avicenna sisteminde kayıtlı dosyasının bulunması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- 18 yaşından küçük olmak.
- 2- Hastalar ACR tanı kriterlerini karşılıyor olmalarına rağmen Avicenna sistemine kayıtlı dosyalarının olmaması ya da çalışmada sorgulanan bilgilerin eksik ya da ulaşılamıyor olması.

Dosyada yer alan alışkanlıklar, eşlik eden hastalıklar, hastalık başlangıç şekli, eklem tutulumu, kullanılan ilaçlar, kullanım süreleri gibi hastalığa özgü bilgiler ve hastaların demografik özellikleri kayıt altına alındı.

Anti CCP ve RF testleri için düşük orta ve yüksek titre sınırları belirlendi.

Anti CCP titresi için <0,5 negatif, 0,5-1,5 için düşük titrede pozitif ve 1,5< anti CCP değerleri ise yüksek titrede pozitif olarak kabul edildi.

RF için <10 IU/ml negatif, 20 IU/ml < düşük titrede pozitif, 30 IU/ml < değerler ise yüksek titrede pozitif kabul edildi.

Çalışma formu Ek 1' de gösterilmiştir.

Bu alışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile yapılmıştır. (Etik kurul karar no 04.12.2012 tarih ve 2012-25/42)

Verinin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin incelenmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p=0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Yaptığımız çalışmada 2000-2012 tarihler arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Romatoloji Polikliniğinde takip edilen ACR/EULAR kriterlerine göre RA tanısı almış 350 olgu incelendi. Çalışmada yer alan 350 olgu için ortalama yaş 51,7 (Min19-Max80) olarak bulundu. Çalışmada yer alan hastaların %84,3'ü kadın, %15,7'si erkek idi. Kadın erkek oranı yaklaşık 5/1 olarak saptandı. Hastalarımızın UÜTF polikliniğinde ortalama hastalık süresi $132 \pm 114,5$ ay olarak bulundu.

Sigara kullanımının tespiti amacıyla hasta dosyalarında bulunan kayıtlar ve hastalarla poliklinik kontrolleri sırasında görüşmelerle elde edilen bilgiler değerlendirildiğinde çalışmamızda yer alan olguların %18,2'si sigara kullanıyor, % 81,8'i sigara kullanmıyordu.

İncelediğimiz hasta grubunda eklem deformitesi %38,5 olguda tespit edilirken %61,4 olguda eklem deformitesi tespit edilmedi. Hastalarımızın genel özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

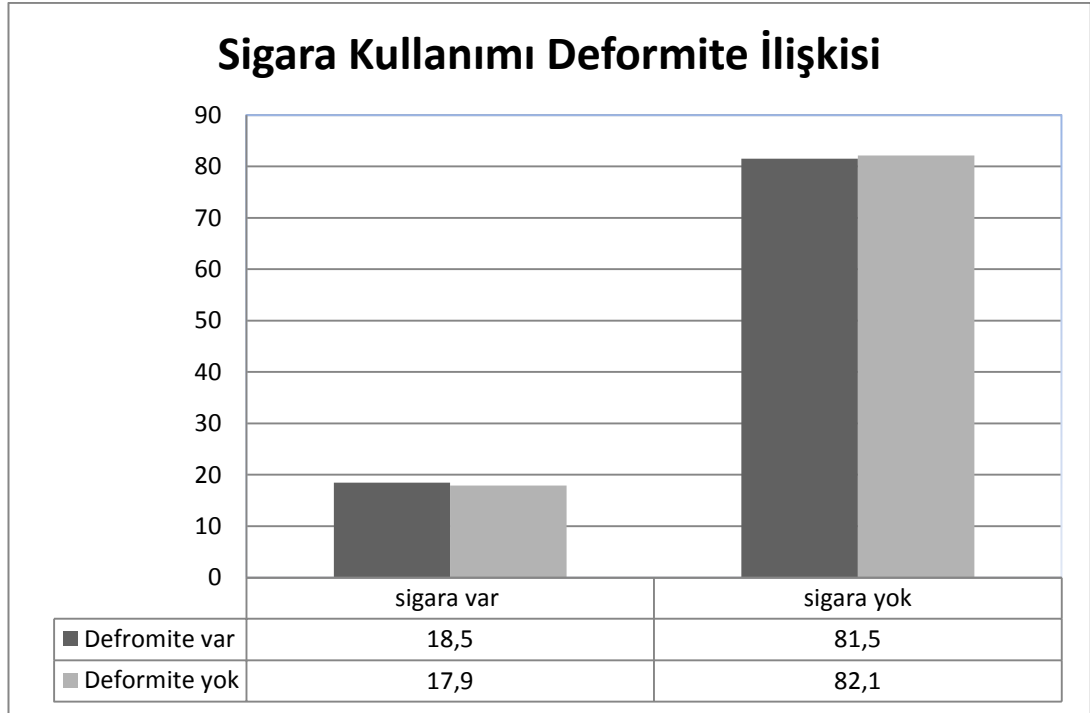
Tablo 2: Hastalarımızın genel özellikleri

Yaş	51.7 ± 12.7 yıl
Cinsiyet	%84.3 Kadın
Hastalık süresi	132.98 ±114.5 ay
Deformite gelişen hasta oranı	% 38.5
Ko-morbidite oranı	%55
Sigara içme oranı	%18,2
Biyolojik dışı DMARD kullanımı	%57.7
Biyolojik ajan kullanımı	%42.3
Anti-CCP pozitiflik oranı	%73.6
RF pozitiflik oranı	%93.6

DMARD: hastalığı modifiye edici ajan, **Anti CCP:** anti-siklik sitrülünlenmiş peptit antikoru, **RF:** romatoid faktör.

Eklem deformitesi ile sigara kullanıcılığı arasında ilişki olup olmadığına bakıldığında sigara içen olguların %18,5’de eklem deformitesi bulunurken %82,1’inde eklem deformitesi izlenmedi. Eklem deformitesi ile sigara ilişkisine bakıldığında, sigara içmek veya içmemek ile deformite gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,88). Eklem deformitesi ile sigara kullanımı arasındaki ilişki Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Sigara kullanımı ile deformite arasındaki ilişki



RA tanısında son yıllarda sıklıkla kullanılan anti CCP antikorunun bizim izlediğimiz gruptaki pozitiflik oranına bakıldığında hastalarımızın %26,4'ünde anti CCP testi negatif % 73,6'sında pozitif bulundu. Anti CCP testinin pozitif olduğu grupta antikorun titrelerine bakıldığında hastalarımızın %5,8'inde düşük titrede pozitif ve %67,8'inde ise yüksek titrede pozitif bulundu. Çalışma kapsamında değerlendirilen hastalarımızın antikor profilleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastalarımızın antikor profilleri

	Negatif	Pozitif	
		Düşük	Yüksek
Anti-CCP	%26.4	% 5.8	% 67.8
RF	% 6.4	% 44.1	% 49.5

Anti CCP: anti-siklik sitrülenlenmiş peptid antikoru, **RF:** romatoid faktör.

Tedavide kullanılan ilaçlar ile anti CCP testinin ilişkisine bakıldı. Biyolojik dışı DMARD kullanan olgularımızın %20,9'unda anti CCP negatif, %5,5'inde düşük titrede pozitif, %73,6 olguda ise yüksek titrede pozitif bulundu. Biyolojik ajan kullanan olgularımızda anti CCP testi %34,1 olguda negatif %6,2 olguda düşük titrede pozitif %59,7 olguda ise yüksek titrede pozitif bulundu.

Tedavide kullanılan biyolojik veya biyolojik dışı DMARD ilaçları kullanan hastaların anti CCP pozitiflik oranları arasında fark bulunamadı. Anti CCP titresi ile DMARD ve biyolojik ajan kullanımı arasında ilişki olup olmadığına baktığımızda ise DMARD kullanan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak anti CCP titresi yüksek bulundu.(p<0,02) Anti CCP ile tedavi de kullanılan ilaçlar arasındaki ilişki Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Anti-CCP antikoruna ile tedavi edici ajanlar arasındaki ilişki.

	Anti CCP negatif	Anti CCP pozitif	
		Düşük	Yüksek
DMARD	% 20.9	% 5.5	% 73.6*
Biyolojik ajan	% 34.1	% 6.2	% 59.7

Anti-ccp; anti-siklik sitrülünlenmiş peptid antikoruna, **DMARD:** hastalığı modifiye edici ajan.

* **DMARD** kullanan grupta **Anti CCP** titresi anlamlı olarak yüksek p<0.02

RA tanısında uzun yıllardır geleneksel olarak kullanılan RF'nin pozitiflik oranına bakıldığında tüm olgularımız dikkate alındığında %6,4 ünde RF negatif %93,6'sında ise RF pozitif bulunmuştur (Tablo 4).

RF ile tedavi için kullanılan DMARD ve biyolojik ajan ilişkisine bakıldığında ise RF testi DMARD kullanan olguların %5,3 ünde negatif, %42,8'inde düşük titrede pozitif, %51,9'unda ise yüksek titrede pozitif bulundu. Biyolojik ajan kullanan grubun RF pozitiflik oranları ise %7,9 olguda negatif %45,7 düşük %46,4 yüksek titrede pozitif bulundu. RF titresi ile DMARD veya biyolojik ajan kullanımı arasında ilişki bulunamadı (p=0,49) (Tablo 6).

Tablo 6: RF ile tedavi edici edici ajanlar arasındaki ilişki.

	RF negatif	RF pozitif	
		Düşük	Yüksek
DMARD	% 5,3	% 42,8	% 51,9
Biyolojik ajan	% 7,9	% 45,7	% 46,4

DMARD: hastalığı modifiye edici ajan. **RF:** romatoid faktör

Çalışmamızda yer alan olguların %30,6'sında hastalık monoartiküler, %69,4'unda ise poliartiküler başlangıcı örneği göstermiştir. Monoartiküler tutulum gösteren olgularımızın %31,1'inde anti CCP negatif %7,8'inde düşük titrede pozitif, %61,1 olguda ise yüksek titrede pozitif bulunmuştur. Poliartiküler tutulum örneği gösteren olgularımızda %24,3'ünde negatif, %5'inde düşük titrede pozitif, %76,6 olguda ise yüksek titrede pozitif bulunmuştur. Anti CCP titresini ile monoartiküler ve poliartiküler tutulum arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,24$). Hastalık başlangıç şekli ile antikorlar arasındaki ilişki Tablo-7'de gösterilmiştir.

Monoartiküler tutulum gösteren olgularımızın %9,2'sinde RF negatif, %49'ında düşük titrede pozitif, %41,8'inde ise yüksek titrede pozitif bulunmuştur. Poliartiküler tutulum örneği gösteren olgularımızda %5,3'ünde RF negatif, %41,8'inde düşük titrede pozitif, %59,9 olguda ise yüksek titrede pozitif bulunmuştur. RF titresini ile monoartiküler ve poliartiküler tutulum arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,13$) (Tablo-7).

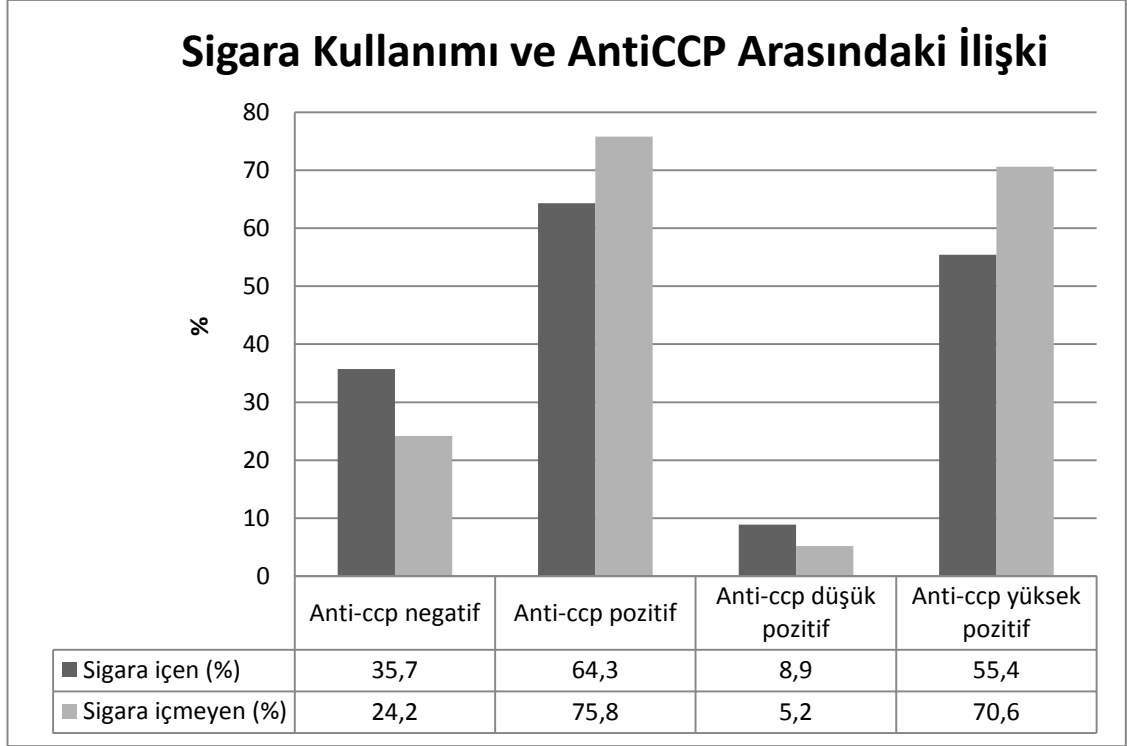
Tablo 7: Hastalık başlangıç şekli ile antikorlar arasındaki ilişki

	Anti CCP negatif	RF negatif	Anti CCP pozitif		RF pozitif	
			Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
Monoartiküler	%31.1	%9.2	%7.8	%61.1	%49	%41.8
Poliartiküler	%24.3	%5.3	%5	%76.7	%41.8	%52.9

Anti CCP; anti-siklik sitrülünlenmiş peptit antikor, **RF;** romatoid faktör.

Sigara kullanımı ile anti CCP ilişkisine bakıldığında sigara kullanan olguların %35,7'sinde anti CCP negatif, %8,9'unda düşük titrede pozitif ve %55,4'ünde ise yüksek titrede pozitif bulundu. Sigara kullanmayan olgular ile anti CCP ilişkisinde ise %24,2 olguda anti CCP negatif, %5,2 olguda düşük titrede pozitif ve %70,6 olguda ise yüksek titrede pozitif bulundu. Sigara kullanımı ile anti CCP titresi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,08). Sigara anti CCP ilişkisi Tablo-8'de gösterilmiştir.

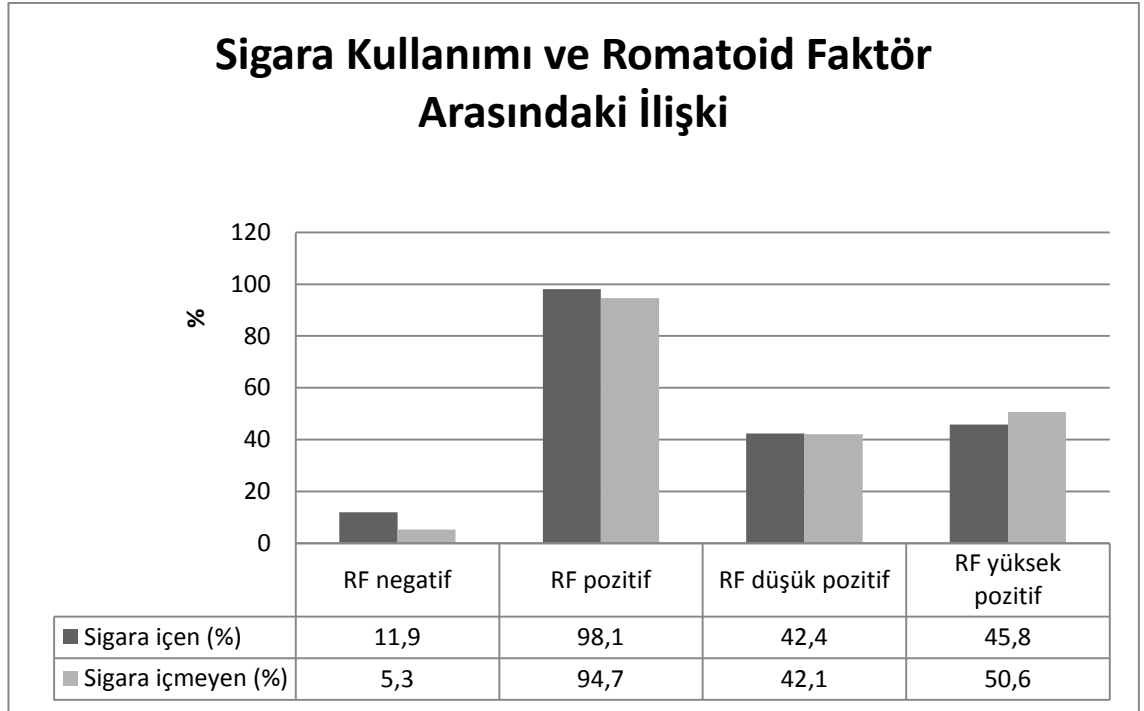
Tablo 8: Sigara Anti-CCP ilişkisi



Anti CCP; anti-siklik sitrülünlenmiş peptit antikor

Sigara kullanımı ile RF ilişkisinde ise sigara kullanan olguların %11,9'unda RF negatif, %42,4'ünde düşük titrede pozitif ve %45,8'inde ise yüksek titrede pozitif bulundu. Sigara kullanmayan olgular ile RF ilişkisinde ise %5,3 olguda RF negatif, %44,2 olguda düşük titrede pozitif ve %50,6 olguda ise yüksek titrede pozitif bulundu. Sigara kullanımı ile RF titresi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,17$) Sigara RF ilişkisi Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Sigara romatoid faktör ilişkisi



RF; Romatoid Faktör.

Eklem deformitesi ile RF arasındaki ilişki incelendiğinde eklem deformitesi gelişmiş olguların %5,5'inde negatif, %46,5 unda düşük titrede pozitif ve %48 olguda ise yüksek titrede pozitif bulundu. Eklem deformitesi bulunmayan olguların %7'sinde negatif, %42,2 olguda düşük titrede pozitif ve %50,8 olguda ise yüksek titrede pozitif bulundu. Eklem deformitesi bulunan ve bulunmayan grupların arasında RF titresi açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,7$) (Tablo-10).

Eklem deformitesi ile anti CCP arasındaki ilişki incelendiğinde eklem deformitesi gelişmiş olguların %23'ünde anti CCP negatif, %8,2' sinde düşük titrede pozitif ve %68,9 olguda ise yüksek titrede pozitif bulundu. Eklem deformitesi bulunmayan olguların %28,2 'sinde anti CCP negatif, %4,3'ünde düşük titrede pozitif ve %67,6'sında ise yüksek titrede pozitif bulundu. Eklem deformitesi ile anti CCP titresi arasında ilişki bulunamadı ($p=0,25$)(Tablo 10).

Tablo 10: Deformite Antikor ilişkisi

	Anti CCP negatif	RF negatif	Anti-CCP pozitif		RF pozitif	
			Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
Deformite Var (%)	23	5,5	8,2	68,8	46,5	48
Deformite Yok (%)	28,2	7	4,3	67,6	42,2	50,8

Anti CCP; anti-siklik sitrülünlenmiş peptit antikor, **RF;** romatoid faktör.

Sigara anti CCP ve tedavi ilişkisine bakıldığında sigara kullanan olguların %42,9'u DMARD tedavisi alırken, %57,1 olgu biyolojik tedavi kullanmaktaydı. Sigara kullanmayan hastalarımızın %62,7'si DMARD kullanırken %37,3 ü biyolojik ajan kullanıyordu. Sigara anti CCP ve tedavi ilişkisi Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Sigara, Anti CCP ve tedavi arasındaki ilişki

	Anti CCP negatif	Anti CCP pozitif		DMARD	Biyolojik
		Düşük	Yüksek		
Sigara Var (%)	35,7	8,9	55,4	42,9	57,1
Sigara Yok (%)	24,2	5,2	70,6	62,7	37,3

Anti CCP; anti-siklik sitrülünlenmiş peptit antikor. **DMARD:** hastalığı modifiye edici ajan

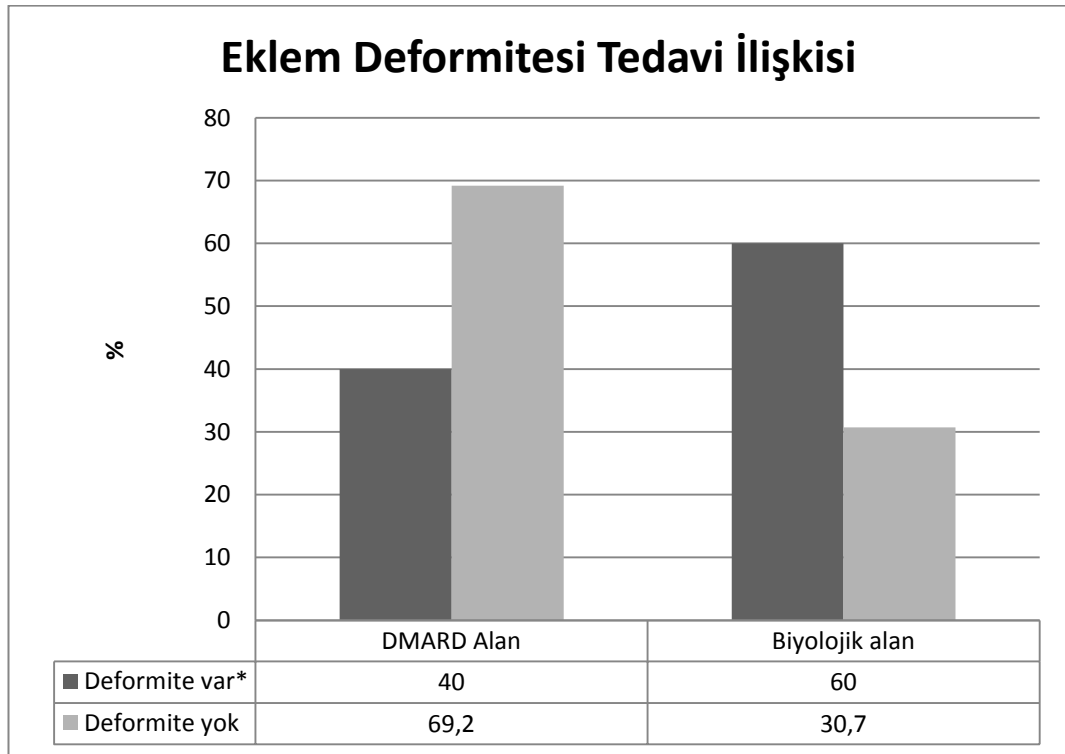
Ekstraartiküler tutulum ile başlangıç, olgularımızın %1,14'ünde izlenmiş ve tüm olgularımızda pulmoner semptomlar ile prezente olmuşlardı.

Hastalık süresi ile eklem deformitesi karşılaştırıldığında eklem deformitesi olan hastalarda ortalama takip süresi $179,2 \pm 112$ ay iken deformite bulunmayan olgularda takip süresi 72 ± 106 ay olarak bulundu. Hastalık süresi ile deformite gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,001$).

Eklem deformitesi ve tedavi ilişkisine bakıldığında eklem deformitesi gelişen hastaların %40'ı DMARD, %60'ı biyolojik ajan kullanıyordu. Deformitesi bulunmayan olguların %69,2 'si DMARD, %30,8'i ise biyolojik ajan kullanıyordu.

Deformiteli olgularımız ile deformitesiz olgularımızın biyolojik ajan kullanım ihtiyacı karşılaştırıldığında deformite gelişen grubun biyolojik ajan ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p=0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12:Eklem deformitesi-Tedavi ilişkisi



DMARD: hastalığı modifiye edici ajan

Biyolojik ajan kullanan deformiteli olgular. * $p<0.05$

Çalışma kapsamında değerlendirilen olgularımızın %57,7'si DMARD kullanıyordu. DMARD ilaç dağılımına bakıldığında %29,4 olgumuz monoterapi alırken, %70,6 olgumuz kombinasyon tedavisi almaktaydı. DMARD kullanan tüm olguların %24.9'u MTX dışı ilaç kullanıyordu.

Olgularımızın % 45'inde eşlik eden hastalık bulunmaz iken %55 olguda eşlik eden en az bir hastalık bulunuyordu. Hastalarımızın romatolojik olmayan ikincil hastalıklarına bakıldığında %17,3 olguda Hipertansiyon, %1,2' olguda Diyabet ve % 4,6 olguda ise her iki hastalığın birlikte bulunduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

RA nedeni bilinmeyen sistemik ilerleyici bir hastalıktır. RA' nın epidemiyoloji ve genetiğinin heterojen olması nedeniyle ülkeler ve bölgeler arasında hastalığın görülme sıklığı değişiklik göstermektedir. Örneğin Hindistan'da %5-6 gibi yüksek oranlarda görülürken, Japonya ve Çinde bu oran %0,5-1 olarak bildirilmektedir (3, 8, 34). Ülkemizde RA prevalansı ile ilgili yapılan çalışmada hastalık sıklığı %0.22 olarak bulunmuştur. Akar ve ark.'ın (23) İzmir bölgesinde 2887 vaka üzerinde yüz yüze yaptıkları görüşme sonunda RA taraması amacıyla hazırlanan ve hekimler tarafından uygulanan anket sorularına pozitif cevap veren 301 olgunun detaylı klinik ve laboratuvar incelemelerine göre 1987 ACR kriterlerine uyan 14 olguya RA tanısı koymuşlardır. Akar ve ark. yaptıkları bu çalışmada Türkiye için RA prevalansını %0,45 olarak bildirmişlerdir. Diğer saha çalışmalarında da kadın erkek oranı 4/1 olarak bulunmuş ve hastalığın her yaşta ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır. En sık başlangıç yaşı 40 olarak belirtilmiştir (34).

Bölgemizdeki tek merkezde takip edilen RA'lı hastaların özelliklerini tanımlamayı amaçlayan çalışmamızda 350 vaka için ortalama yaş 51,7 olarak bulundu. Literatür incelendiğinde RA'nın her yaşta görüldüğü ancak 30-50 li yaşlara kadar görülme sıklığının giderek arttığı 70 yaşından sonra ise görülme sıklığının azaldığı vurgulanmaktadır (3, 8, 15, 34).

Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöriyel patogeneze sahip heterojen bir hastalık olarak tanımlanan RA'da hormonal faktörlerin rolü ilgi ve araştırma konusu olmuştur. RA'nın çok yaşlı gruplar hariç olmak kaydıyla kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda her ne kadar son birkaç dekada kadınlarda ve yaşlılarda RA görülme sıklığının azaldığı ifade edilse de halen kadın/erkek oranı 4/1 olarak görülmektedir (3, 8, 15, 34).

Çalışmamızda yer alan olgularımızın %84,3 kadın, %15,7'ü erkekti ve kadın erkek oranı yaklaşık 5/1 (295/55) olarak bulundu. Bizim hasta

grubumuzun kadın erkek dağılımı ve yaş ortalaması literatür bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

RA'lı olgularda ailesel tekrar riskinin düşük olması, monozigotik ikizlerde konkordansın yüksek olmaması gibi nedenlerle çevresel faktörlerin RA gelişiminde ve seyirinde etkili olduğu düşünülmektedir (1, 2, 15).

Özellikle sigara içiciliği son dönemde RA'lı olgularda hem patogeneizde hem de tedaviye verilen cevabın belirlenmesinde oynadığı rol nedeniyle giderek artan sıklıkta ilgi uyandırmaktadır. Literatürde çelişkili sonuçlar olmakla birlikte sigara içimi gerek RA gelişimi gerekse hastalık şiddeti ile ilişkili görülmektedir (12-14).

Söderlin ve ark.'nın (12) 1996-2004 yılları arasında İsveç kayıt sisteminde bulunan 1787 RA hastasının sigara alışkanlıkları ile hastalık ilişkisini inceledikleri çalışmalarında sigara içen hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiğini belirtmişlerdir.

Fisher ve ark.'nın (13) sigara içenlerde hastalığın daha şiddetli seyrettiğini ve kısa süre öncesinde sigarayı bırakmanın hastalık şiddetini etkilemediğini belirtmişlerdir. Sigara baskın çevresel bir risk faktörü olup, RA gelişme riskini artırmaktadır. Sigara içiminin ayrıca RF gelişimi ile ilişkili olduğu, romatoid nodül ve radyolojik değişikliklerle ilişkili olabileceği yönünde veriler elde edilmiştir.

Nielsen ve ark.'nın (79) Danimarka'da yaptıkları çalışmada RF titresi yüksek olan grupta RA gelişim riskinin daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir.

Ruiz-Esquide ve ark.'nın (47) çalışmalarının sonucunda sigara içenlerde radyolojik erozyonun daha fazla görüldüğünü ifade etmişlerdir.

Literatür bilgileri incelendiğinde sigara kullanımının RA'lı olgulardaki etkisinin anti CCP pozitif hastalarda belirgin olduğunu düşündüren veriler dikkati çekmektedir(12-14). RA'dan primer korunmada sigara içiciliğinin azaltılması RA gelişme riskini azaltırken, diyetin etkisini destekleyen kanıtlar yetersizdir. Sekonder korunmada modern, agresif ve erken tedavi ilaçsız remisyonu sağlama ve uzun dönem hastalık kontrolünde önemlidir (12-14).

Linn-Rasker SP ve ark.'nın (14) sigara içilmesi ve anti CCP gelişimi ile HLA DRB1 arasında ilişki olduğunu ifade etmektedirler.

Van der helm–van Mil AH ve ark.'nın (80) 228 anti CCP pozitif, 226 CCP negatif toplam 454 RA'lı olguda yaptıkları çalışmada anti CCP pozitifliğinin klinik fenotipte değişikliğe neden olmadığını ancak hastalık seyirinde anti CCP pozitif grupta daha agresif olacak şekilde farklılıklar olduğunu ifade etmektedirler.

Çalışmamızda yer alan 350 olgunun %18,2'si sigara kullanıyor, % 81,8 ise sigara kullanmıyordu. Sigara kullanımı ile anti CCP ilişkisine bakıldığında sigara kullanan ve kullanmayan olguların anti CCP pozitif ve negatiflik oranları benzer bulundu. Sigara kullanımı ile anti CCP titresini arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Saevardsdottir ve ark.'nın (81) İsviçre kayıt kütüğünü kullanarak 1996-2006 yılları arasında kayıtlı bulunan 1998 olguda yaptıkları çalışmada sigara kullanımının MTX ve TNF cevabını olumsuz etkilediği ifade edilmiştir.

Sigara, anti CCP ve tedavi ilişkisine bakıldığında sigara kullanan olgularımızın %42,9 DMARD tedavisi alırken %57,1 olgu biyolojik tedavi kullanmaktaydı. Sigara kullanmayan hastalarımızın %62,7'si DMARD kullanırken, %37,3'ü biyolojik ajan kullanıyordu. Bizim çalışmamızda olgularımızın tedavide kullanılan biyolojik ve DMARD ilaçlarının sigara kullanımı ile anlamlı bir ilişkisi bulunmadığı gözlemlendi. Ancak sigara kullanımının süresi, kullanım adedi, halen sigara içip içilmediği literatürde sigara ilaç ilişkisinde ayrıca dikkati çekilen konulardan arasındadır. Çalışmamızın retrospektif ve dosya bazlı olması nedeniyle sigara kullanımı konusunda detaylı veri alınmaması bu literatür farklılığımızı açıklayabilir.

Sigara kullanımı ile RF ilişkisinde ise sigara kullanan olguların %11,9'unda RF negatif %88,1'inde pozitif bulundu. Sigara kullanmayan olgular ile RF ilişkisinde ise %5,3 olguda RF negatif % 94,7'sinde pozitif bulundu. Sigara kullanımı ile RF titresini arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Bilindiği gibi literatür'de sigara içiciliği ile erozyon gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

Naranjo ve ark.'nın (82) 7307 olguyu İspanyol kayıt kütüğünden incelediklerinde sigara içilmesi ile erozyon gelişimi arasında ilişki bulamamışlardır.

Kallberg ve ark.'nın (83) sigara içilmesi ile genetik eğilimin bir arada olması durumunda anti CCP gelişim riskinin arttığını ifade ederek sigara içilmesinin önlenmesinin koruyucu özellik taşıyabileceğini ifade etmişlerdir.

Karlson ve ark.'nın (84) 7697 kadın RA'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sigara yoğunluğunun değil sigara kullanım süresinin RA gelişiminde etkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Van der Woude ve ark.'nın (85) anti CCP pozitifliğinin radyolojik eklem hasarı için önemli bir belirleyici olduğunu ifade etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda eklem deformitesi ile anti CCP arasındaki ilişki incelendiğinde eklem deformitesi gelişmiş olgular ile eklem deformitesi bulunmayan olgularda benzer oranlarda pozitiflik bulundu. Eklem deformitesi ile CCP pozitifliği ve titresini arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bu bulgular bizim hasta grubumuzda anti CCP pozitifliğinin eklem hasarı için bir risk faktörü olmadığını düşündürmekte olup literatür bilgilerinden farklılık göstermektedir. Genetik veya bölgesel özelliklerin farklılığın nedeni olabileceği gibi sigara kullanımı konusunda bireysel farklılıklarda bu farklılığı açıklayabilir. Sigara anti CCP ve erozyon ilişkisinde sigara kullanımının yanı sıra sigaraya başlama zamanı, halen kullanılıp kullanılmaması, kullanılan sigara miktarı sigara erozyon ilişkisinde belirleyici unsurlar olarak dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda sigara konusunda detay bilgilerin elde edilememiştir.

Her ne kadar RA tanısını koymak için RF pozitifliğinin bulunması koşul olmasa da RF ACR 1987 ve ACR/EULAR 2010 tanı kriterleri arasında bulunan önemli bir laboratuvar testidir. Yapılan çalışmalarda RF pozitifliğinin yanı sıra titresinin de eklem dışı tutulum ve erozyon açısından önemli bir belirleyici olduğu vurgulanmaktadır.

Bukhari ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada hastalığın seyrinde radyolojik erozyonun oluşması ile yüksek titrede RF pozitifliğini direkt ilişkili bulmuşlardır.

De Ryckle ve ark.'nın (43) tarafından 315 hasta üzerinde yapılan çalışmada anti CCP' nin değil ama RF'nin ekstraartiküler tutulum şekli ile ilişkili olduğu ve erozyon gelişme oranının daha fazla olduğu söylenmektedir. Eroziv seyir gösteren ve deforme gelişiren RA'lı olguların %80'inde RF pozitifliği bulunmuştur. RF titresinin DMARD ve TNF kullanımı ile ilişkili olarak azaldığı bildirilmiştir. Yine literatürde RF-IgA pozitifliği bulunan olguların TNF cevabının kötü olduğu da vurgulanmıştır.

Tüm olgularımız dikkate alındığında %6,4'ünde RF, %94,6'unda ise pozitif bulunmuştur. DMARD ile biyolojik ajan kullanan grupların RF pozitiflik oranları ve titreleri benzer bulundu. Çalışmamızda RF titresini ile DMARD veya biyolojik ajan kullanımı arasında ilişki bulunamadı.

Eklem deformitesi ile RF arasındaki ilişki incelendiğinde eklem deformitesi gelişmiş olguların %5,5'inde negatif, %46,5'unda düşük titrede pozitif ve %48 olguda ise yüksek titrede pozitif bulundu. Eklem deformitesi bulunmayan hastaların %7'sinde RF negatif, %42,2'sinde düşük titrede pozitif ve %50,8 olguda ise yüksek titrede pozitif bulundu. Eklem deformitesi bulunan ve bulunmayan grupların arasında RF titresini açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Sitrülinli proteinlere karşı geliştirilmiş antikörlerin tespitinden sonra bu antikörlerin son 10 yılda RA tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Sinovyal B hücreleri tarafından üretilen bu antikörlerin RA tanısı için oldukça özgün oldukları, hastalık ortaya çıkmadan yıllar önce hastanın serumunda bulunduğu bilinmektedir. Anti CCP testi özellikle RF ile birlikte değerlendirildiğinde RA tanısı için özgüllüğü %98 lere kadar çıkmaktadır. Anti CCP antikörlerinin aktif hastalık eroziv gidiş tutulan eklem sayısı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Anti CCP titresindeki düşüşün tedaviye yanıtın göstergesi olduğunda ifade edilmiştir (1, 2, 26, 65).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın %26,4'ünde anti CCP testi negatif %73,6'sında pozitif bulundu. Anti CCP titresini ile DMARD ve biyolojik ajan kullanımı arasında ilişkiyi incelediğimizde DMARD kullanan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak anti CCP titresini yüksek bulundu. Bu yükseklik biyolojik dışı DMARD kullanan grubumuzun uzun dönemde daha

agresif seyir izleyebileceğini ve daha yakın takip edilerek düşük hastalık aktivitesinin sağlanamadığı durumda biyolojik ajan kullanımının gerekebileceğini düşündürdü.

RA ortaya çıkış şekli tüm olgularda benzer özellikler taşımayabilir. Klinik olarak akut veya kronik bir başlangıç seyri izleyebilir. Olguların %50-70 inde hastalık kronik bir seyir izlerken %10-25 olguda hastalık akut olarak başlar. Hastalığın başlangıcında çoğunlukla eklem bulguları kliniğe hakim olmakla beraber sıklıkla iştahsızlık, kilo kaybı, ateş gibi yandaş semptomlarda bulunabilir (1, 2, 24, 26, 27, 65).

Bizim çalışmamızda retrospektif bir analiz yapılması nedeniyle hastalığa eşlik eden sistemik semptomlar sağlıklı bir şekilde elde edilememiştir.

Literatürde belirtildiği gibi RA eklem bulgularının dışında bazen ekstraartiküler bulgular ile prezente olabilir. Özellikle pulmoner tutulum RA seyrinde hastalık süresinden bağımsız olarak başlangıç kliniğini oluşturabilir. Çalışma kapsamında değerlendirilen 350 olguda sadece %1,1 oranında hastalık ekstra artiküler başlangıç örneği göstermiştir. Bizim olgularımızda da hastalık pulmoner semptomatoloji ile ortaya çıkmış takip eden süreçte serolojik anormallikler ve artiküler bulguların tabloya ilave olmasıyla hastalık tanısı konulabilmiştir (2, 24, 27).

Hastalığın seyrinde akut ve kronik başlangıç dışında eklem tutuluş paterni de farklılık gösterebilir. Monoartiküler tutulum şeklinde başlayan hastalık zaman içerisinde beklenildiği gibi diğer eklemlerin özellikle de el eklemlerinin tabloya katılmasıyla klasik görünümünü oluşturur. Monoartiküler başlangıç örneği gösteren olgularda hastalık sıklıkla kronik bir seyir izlerken nadiren hastalık akut bir başlangıç örneğinde gösterebilir. Böyle durumlarda RA dışında gut, psödogut, septik artrit gibi hastalıklar ile ayırıcı tanı yapmak güç olabilir.

Çalışmamızda yer alan olguların %30,6'sında hastalık monoartiküler, %69,4'ünde ise poliartiküler başlangıcı örneği göstermiştir. Monoartiküler tutulum gösteren olgularımızın %31,1'inde anti CCP negatif, poliartiküler tutulum örneği gösteren olgularımızda %24,3'ünde anti CCP negatif

bulunmuştur. Bizim olgularımızda anti CCP titresi ile monoartiküler ve poliar tiküler tutulum arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Monoartiküler tutulum gösteren olgularımızın %9,2'sinde RF negatif poliar tiküler tutulum örneği gösteren olgularımızda %5,3 ünde RF negatif bulunmuş ve RF titresi ile monoartiküler ve poliar tiküler tutulum arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da beklenildiği gibi el ve el bilek eklemlerinin tutulumu tüm poliar tiküler başlangıçlı olgularımızda ön planda gözlenirken kronik monoartiküler başlangıç şekli gösteren hastalarımızda büyük eklemlerin etkilenmesi özellikle de diz eklemının tutulumu dikkat çekiciydi.

RA başlangıcından bağımsız olarak hastalık monosiklik, polisiklik veya progresif bir örneğe uygun olarak devam edebilir. Literatürde monosiklik seyir %20 oranında, polisiklik seyir %70 oranında, progressif seyir ise %10-15 oranında görülmektedir (1, 2, 24, 26). Bizim çalışmamızda değerlendirilen olguların ağırlıklı olarak polifazik seyir izlediği görülmüştür.

RA'lı hastalarda en sık gözlenen el deformitesi, el bileği dorsifleksiyon kısıtlılığı %20,5 ve ulnar deviasyon %18,2, MKF eklemde subluksasyon %13, kuğu boynu %11, ve düğme iliği deformitesi ise %9 oranında bildirilmiştir. Eberhardt ve ark. (86) ise erken RA'lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastaların %19'unda bilateral ulnar deviasyon tespit etmiştir. Johnson ve ark.'nın (87) ise 10 yıllık izlem çalışmasında en çok oluşan yeni deformitenin ulnar deviasyon (%74) olduğunu, bunu düğme iliği %41 ve kuğu boynu deformitelerinin %40 izlediğini göstermiştir. Hastalık sürelerine göre deformitelerin dağılımına bakıldığında özellikle 10 yıldan fazla süredir hastalığı olanlarda ulnar deviasyon, dorsifleksiyon ve palmar fleksiyon kısıtlılığı, kuğu boynu deformitesinde artış olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda eklem deformitesi %38,6 olguda tespit edilirken %61,4 olguda eklem deformitesi tespit edilmedi. Değerlendirilen hasta larımızın ulnar deviasyon ve el bileği deformitesi en sık görülen deformitelerdi. Sigara içen olguların %18,5'inde eklem deformitesi bulunurken %82,1'inde eklem deformitesi izlenmedi. Eklem deformitesi ile sigara ilişkisine bakıldığında, sigara içmek veya içmemek ile deformite gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda yer alan 350 olgunun ortalama takip süresi 132 ay olarak bulundu. Hastalık süresi ile eklem deformitesi karşılaştırıldığında beklenildiği gibi uzun hastalık süresine sahip hastalarımızda deformite gelişimi daha fazla olarak izlendi. Çalışmamızda hastalık süresi ile deformite gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu. Deformite oluşan hastalarımızın önemli bir kısmında hastalık süresi 10 yıldan daha uzundu.

Eklem deformitesi ve tedavi ilişkisine bakıldığında eklem deformitesi gelişen hastaların %40'ı DMARD, %60'ı biyolojik ajan kullanıyordu. Deformitesi bulunmayan olguların %69,2'si DMARD % 30,8'i ise biyolojik ajan kullanıyordu. Deformiteli olgularımız ile deformitesiz olgularımızın biyolojik ajan kullanım ihtiyacı karşılaştırıldığında deformite gelişen grubun biyolojik ajan ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu farklılığın oluşması son dönemde belirlenen agresif tedavi yaklaşımı ve erken DMARD başlanmasına rağmen bu hasta grubunun hastalık sürelerinin uzun olması ve daha agresif seyir nedeniyle düşük hastalık aktivitesi veya remisyona elde edilememesine bağlı olarak biyolojik ajan kullanımına ihtiyaç duyulması ile açıklanabilir.

Yavaş etkili ilaçlar hastalık aktivitesini kontrol altına alarak eklem hasarını önlemek amacıyla tüm olgularda mümkün olan en kısa sürede başlanması gereken ilaçlardır (4, 55-57, 65). Günümüzde RA tedavisinde MTX yaygın bir şekilde ilk DMARD olarak kullanılmaktadır. MTX'in ağrı ve şişlik gibi klinik aktivite bulgularının baskılanmasının yanısıra, radyolojik progresyonu da engellediği gösterilmiştir. MTX kullanan olguların %50'den fazlası ilaca üç yıldan daha uzun süre devam ederken %50 olguda ilaç etkisizlik veya yan etki nedeniyle bırakılmakta bir grup hastada ise kontraendikasyon nedeniyle kullanılamamaktadır.

Olgularımızın %57'si DMARD kullanıyordu. DMARD ilaç dağılımına bakıldığında %29,4 olgumuz monoterapi alırken %70,6 olgumuz kombinasyon tedavisi almaktaydı. DMARD kullanan tüm olguların %24,9'u MTX dışı ilaç kullanıyordu. Biyolojik dışı ilaç kullanan olguların RF, anti CCP pozitiflik oranları, biyolojik ajan kullanan grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı.

RA tedavisiyle ilgili yayınlanmış ACR tedavi kılavuzuna ve Avrupa konsensus açıklamasına göre RA tedavisine monoterapi olarak başlanması önerilmektedir (88). Klinik yanıt alınmadığı takdirde kombine tedavi kullanılmalıdır. Yeterli dozda MTX (15-25 mg/hafta) kullanılmasına rağmen hastalık aktivitesinin kontrol edilemediği durumlarda monoterapiye dirençten söz edilebilir. RA'lı olguların %25-30'unda, biri MTX olmak üzere en az iki DMARD'ı yeterli dozda ve sürede kullanmalarına rağmen hastalık aktiviteleri devam etmekte ve bu hasta grubunda biyolojik ajan kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır (4, 65).

Bizim çalışmamızda yer alan 350 olgunun%42,3'ü biyolojik ajan kullanıyordu. Biyolojik ajan kullanan olguların %86,4'ü TNF kullanırken %13,6'sı ise diğer biyolojik ajanları kullanıyordu. Anti CCP biyolojik ajan kullanan olguların %66'sında pozitif bulunurken %34 olguda negatif bulundu.

RA'lı hastalarda, tedavinin yaşam boyu devam etmesi nedeniyle eşlik eden hastalık oranı toplumda aynı yaş ve cins kişilere göre daha yüksektir (76, 77). Literatürde RA'lı hastalarda komorbidite oranı %49-56 arasında değişmektedir.

Gabriel ve ark.'ı (78) RA'lı hastalarda %58 oranında, Berkanovic ve ark.'ı(30) ise % 54 oranında komorbid hastalık görüldüğünü bildirmişlerdir.

Radner ve ark.'nın (89) 380 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada komorbidelerin artışına paralel olarak hastalık aktivitesi ve fiziksel yetersizliğin arttığını söylemektedirler. Kardiyovasküler hastalıklar RA'lı hastalarda en sık tespit edilen komorbid hastalık olup, hastaların %54'ünün ölüm nedenidir (36, 75). RA'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar dışında enfeksiyonlar dan kaynaklanan ölüm riskinin de arttığı bilinmektedir.

Wallberg-jonsson ve ark.'nın (36) retrospektif çalışmalarında 211 olgunun incelenmesi sonucunda inflamasyonun kardiyovasküler hastalık ve mortalite için belirleyici faktör olduğunu söylemektedirler. RA'lı hastalarda myokard infarktüsü ve inme riskinin inflamasyon ilişkili damar hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir (36, 75). Bu nedenle tüm RA'lı olguların takip ve tedavileri sırasında kardiyovasküler risk faktörleri tanımlanmalı ve tedavi

edilmelidir. Bazı kanıtlar metotreksatın RA'lı hastalarda kardiyovasküler riskleri azalttığını göstermektedir.

Del Rincon ve ark. (90) RA'lı hastalarda hipertansiyon'un yüksek oranda görüldüğünü, bu durumun NSAİD kullanımına bağlı olduğunu, nadiren de renal vaskülit sonucu geliştiğini bildirmişlerdir RA'lı hastalarda. komorbideyi inceleyen çalışmaların bir çoğunda Diyabet yine sıklıkla görülen hastalıklar arasında bildirilmiştir .

Bizim çalışmamızda RA tanısına eşlik eden tanı konulmuş sekonder hastalıklarının sıklığına baktığımızda 350 olgumuzun %45,2 sinde eşlik eden hastalık bulunmaz iken % 55 olguda eşlik eden bir hastalık bulunuyordu. Hastaların %17,5 oranında Hipertansiyon, %1,2 sinde Diyabet ve % 4,4 olguda ise her iki hastalık birlikte bulunuyordu. Literatür ile uyumlu olarak RA tanı bulunan olgularda Hipertansiyon ve Diyabet en sık görülen sekonder hastalıklardır.

Çalışmamızda yaklaşık 10 yıllık bir süre içerisinde tanı konulmuş ve tek merkezde takip edilen RA'lı olguların genel özelliklerinin literatür bilgileri ile karşılaştırılması yapılmıştır. Bizim izlediğimiz popülasyon da hastalarımızın genel yaş ortalaması 51,7 olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından bakıldığında kadın baskınlığı hafifçe fazla bulunmuştur.

Hastalık başlangıcı %70 olguda kronik %30 olguda akut form olarak izlenmiştir. Eklem tutulumu açısından bakıldığında kronik poliartiküler tutulum örneği hastalığın temel prezantasyon şeklini oluşturmuştur. Hastalık bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ağırlıklı olarak kronik polisiklik patern izlemiş, monosiklik ve progressif patern izleyen hasta grubu daha az sıklıkta görülmüştür.

Literatürde anti CCP ve RF titreleri ile hastalık fenotipi arasında olmasada daha eroziv ve agresif bir hastalık seyri arasında ilişki olduğuna dikkat çekilmesine rağmen bu ilişki bizim izlediğimiz hasta grubunda istatistiksel olarak gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda hem deforme gelişiren hem de klasik DMARD yetersiz cevabı nedeniyle biyolojik tedaviye ihtiyaç duyan hasta grubunda RF titresini bu özellikleri taşımayan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur.

Sigara anti CCP ilişkisi ve sigara içen grupta ilaç cevabının yetersiz oluşu ve agresif seyir literatürde sıklıkla vurgulanmasına bizim hasta grubumuzda sigara kullanan ve kullanmayan hastalarımız arasında anti CCP ve RF pozitiflik oranı ve titre açısından fark bulunmamıştır.

Hastalığın eklem dışı bulgular ile prezante olabileceği bilinmektedir. Bizim çalışma grubumuzda sadece 4 olguda eklem dışı bulgular hastalığın başlangıç şeklini oluşturmuştur.

Eklem deformitesi gelişimi ile hastalık süresi RF ilişkisi bilinmektedir. Ayrıca poliartiküler başlangıç ve erken hasta yaşı deforme gelişimi açısından dikkat çekici faktörler arasında sayılabilir. Çalışmamızda da hastalık süresi 10 yıldan daha uzun hastalarda deforme sıklığının daha fazla olduğu görüldü. Deformiteli olgularımız ile deformitesiz olgularımızın biyolojik

ajan kullanım ihtiyacı karşılaştırıldığında deformite gelişen grubun biyolojik ajan ihtiyacı anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Olgularımızın tedavisi amacıyla kullanılan DMARD ve biyolojik ajan dağılımı literatür ile uyumlu bulundu. Biyolojik dışı DMARD tedavisi bizim hasta grubumuzda ağırlıklı olarak kombinasyon tedavisi şeklindeydi. Biyolojik dışı DMARD kullanan tüm olguların yaklaşık %25 'i MTXdışı ilaç kullanıyordu.

Eşlik eden hastalıklar açısından bakıldığında hasta grubumuzda literatür ile uyumlu olarak Hipertansiyon en sık görülen hastalık olarak dikkati çekiyordu. İkinci sıklıkta Diyabet dikkati çekerken iki hastalığın birlikte görüldüğü hasta grubu eşlik eden romatoloji dışı hastalıklar açısından bizim grubumuzda 3 sırada yer aldı.

EKLER

ROMATOİD ARTRİT RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME FORMU

AD SOYAD	EŞLİK EDEN HASTALIKLAR
BİLGİSAYAR NO	HT/DM/LİPİDEMİ/ SLE/SJÖGREN/SKLERODERMA
DOĞUM TARİHİ	DİĞER:.....
SİGARA/ SÜRE	
ALKOL	
DİĞER.....	
HASTALIK SÜRESİ	EKLEM DEFORMİTESİ VAR/YOK
HASTALIK BAŞLANGIÇ ŞEKLİ	TUTULUM ŞEKLİ
AKUT/KRONİK	MKF/PİF/DİF/EL BİLEK/ DİRSEK/OMUZ/AYAK BİLEĞİ
MONOARTİKÜLER/POLİARTİKÜLER DİĞER:.....	
TUTULAN EKLEM SAYISI	ŞİŞ EKLEM SAYISI
EXTRAARTİKÜLER TUTULUM VAR/YOK	
PULMONER/NÖROLOJİK/KARDİYOLOJİK/NODÜL	
RENAL/GÖZ/CİLT/VASKÜLİT/AMİLOİDOZ	
LABARTUVAR(1-TANI ANINDA)	2-TEDAVİ SIRASINDA VEYA SONRASINDA)
1-CCP	2-CCP
1-RF	2-RF
2-SEDİM	2-SEDİM
1-DAS 28	2- DAS 28

ROMATOİD ARTRİT RETPOSPEKTİF DEĞERLENDİRME FORMU

ŞU ANDA KULLANDIĞI DMARD

STEROİD /DOZ/SÜRE

METOTREKSAT

SALAZOPRİN

HİDROKSİKLOKİN

LEFNUNAMİD

DİĞER;.....

BİYOLOJİK AJAN İSİM/SÜRE/DOZ

REMİCADE

EMBREL

HUMİARA

ORENCİA

MAPTHERA

ACTEMRA

DİĞER;.....

BİYOLOJİK AJAN KULLANMADAN ÖNCE KULLANDIĞI İLAÇLAR DOZ/SÜRE

METOTREKSAT

SALAZOPRİN

PLAQUANİL

LEFNUNAMİD

STEROİD/DOZ/SÜRE

DİĞER;.....

KISALTMALAR

RA: Romatoid Artrit

ACR: American College of Rheumatology

Anti CCP: Anti-siklic sitr linlenmiş peptit antikoru

DMARD: Hastalığı modifiye edici ajan

MTX: Metotreksat

RF: Romatoid Fakt r

HLA: Human l kosit antijen

TNF: T m r nekrozis fakt r

IL-6:İnterl kin 6

IL-1:İnterl kin 1

CRP: C reaktif protein

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

PIF: Proksimal interfalangial

MKF: Metokarpofalangial

MTF: Metotarsofalangial

NSAİ: Non steroid anti inflamatuvar ila

HBV: Hepatit B vir s 

HCV: Hepatit C vir s 

COX: Siklooksijenaz

Gİ: Gastrointestinal

HCQ: Hidroksiklorokin

SSZ: Salazoprin

LEF: Lefnunamid

AZA: Azothiyopyirin

HACA: İnsan Antikimerik Antikor

SPSS: Statistical package for social science

KAYNAKLAR

1. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659-72.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-108.
3. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005;4(3):130-6.
4. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-602.
5. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006;355:704-12.
6. Myllykangas-Luosujarvi RA, Aho K, Isomaki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:193-202.
7. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861-74.
8. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4 Suppl 3:S265-72.
9. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:279-83.
10. Lockshin MD. Sex differences in autoimmune disease. *Orthop Clin North Am* 2006;37:629-33.
11. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R133.
12. Soderlin MK, Petersson IF, Bergman S, Svensson B. Smoking at onset of rheumatoid arthritis (RA) and its effect on disease activity and functional status: experiences from BARFOT, a long-term observational study on early RA. *Scand J Rheumatol* 2011;40:249-55.
13. Fisher MC, Hochberg MC, El-Taha M, et al. Smoking, smoking cessation, and disease activity in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012;39:904-9.
14. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006;65:366-71.
15. Oliver JE, Worthington J, Silman AJ. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:141-6.
16. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:70-5.
17. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429-42.
18. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.

19. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1587-93.
20. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002;46:906-12.
21. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:169-74.
22. 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 & Rheumatism* 2010;62:2569-81.
23. Akar S, Akkoc N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-6.
24. Hatemi G, Yazici H. Romatoid Artrit Klinik Belirti ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri J İmmunol Rheumatol-Special Topics* 2009;2:1-11.
25. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005;72:1037-47.
26. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:733-45.
27. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358:903-11.
28. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39 Suppl 1:24-9.
29. Scott DL. Rheumatoid arthritis: acute presentations and urgent complications. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2006;67:235-9.
30. Berkanovic E, Hurwicz ML. Rheumatoid arthritis and comorbidity. *J Rheumatol* 1990;17:888-92.
31. Combe B, Didry C, Gutierrez M, Anaya JM, Sany J. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Eur J Med* 1993;2:153-6.
32. van der Heijde DM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39 Suppl 1:9-16.
33. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score With 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), CI. *Arthritis Care & Research* 2011;63(S11):S14-S36.
34. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:707-22.
35. Emery P. Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2002;66:3-8.
36. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall

- mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26:2562-71.
37. Finesilver AG. Newer approaches to the treatment of rheumatoid arthritis. *WMJ*. 2003;102:34-7.
 38. Wolfe F, Allaire S, Michaud K. The prevalence and incidence of work disability in rheumatoid arthritis, and the effect of anti-tumor necrosis factor on work disability. *J Rheumatol* 2007;34:2211-7.
 39. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13:841-5.
 40. Diaz FJ, Rojas-Villarraga A, Salazar JC, et al. Anti-CCP antibodies are associated with early age at onset in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2011;78:175-8.
 41. Miriovsky BJ, Michaud K, Thiele GM, et al. Anti-CCP antibody and rheumatoid factor concentrations predict greater disease activity in men with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1292-7.
 42. Ward MM. Relative sensitivity to change of the erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein concentration in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:884-95.
 43. De Rycke L, Verhelst X, Kruithof E, et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:299-302.
 44. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1530-42.
 45. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:709-15.
 46. Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:30-43.
 47. Ruiz-Esquide V, Gomez-Puerta JA, Canete JD, et al. Effects of smoking on disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:2536-9.
 48. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum* 2005;52:1009-19.
 49. Erdem H, Güvenc I. Romatoid Artritinin Erken Tanısında Ultrasonografi ve Manyetik Resonans Görüntülemenin Yeri. *Türkiye Klinikleri J İmmunol Rheumatol-Special Topics* 2009;2:21-9.
 50. Calguneri M. Romatoid Artritinin DMARD kombinasyonları ile Takibi ve Hasta İzlemi. *Türkiye Klinikleri J İmmunol Rheumatol-Special Topics* 2009;2:42-55.
 51. Kalyoncu U, Ertenli I. Romatoid Artritinin Anti-TNF' ler ile Tedavisi ve Hasta İzlemi. *Türkiye Klinikleri J İmmunol Rheumatol-Special Topics* 2009;2:56-62.
 52. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005;13:343-70.

53. Mottonen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(6 Suppl 18):S59-65.
54. Caplan L, Wolfe F, Russell AS, Michaud K. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcomes. *J Rheumatol* 2007;34:696-705.
55. O'Dell JR. Combination DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a step closer to the goal. *Ann Rheum Dis* 1996;55:781-3.
56. O'Dell JR, Haire C, Erikson N, et al. Efficacy of triple DMARD therapy in patients with RA with suboptimal response to methotrexate. *J Rheumatol Suppl* 1996;44:72-4.
57. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
58. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
59. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 1995;50:137-56.
60. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis *Drugs*. 2005;65:1825-49.
61. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:14-21.
62. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:465-83.
63. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856-62.
64. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-50.
65. O'Dell JR. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein G, ed. *Kelley's textbook of rheumatology* 9ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2012:1137-60.
66. Taylor PC, Williams RO, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis--current and future directions. *Curr Dir Autoimmun*. 2000;2:83-102.
67. Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. *J Rheumatol Suppl* 2005;74:40-7.
68. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a

- multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
69. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-9.
 70. Askling J, Baecklund E, Granath F, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2009;68:648-53.
 71. Smedby KE, Askling J, Mariette X, Baecklund E. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas--an update. *J Intern Med* 2008;264:514-27.
 72. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
 73. Askling J, Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:334-9.
 74. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R5.
 75. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
 76. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:469-83.
 77. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:885-906.
 78. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2475-9.
 79. Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG. Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study *BMJ*. 2012;345:e5244.
 80. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R949-58.
 81. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum*. 2011;63:26-36.
 82. Naranjo A, Toloza S, Guimaraes da Silveira I, et al. Smokers and non smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:820-7.

83. Kallberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke. *Ann Rheum Dis* 2011;70:508-11.
84. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, et al. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum* 1999;42:910-7.
85. van der Woude D, Syversen SW, van der Voort EI, et al. The ACPA isotype profile reflects long-term radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1110-6.
86. Eberhardt K, Johnson PM, Rydgren L. The occurrence and significance of hand deformities in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991;30:211-3.
87. Johnsson PM, Eberhardt K. Hand deformities are important signs of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1398-401.
88. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:625-39.
89. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Impact of comorbidity on physical function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:536-41.
90. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım İç Hastalık ları Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran'a değerli hocalarım Prof. Dr. Kamil Dilek, Prof. Dr. Mustafa Güllülü, Prof. Dr. Mahmut Yavuz, Prof. Dr. Alpaslan Ersoy, Prof Dr Merih Yurtkuran'a tezimin oluşması ve yazılması sırasında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Cuma Bülent Gül, Uzm. Dr. Ediz Dalkılıç'a Romatoloji poliklinik hemşiresi Özden Atalay ve Gülüm Yapıcı'ya teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında desteğini esirgemeyen eşim Uzm. Dr. Banu Karabulut'a gösterdiği sabır ve hoşgörü için teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Sivas'ta doğdum. İlk, orta, lise öğrenimimi Sivas'ta tamamladım. 1987 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım.1993 yılında Tıp Fakültesini bitirdim. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. 1998 yılında uzman oldum. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dal'ında Romatoloji yan dal eğitimime başladım. 2001 yılında yan dal eğitimime ara vererek Mustafa Kemal Paşa Devlet Hastanesinde bir yıl iç hastalıkları uzmanı olarak çalıştım. 2002-2010 yılları arasında Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesin'de iç hastalıkları uzmanı olarak çalıştım. 2010 yılında Romatoloji eğitimimi tamamlamak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesin Romatoloji Bilim Dalında yan dal eğitimime tekrar başladım.